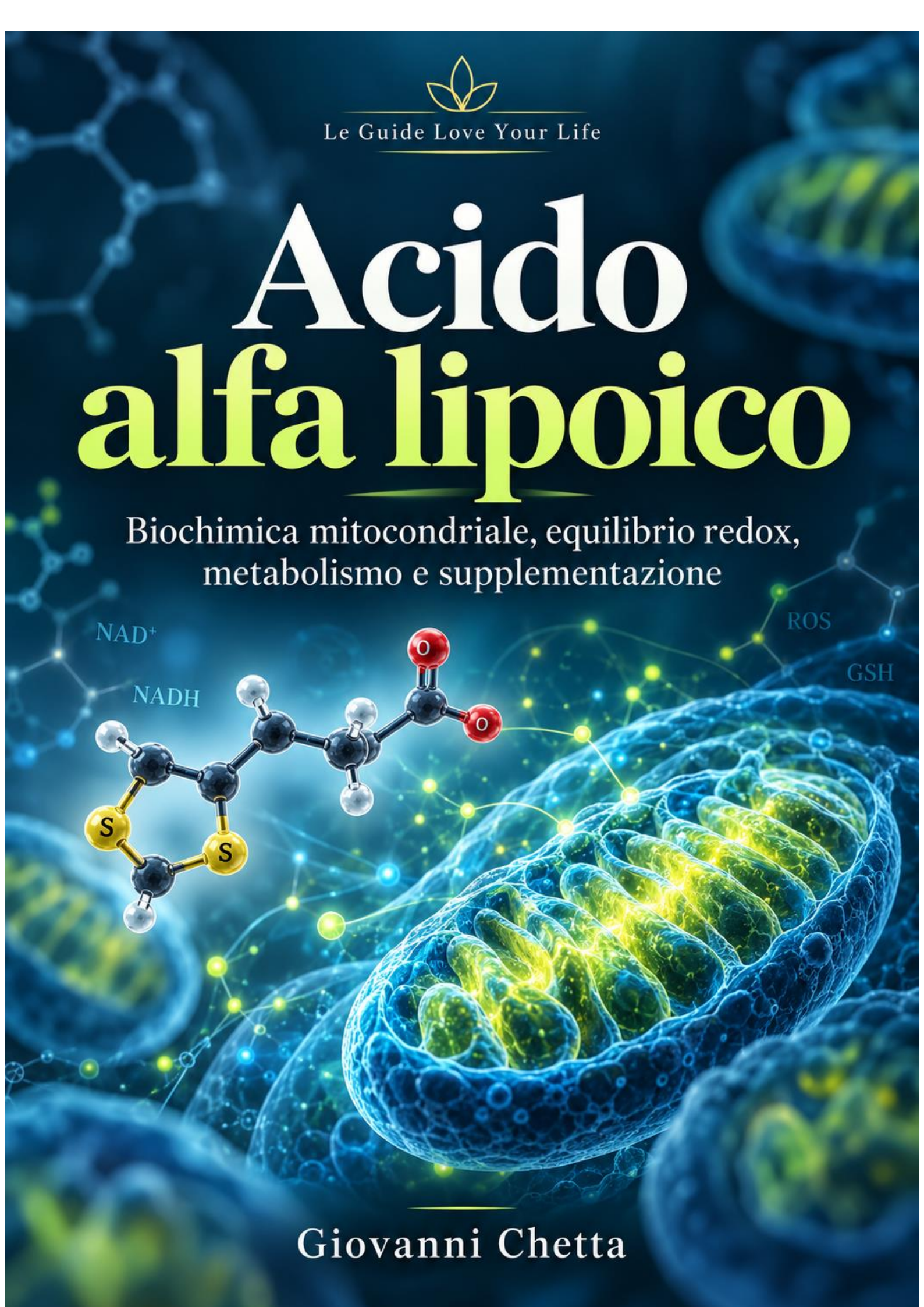
Le Guide Love Your Life

Acido alfa lipoico

Biochimica mitocondriale, equilibrio redox, metabolismo e supplementazione



Giovanni Chetta

ACIDO ALFA LIPOICO

Biochimica mitocondriale, equilibrio redox, metabolismo e supplementazione

Giovanni Chetta

Le Guide Love Your Life

Versione 1.0 – 2026

Sommario

Sommario 3
Introduzione 6
Guida alla lettura 7
1. Identità chimica: che cosa è davvero l'acido alfa lipoico 8
1.1 Struttura molecolare e nomenclatura 8
1.2 È anfotero? No: è soprattutto anfipatico 8
1.3 La "vitamina N": definizione storica, non nuova vitamina essenziale 8
2. Stereochimica e forme: R-ALA, S-ALA, racemato e lipoamide 10
2.1 R e S non sono dettagli nominali 10
2.2 Acido libero, lipoato e lipoamide 10
2.3 Stabilità e polimerizzazione 10
3. Sintesi endogena e lipoylation mitocondriale 12
3.1 Il precursore nasce dalla sintesi mitocondriale degli acidi grassi 12
3.2 LIPT2, LIAS e LIPT1: tre passaggi distinti 12
3.3 LIAS, radical-SAM e cluster ferro-zolfo 12
3.4 Due pool funzionalmente distinti: il dato sperimentale del 2026 12
4. Il cofattore mitocondriale: i complessi che dipendono dalla lipoamide 14
4.1 Piruvato deidrogenasi: dal glucosio all'acetil-CoA 14
4.2 α-chetoglutarato, aminoacidi ramificati e lisina 14
4.3 Sistema di scissione della glicina 14
5. ALA/DHLA e biologia redox 15
5.1 Antiossidante diretto o modulatore? 15
5.2 Riduzione dell'ALA libero 15
5.3 Ormesi e segnale redox 15
6. Glutatione, vitamine C ed E, coenzima Q10 e NAC 16
6.1 Glutatione: sintesi, riciclo e disponibilità di cisteina 16
6.2 Vitamina C, vitamina E e coenzima Q10 16
6.3 N-acetilcisteina: sinergia possibile, non obbligo 16
7. Segnalazione cellulare: Nrf2, NF-κB, AMPK e GLUT4 17
7.1 Nrf2: risposta adattativa più che scavenging 17
7.2 NF-κB e segnali infiammatori 17
7.3 AMPK, GLUT4 e metabolismo del glucosio 17
8. Assorbimento, distribuzione e farmacocinetica 18
8.1 Assorbimento rapido e variabile 18

8.2 Il pasto riduce l'esposizione 18
8.3 Trasporto e metabolismo 18
8.4 Fonti alimentari: esposizione fisiologica e dose supplementare 18
9. R-ALA in primo piano 20
9.1 Perché la forma R interessa 20
9.2 Superiorità biologica non significa superiorità clinica automatica 20
9.3 Sodio R-lipoato e altre forme stabilizzate 20
10. Invecchiamento, mitocondri e lipoylation 21
10.1 Che cosa cambia con l'età 21
10.2 Lipoylation e malattie mitocondriali 21
10.3 ALA come intervento farmacologico, non come "ricambio del cofattore" 21
11. Neuropatia diabetica: l'indicazione clinica più studiata 22
11.1 Razionale biologico 22
11.2 Evidenza endovenosa 22
11.3 Evidenza orale: il significato dei 600 mg 22
11.4 Trattamento lungo: risultati più complessi 22
11.5 Evidenza a medio-lungo termine: la revisione Cochrane 22
12. Insulino-resistenza, peso, fegato ed endotelio 24
12.1 Metabolismo glucidico: meccanismi promettenti, risultati clinici eterogenei 24
12.2 Peso corporeo 24
12.3 Fegato steatosico 24
12.4 Endotelio e microcircolo 24
13. Sistema nervoso e altre applicazioni: dove finisce l'evidenza 26
13.1 Neuroprotezione e neurodegenerazione 26
13.2 Sclerosi multipla e infiammazione 26
13.3 Burning mouth syndrome 26
13.4 Tossicologia e chelazione 26
14. Exercise physiology: ALA, ROS e adattamento all'allenamento 27
14.1 Le ROS dell'esercizio hanno una funzione 27
14.2 ALA prima o dopo l'allenamento? 27
14.3 ALA, insulina e captazione muscolare 27
15. Supplementazione: dosi, tempi e obiettivi 28
15.1 Milligrammi non significano la stessa cosa in ogni forma 28
15.2 Intervalli comunemente studiati 28
15.3 A digiuno e suddivisione della dose 28
16. Sinergie: quando l'associazione ha un senso biochimico 29

16.1 Acetil-L-carnitina 29
16.2 CoQ10 e PQQ 29
16.3 Vitamine del gruppo B e magnesio 29
16.4 NAC, glicina e glutatione 29
17. Conflitti, competizioni e distanze di assunzione 30
17.1 Biotina e SMVT: il conflitto più discusso 30
17.2 Minerali e metalli 30
17.3 Farmaci ipoglicemizzanti e insulina 30
17.4 Tiroide: dato sperimentale, non regola clinica 30
17.5 Tiamina e consumo cronico di alcol 30
18. Sicurezza, effetti avversi e sindrome autoimmune da insulina 32
18.1 Effetti avversi comuni 32
18.2 Ipoglicemia: due meccanismi da non confondere 32
18.3 ALA e IAS: un rischio raro ma reale 32
18.4 Sovradosaggio, gravidanza e popolazioni fragili 32
19. Protocollo pratico: come ragionare prima di usare R-ALA 33
19.1 Prima domanda: qual è l'obiettivo? 33
19.2 Seconda domanda: quale forma? 33
19.3 Terza domanda: che cosa va monitorato? 33
19.4 Un esempio di organizzazione non prescrittiva 33
20. Miti, equivoci e conclusioni 34
20.1 "È un antiossidante universale quindi va sempre bene" 34
20.2 "R-ALA è sempre due volte più potente del racemato" 34
20.3 "Chelando i metalli provoca sicuramente carenze" 34
20.4 "È una nuova vitamina" 34
20.5 Conclusione 35
Glossario 36
Bibliografia 38
L'Autore 40

Introduzione

L'acido α-lipoico, chiamato anche acido tioctico, occupa una posizione particolare nella biochimica umana. È noto soprattutto per l'attività antiossidante attribuita alla coppia acido α-lipoico/acido diidrolipoico; la sua funzione fisiologica essenziale nasce però altrove. L'organismo sintetizza il gruppo lipoyl nei mitocondri e lo lega covalentemente a specifiche proteine enzimatiche. La lipoamide così formata trasferisce gruppi acilici ed equivalenti riducenti in passaggi centrali del metabolismo energetico.

La supplementazione introduce una quota di acido α-lipoico libero con una farmacocinetica propria. Questa quota raggiunge compartimenti nei quali può agire come molecola redox, modulatore della segnalazione cellulare e substrato di sistemi di trasporto. Il lipoato proteico endogeno e l'ALA libero supplementare appartengono perciò a due livelli diversi. Gran parte degli equivoci sull'acido lipoico deriva dalla loro sovrapposizione.

Il volume dedica particolare attenzione all'enantiomero R, cioè R-ALA. Questa configurazione corrisponde alla forma biologica naturale incorporata nei sistemi enzimatici ed è riconosciuta con elevata specificità dal trasportatore multivitaminico sodio-dipendente. La coerenza stereochimica dell'R-ALA è quindi rilevante senza implicare che ogni formulazione contenente soltanto R-ALA sia clinicamente superiore a qualunque preparato racemico. La stabilità, il sale impiegato, la matrice, il rapporto con i pasti e la qualità delle prove cliniche restano determinanti.

La letteratura storica e divulgativa ha definito l'acido lipoico anche "vitamina N" o sostanza vitamin-like. L'espressione richiama la sua importanza biochimica senza coincidere con la classificazione nutrizionale di vitamina essenziale, perché l'essere umano possiede una via mitocondriale di sintesi endogena. Nel volume il termine "nuova vitamina" viene dunque usato soltanto nel suo significato storico o funzionale.

Punto chiave — Per comprendere l'ALA bisogna separare tre piani: il gruppo lipoyl covalentemente legato agli enzimi mitocondriali, l'ALA libero assunto come integratore e il sistema redox ALA/DHLA. I tre piani comunicano ma non sono intercambiabili.

Guida alla lettura

Il percorso segue una logica progressiva: dalla chimica alla fisiologia e dalla fisiologia alla pratica. I primi capitoli affrontano struttura, stereochimica, sintesi endogena e lipoylation; la parte centrale entra nella bioenergetica, nella rete redox, nella segnalazione cellulare e nella farmacocinetica; i capitoli conclusivi discutono evidenze cliniche, dosaggio, sinergie, interazioni, sicurezza e criteri di utilizzo.

Alla prima occorrenza utile di ciascun capitolo le sigle vengono espanse e, quando serve, viene indicata anche la natura della molecola o del sistema citato. Il Glossario finale raccoglie i termini biochimici, clinici e farmacocinetici principali e offre un riferimento rapido durante la lettura.

Le quantità riportate corrispondono a dosi studiate o impiegate nella pratica clinica e non costituiscono prescrizioni individuali. Il testo mantiene distinta la plausibilità di un meccanismo dalla dimostrazione di efficacia clinica. I risultati ottenuti in vitro o nei modelli animali vengono quindi descritti nel loro contesto sperimentale senza trasferirli automaticamente all'essere umano.

Livello	Significato nel volume
Meccanismo biochimico	Relazione molecolare o enzimatica ben caratterizzata.
Evidenza preclinica	Risultato ottenuto in cellule, tessuti o modelli animali.
Segnale clinico	Risultato umano interessante ma ancora limitato per numerosità, durata o replicazione.
Evidenza clinica consolidata	Risultato sostenuto da studi controllati coerenti e clinicamente interpretabili.

1. Identità chimica: che cosa è davvero l'acido alfa lipoico

1.1 Struttura molecolare e nomenclatura

L'acido α-lipoico (ALA, acido tioctico; piccola molecola organosolforata) è l'acido 6,8-ditioottanoico, più precisamente 5-(1,2-ditiolan-3-il)pentanoico. La formula molecolare è $C_8H_{14}O_2S_2$ e la massa molecolare è circa 206,33 g/mol. La molecola contiene un anello 1,2-ditiolano con un ponte disolfuro e una catena alifatica che termina con un gruppo carbossilico.

Il ponte disolfuro può essere ridotto ad acido diidrolipoico (DHLA, forma ditiolica ridotta). Il passaggio ALA ↔ DHLA comporta lo scambio di due elettroni e due protoni e genera una coppia redox capace di interagire con diversi sistemi cellulari. La funzione fisiologica più caratteristica del gruppo lipoyl emerge però quando esso è legato a una lisina di specifiche proteine mitocondriali.

1.2 È anfotero? No: è soprattutto anfipatico

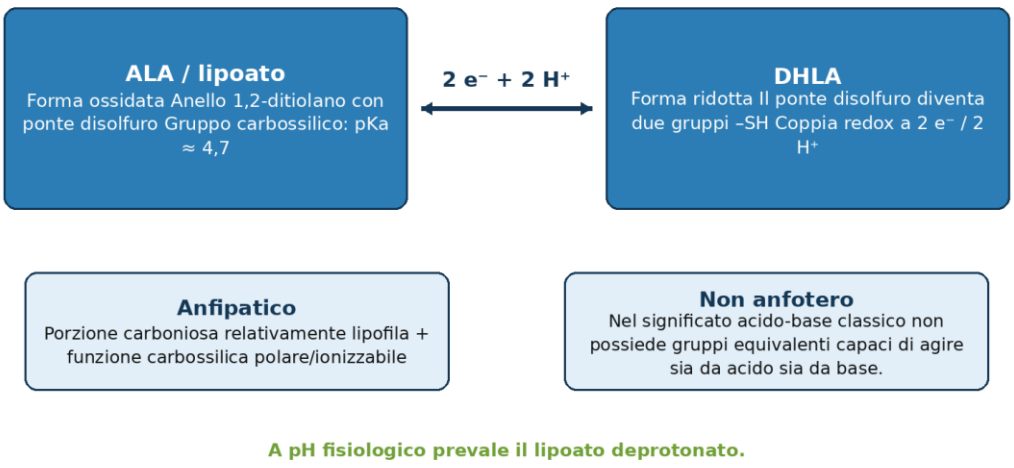
L'ALA non viene considerato anfotero nel significato acido-base classico. Una sostanza anfotera possiede gruppi capaci di comportarsi, in condizioni opportune, sia da acido sia da base. Nell'acido α-lipoico la funzione ionizzabile dominante è il gruppo carbossilico, con pKa vicino a 4,7; a pH fisiologico la molecola è quindi prevalentemente presente come lipoato, cioè nella forma carbossilato deprotonata.

Il termine più appropriato è anfipatico. L'anello ditiolanico e la catena carboniosa forniscono una componente relativamente lipofila mentre il carbossilato aumenta la polarità. L'ALA può così interagire con ambienti biologici differenti. La comune definizione di "antiossidante sia idrosolubile sia liposolubile" coglie una parte di questa proprietà e allo stesso tempo semplifica un comportamento influenzato da pH, forma chimica, legame con proteine e formulazione.

1.3 La "vitamina N": definizione storica, non nuova vitamina essenziale

L'acido lipoico fu isolato e caratterizzato nella prima metà del Novecento come fattore di crescita microbico e cofattore metabolico. In alcuni testi prese il nome di vitamina N e ancora oggi viene talvolta presentato come una "nuova vitamina". Questa definizione evidenzia la centralità della molecola senza trasformarla in una vitamina essenziale: nell'essere umano il gruppo lipoyl viene sintetizzato nel mitocondrio e l'organismo non dipende esclusivamente dall'apporto dietetico.

ALA: struttura, anfipaticità e coppia redox



A pH fisiologico prevale il lipoato deprotonato.

Struttura funzionale e coppia redox ALA/DHLA; lo schema distingue anfipaticità da anfoterismo.

Proprietà	Dato essenziale	Significato
Formula	$C_8H_{14}O_2S_2$	Molecola organosolforata a otto atomi di carbonio.
Massa molecolare	≈ 206,33 g/mol	Utile per confrontare dosi molari e formulazioni.
Gruppo acido	Carbossile, pKa ≈ 4,7	A pH fisiologico prevale la forma lipoato.
Sistema redox	ALA/DHLA	Il ponte disolfuro può essere ridotto a due gruppi tiolici.
Chiralità	Centro stereogenico in C6	Esistono enantiomeri R e S.
Carattere fisicochimico	Anfipatico	La molecola combina una porzione apolare e una funzione polare/ionizzabile.

In sintesi — L'ALA non è correttamente definito anfotero. La sua caratteristica più utile è l'anfipaticità. Il termine vitamina N ha valore storico e funzionale, non identifica una vitamina essenziale riconosciuta.

2. Stereochimica e forme: R-ALA, S-ALA, racemato e lipoamide

2.1 R e S non sono dettagli nominali

Il centro chirale dell'acido α-lipoico genera due enantiomeri, R-(+)-ALA e S-(−)-ALA. La biosintesi biologica produce la configurazione R, che è la forma incorporata negli enzimi lipoyl-dipendenti. L'enantiomero S compare soprattutto nelle preparazioni sintetiche racemiche, nelle quali R e S sono presenti in rapporto approssimativamente 1:1.

La stereochimica influenza il riconoscimento da parte di proteine e trasportatori. Nei sistemi sperimentali ricostituiti il trasportatore multivitaminico sodio-dipendente umano, hSMVT, mostra una marcata preferenza per R-ALA. Il dato conferma la coerenza biologica dell'enantiomero R senza dimostrare una superiorità clinica universale di qualsiasi prodotto R-ALA rispetto al racemato.

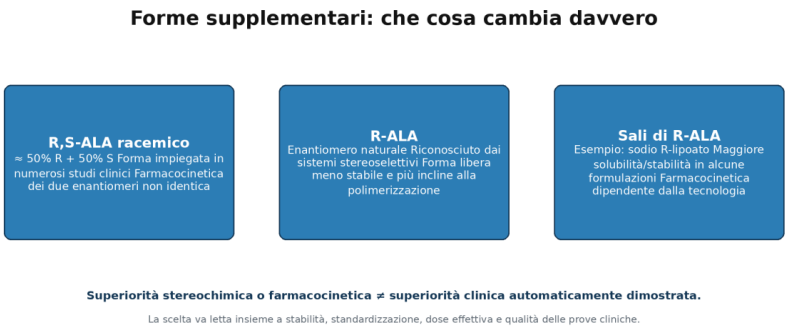
2.2 Acido libero, lipoato e lipoamide

Nel linguaggio biochimico bisogna distinguere l'acido libero dal lipoato ionizzato e dalla lipoamide. La lipoamide è il gruppo lipoyl legato tramite legame ammidico al gruppo ε-amminico di una lisina presente nelle proteine bersaglio. Questa forma legata costituisce il vero cofattore mobile dei complessi deidrogenasici.

La riduzione del ponte disolfuro genera la diidrolipoamide quando il gruppo è legato alla proteina e DHLA quando si parla della molecola libera. Il passaggio ciclico fra forma ossidata e ridotta permette al "braccio" lipoyl di raccogliere, trasportare e cedere intermedi catalitici senza liberarne quantità significative nel mezzo mitocondriale.

2.3 Stabilità e polimerizzazione

R-ALA libero è meno stabile, sul piano fisico e chimico, di alcune forme saline. Calore, tempo e condizioni di formulazione possono favorirne la polimerizzazione o la degradazione. La conversione in sali, fra i quali il sodio R-lipoato, può migliorare solubilità e stabilità e modificare la farmacocinetica. Il vantaggio effettivo dipende dalla formulazione concreta più che dal semplice nome della forma utilizzata.



Confronto concettuale fra racemato, R-ALA e sali stabilizzati di R-ALA.

Forma	Punto di forza	Limite o cautela
R,S-ALA	È la forma impiegata in molti studi clinici storici, inclusi studi sulla neuropatia diabetica.	Contiene anche S-ALA; la farmacocinetica dei due enantiomeri non è identica.

Forma	Punto di forza	Limite o cautela
R-ALA	Corrisponde all'enantiomero naturale e al substrato fisiologico di sistemi stereoselettivi.	Il prodotto libero può essere meno stabile e più incline alla polimerizzazione.
S-ALA	Consente di studiare stereoselettività e metabolismo.	Non rappresenta il cofattore naturale incorporato negli enzimi umani.
Sodio R-lipoato	Può offrire maggiore solubilità e stabilità in specifiche formulazioni.	La maggiore esposizione plasmatica non equivale automaticamente a maggiore efficacia clinica.
In sintesi — La forma R è quella fisiologica. La forma racemica possiede la maggior parte della storia clinica pubblicata. La qualità della formulazione conta almeno quanto l'etichetta stereochimica.		

3. Sintesi endogena e lipoylation mitocondriale

3.1 Il precursore nasce dalla sintesi mitocondriale degli acidi grassi

La sintesi endogena del gruppo lipoyl avviene nel mitocondrio e utilizza la via di sintesi mitocondriale degli acidi grassi, indicata come mtFAS (mitochondrial fatty acid synthesis, sistema biosintetico lipidico mitocondriale). La via produce un gruppo octanoyl legato alla acyl carrier protein, ACP (proteina trasportatrice di acili). L'octanoyl-ACP rappresenta il precursore immediato sul quale verranno introdotti i due atomi di zolfo caratteristici dell'acido lipoico.

3.2 LIPT2, LIAS e LIPT1: tre passaggi distinti

La lipoyl(octanoyl) transferase 2, LIPT2 (enzima transferasi mitocondriale), trasferisce il gruppo octanoyl dall'ACP alla proteina H del sistema di scissione della glicina, GCSH (glycine cleavage system H protein, proteina trasportatrice del sistema glicina). La lipoic acid synthase, LIAS (enzima radical-SAM mitocondriale contenente un cluster ferro-zolfo), inserisce poi due atomi di zolfo nelle posizioni 6 e 8 del gruppo octanoyl. Il prodotto è il gruppo lipoyl legato a GCSH.

La lipoyltransferase 1, LIPT1 (enzima transferasi mitocondriale), trasferisce quindi il gruppo lipoyl da GCSH alle proteine bersaglio dei complessi deidrogenasici. Questa sequenza chiarisce un punto essenziale: la presenza di ALA libero nel sangue non equivale al corretto funzionamento della lipoylation endogena.

3.3 LIAS, radical-SAM e cluster ferro-zolfo

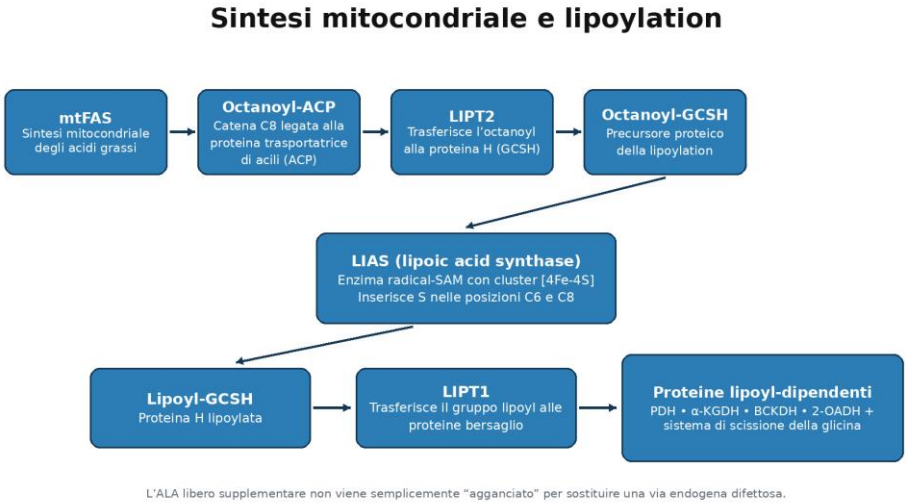
LIAS appartiene alla famiglia degli enzimi radical-SAM. Questi enzimi utilizzano S-adenosilmetionina (SAM, donatore metabolico di gruppi metile e precursore radicalico) e cluster [4Fe-4S] per catalizzare reazioni altrimenti difficili. La formazione dei legami C–S del gruppo lipoyl richiede quindi una macchina molecolare complessa che collega la sintesi dell'acido lipoico alla biologia dei cluster ferro-zolfo. Difetti genetici di LIAS, LIPT1 o LIPT2 possono produrre gravi malattie mitocondriali nelle quali l'ALA libero supplementare non ripristina necessariamente la lipoylation proteica.

3.4 Due pool funzionalmente distinti: il dato sperimentale del 2026

Un lavoro pubblicato nel 2026 ha fornito una dimostrazione sperimentale particolarmente utile per leggere correttamente la supplementazione. Nelle cellule studiate l'acido lipoico prodotto dalla sintesi mitocondriale degli acidi grassi rimaneva soprattutto nel pool legato alle proteine. L'ALA esogeno aumentava invece il pool intracellulare libero senza ripristinare lipoylation proteica, respirazione mitocondriale o proliferazione quando la via mtFAS era compromessa. La supplementazione conserva possibili effetti biologici però questi effetti appartengono alla farmacologia dell'ALA libero e non alla ricostruzione del cofattore lipoyl endogeno. Nello stesso modello il profilo cellulare dell'ALA supplementare ricordava più quello di un modulatore redox, come la N-acetil-L-cisteina, che quello di un sostituto della biosintesi lipoyl.

Aspetto	Gruppo lipoyl proteico endogeno	ALA/R-ALA libero supplementare
Origine	Sintesi intramitocondriale tramite mtFAS, LIPT2, LIAS e LIPT1.	Assorbimento dall'esterno dopo alimenti o integratori.
Forma prevalente	Covalentemente legato a specifiche lisine delle proteine bersaglio.	Molecola libera, rapidamente assorbita e metabolizzata.

Aspetto	Gruppo lipoyl proteico endogeno	ALA/R-ALA libero supplementare
Funzione dominante	Cofattore mobile dei complessi deidrogenasici e del sistema di scissione della glicina.	Modulazione redox, segnalazione e altri effetti farmacologici dipendenti dall'esposizione.
Rapporto con mtFAS	Dipende direttamente dall'integrità della via mitocondriale.	Può aumentare il pool libero anche quando mtFAS è compromessa.
Difetto di lipoylation	La perdita della via riduce la funzione dei complessi lipoyl-dipendenti.	Non è dimostrato che l'ALA libero ricostruisca la lipoylation in una via endogena difettosa.



Via semplificata della sintesi mitocondriale del gruppo lipoyl e del suo trasferimento alle proteine bersaglio.

Errore frequente — L'integratore di ALA non deve essere descritto come se "ricaricasse" direttamente tutti gli enzimi privi di lipoato. Nell'uomo la via di assemblaggio del gruppo lipoyl è intramitocondriale, proteina-dipendente e altamente organizzata.

4. Il cofattore mitocondriale: i complessi che dipendono dalla lipoamide

4.1 Piruvato deidrogenasi: dal glucosio all'acetil-CoA

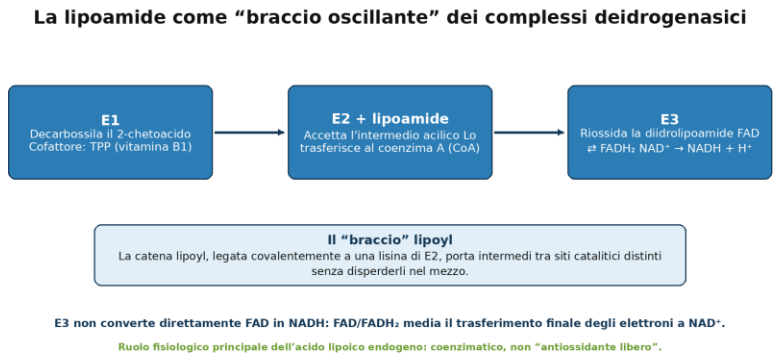
Il complesso piruvato deidrogenasi, PDH (pyruvate dehydrogenase complex, complesso multienzimatico mitocondriale), collega la glicolisi al ciclo dell'acido citrico convertendo il piruvato in acetil-coenzima A. Nel complesso, E1 è la subunità decarbossilante dipendente dalla tiamina pirofosfato, TPP (coenzima derivato dalla vitamina B1); E2 è la diidrolipoamide acetiltransferasi che porta i domini lipoyl; E3 è la diidrolipoamide deidrogenasi, una flavoproteina che usa flavina adenina dinucleotide, FAD, e trasferisce infine gli elettroni al nicotinammide adenina dinucleotide ossidato, NAD^+, formando NADH. Il braccio lipoyl di E2 accetta l'intermedio generato da E1, lo trasferisce al coenzima A e viene poi riossidato attraverso E3.

4.2 α-chetoglutarato, aminoacidi ramificati e lisina

Lo stesso principio si applica al complesso α-chetoglutarato deidrogenasi, α-KGDH (alpha-ketoglutarate dehydrogenase, complesso del ciclo di Krebs), al complesso deidrogenasi degli α-chetoacidi a catena ramificata, BCKDH (branched-chain alpha-ketoacid dehydrogenase, complesso catabolico degli aminoacidi ramificati), e al sistema 2-oxoadipato deidrogenasi, 2-OADH (complesso coinvolto nel catabolismo della lisina e del triptofano). La lipoylation collega quindi metabolismo glucidico, ciclo di Krebs e catabolismo aminoacidico.

4.3 Sistema di scissione della glicina

La proteina H del sistema di scissione della glicina, GCSH, è sia un componente funzionale del metabolismo della glicina sia una piattaforma centrale per l'assemblaggio del gruppo lipoyl nell'uomo. Questa doppia funzione chiarisce perché alcuni difetti della lipoylation possano associarsi a iperglicinemia e a fenotipi neurologici severi.



La lipoamide legata a E2 funziona come braccio oscillante fra i siti catalitici E1, E2 ed E3.

Sistema	Funzione metabolica	Ruolo del gruppo lipoyl
PDH	Piruvato → acetil-CoA	Trasferimento dell'intermedio acetilico ed elettroni.
α-KGDH	α-chetoglutarato → succinil-CoA	Passaggio chiave del ciclo dell'acido citrico.
BCKDH	Catabolismo leucina, isoleucina e valina	Gestione degli α-chetoacidi ramificati.
2-OADH	Catabolismo di 2-oxoadipato	Collegamento al metabolismo di lisina e triptofano.

5. ALA/DHLA e biologia redox

5.1 Antiossidante diretto o modulatore?

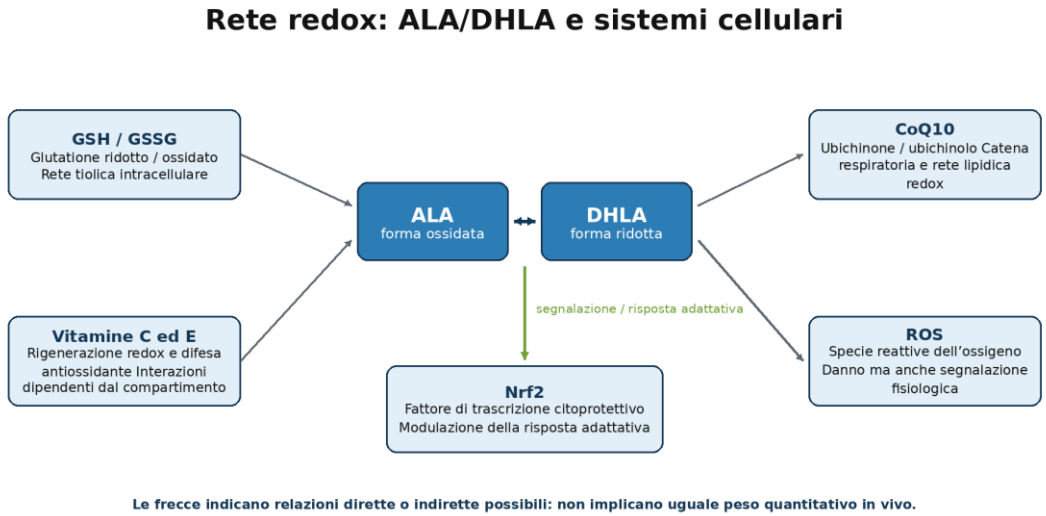
La coppia acido α-lipoico/acido diidrolipoico, ALA/DHLA, possiede un potenziale redox che permette reazioni con specie ossidanti, tioli e altri sistemi antiossidanti. Da qui nasce la nota definizione di “antiossidante universale”. L’espressione è efficace sul piano divulgativo e rischia però di attribuire alla molecola un’azione troppo semplice: dopo assunzione orale le concentrazioni plasmatiche sono transitorie e l’ALA viene metabolizzato rapidamente. Una parte rilevante degli effetti osservati in vivo può dipendere quindi dalla modulazione di reti cellulari più che dalla neutralizzazione stechiometrica dei radicali.

5.2 Riduzione dell’ALA libero

L’ALA libero può essere ridotto ad acido diidrolipoico, DHLA, da sistemi enzimatici che utilizzano nicotinammide adenina dinucleotide ridotta, NADH, nicotinammide adenina dinucleotide fosfato ridotta, NADPH, e diverse flavoproteine cellulari. Il rapporto fra forma ossidata e forma ridotta varia in funzione del compartimento, della disponibilità di substrati e dello stato redox. Questo processo è distinto dal ciclo catalitico della lipoamide legata alle deidrogenasi, nel quale la riossidazione costituisce parte integrante della reazione enzimatica.

5.3 Ormesi e segnale redox

Le specie reattive dell’ossigeno, ROS (reactive oxygen species, specie reattive derivate dall’ossigeno), non sono soltanto prodotti dannosi. A basse concentrazioni partecipano alla segnalazione che governa adattamento, risposta allo stress e biogenesi mitocondriale. La fisiologia redox richiede perciò equilibrio, non azzeramento del segnale ossidativo. Questa distinzione diventa particolarmente rilevante durante l’esercizio fisico e nell’impiego cronico di antiossidanti ad alte dosi.



Rete redox semplificata; le relazioni illustrate non implicano la stessa importanza quantitativa in ogni tessuto o dose.

6. Glutatione, vitamine C ed E, coenzima Q10 e NAC

6.1 Glutatione: sintesi, riciclo e disponibilità di cisteina

Il glutatione ridotto, GSH (glutatione, tripeptide antiossidante intracellulare), rappresenta uno dei principali tamponi redox cellulari. L'acido α-lipoico, ALA, può favorire il mantenimento del GSH attraverso più meccanismi, fra i quali modulazione della disponibilità di cisteina, attivazione di risposte trascrizionali e interazioni con sistemi di riduzione. È quindi più corretto parlare di sostegno alla rete del glutatione che di una semplice reazione diretta ALA → GSH.

6.2 Vitamina C, vitamina E e coenzima Q10

L'acido ascorbico, cioè vitamina C (vitamina idrosolubile antiossidante), l'α-tocoferolo, cioè vitamina E (vitamina liposolubile antiossidante), e il coenzima Q10 (ubichinone/ubichinolo, chinone della catena respiratoria) partecipano a circuiti di rigenerazione redox interconnessi. L'acido diidrolipoico, DHLA (forma ridotta dell'ALA), può contribuire alla riduzione di specie ossidate in sistemi sperimentali ma la rilevanza quantitativa di ogni passaggio nell'uomo dipende dalle concentrazioni effettivamente raggiunte nei tessuti.

6.3 N-acetilcisteina: sinergia possibile, non obbligo

La N-acetil-L-cisteina, NAC (derivato acetilato della cisteina e precursore del glutatione), aumenta la disponibilità di cisteina necessaria alla sintesi di GSH. ALA e NAC agiscono su passaggi parzialmente diversi della stessa rete. La loro associazione ha un razionale quando l'obiettivo è sostenere la capacità tiolica e il glutatione; non esistono invece dati che impongano la somministrazione simultanea o un rapporto di dose universale.

Componente	Relazione con ALA	Lettura pratica
GSH	ALA può sostenere sintesi e stato redox del glutatione.	Sinergia biologica plausibile; effetto dipendente dallo stato cellulare.
NAC	Fornisce cisteina e sostiene GSH.	Associazione razionale ma non necessaria in ogni protocollo.
Vitamina C	Interagisce con la rete di rigenerazione antiossidante.	Evitare di trasformare una rete fisiologica in un "cocktail" indiscriminato ad alte dosi.
Vitamina E	Protegge le membrane; può essere rigenerata indirettamente attraverso la rete redox.	Valutare dieta, stato nutrizionale e obiettivo.
CoQ10	Partecipa al trasporto elettronico mitocondriale e al sistema ubichinone/ubichinolo.	Sinergia concettuale con il supporto mitocondriale, non equivalenza funzionale.

7. Segnalazione cellulare: Nrf2, NF-κB, AMPK e GLUT4

7.1 Nrf2: risposta adattativa più che scavenging

Il nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2 (fattore di trascrizione che coordina geni citoprotettivi), aumenta l'espressione di enzimi di fase II e di sistemi coinvolti nella sintesi e nel riciclo del glutatione. Nei modelli cellulari e animali l'acido α-lipoico, ALA, può favorirne l'attivazione. Questo meccanismo offre una spiegazione plausibile per effetti che possono protrarsi oltre la breve permanenza della molecola nel plasma.

7.2 NF-κB e segnali infiammatori

Il nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF-κB (famiglia di fattori di trascrizione pro-infiammatori e immunoregolatori), risente dell'ambiente redox. Nei modelli preclinici ALA può attenuare l'attivazione di NF-κB e l'espressione di mediatori infiammatori. Nell'essere umano la traduzione clinica è più variabile, perché l'infiammazione nasce da condizioni differenti e difficilmente viene corretta da un singolo nutraceutico.

7.3 AMPK, GLUT4 e metabolismo del glucosio

La AMP-activated protein kinase, AMPK (chinasi sensore dello stato energetico cellulare), e il glucose transporter type 4, GLUT4 (trasportatore insulinodipendente del glucosio espresso soprattutto in muscolo e tessuto adiposo), partecipano agli effetti metabolici attribuiti all'ALA. Nei sistemi sperimentali l'ALA può aumentare la traslocazione di GLUT4 e favorire l'ingresso del glucosio. Gli studi clinici sul metabolismo mostrano però risultati meno uniformi su glicemia e insulino-resistenza. La plausibilità del meccanismo non garantisce quindi la risposta clinica nel singolo soggetto.

> **Principio di metodo —** Un meccanismo molecolare descrive come un effetto potrebbe avvenire. Uno studio clinico controllato stabilisce se l'effetto è abbastanza grande e riproducibile da essere rilevante per le persone.

8. Assorbimento, distribuzione e farmacocinetica

8.1 Assorbimento rapido e variabile

Dopo assunzione orale l'acido α-lipoico, ALA, viene assorbito rapidamente. L'esposizione sistemica varia però in misura considerevole fra individui. Nelle formulazioni a rilascio immediato il picco plasmatico compare in genere entro circa un'ora e l'emivita è breve; il metabolismo di primo passaggio e la rapida biotrasformazione limitano la quota di molecola immodificata che resta in circolo.

8.2 Il pasto riduce l'esposizione

Il cibo può ridurre l'assorbimento dell'ALA o renderlo più variabile. Molti protocolli e fogli tecnici indicano per questo motivo l'assunzione a digiuno, spesso 30–60 minuti prima del pasto oppure almeno due ore dopo. L'indicazione mira soprattutto a ottimizzare la farmacocinetica; in presenza di disturbi gastrointestinali la tollerabilità può richiedere un compromesso individuale.

8.3 Trasporto e metabolismo

Il sodium-dependent multivitamin transporter, SMVT o SLC5A6 (trasportatore di membrana sodio-dipendente), riconosce biotina, acido pantotenico e lipoato. L'enantiomero R dell'acido α-lipoico, R-ALA, interagisce in modo stereoselettivo con la forma umana del trasportatore, hSMVT. L'assorbimento complessivo dell'ALA non dipende necessariamente da questa sola via: formulazione, pH e trasporti alternativi possono modificare l'esposizione.

Una volta assorbito, l'ALA viene rapidamente trasformato attraverso reazioni che comprendono β-ossidazione della catena laterale e modificazioni dello zolfo. I metaboliti vengono eliminati soprattutto per via renale. La breve permanenza nel plasma non implica necessariamente un'azione biologica altrettanto breve, perché i segnali cellulari e le modificazioni dello stato redox possono continuare anche quando la concentrazione circolante è già diminuita.

8.4 Fonti alimentari: esposizione fisiologica e dose supplementare

Negli alimenti l'acido lipoico è presente soprattutto come gruppo lipoyl legato alle proteine, non come grande quantità di ALA libero. Frattaglie e tessuti animali metabolicamente attivi ne contengono quote misurabili; quantità inferiori compaiono anche in diversi vegetali. L'esposizione alimentare resta comunque molto più bassa rispetto alle centinaia di milligrammi usate negli integratori e negli studi clinici. Un integratore di R-ALA non rappresenta quindi una semplice riproduzione quantitativa dell'apporto alimentare.

Fonte	Forma prevalente	Significato pratico
Frattaglie e tessuti animali	Gruppo lipoyl legato a proteine enzimatiche.	Contributo alimentare fisiologico, quantitativamente lontano dalle dosi supplementari.
Alimenti vegetali	Piccole quantità di composti lipoyl/proteine lipoylate.	Apporto nutrizionale variabile e non equivalente a una dose farmacologica.
Integratori di ALA o R-ALA	Molecola libera o sale stabilizzato.	Espone a quantità molto maggiori e segue una farmacocinetica propria.

Aspetto	Caratteristica	Conseguenza pratica
Tmax	Generalmente rapido, spesso nell'ordine di decine di minuti.	La concentrazione plasmatica sale e scende rapidamente.
Pasto	Può ridurre o rendere più variabile l'esposizione.	Quando possibile, preferire l'assunzione lontano dai pasti.
Primo passaggio	Importante metabolismo presistemico.	La dose orale non equivale alla quota sistemicamente disponibile.
Formulazione	Sali e tecnologie diverse modificano solubilità e stabilità.	Confrontare prodotti sulla base di dati reali, non soltanto dei milligrammi in etichetta.

9. R-ALA in primo piano

9.1 Perché la forma R interessa

L'enantiomero R dell'acido α-lipoico, R-ALA, coincide con la configurazione prodotta dai sistemi biologici e con la forma funzionale del gruppo lipoyl incorporato nelle proteine. Anche il trasporto mediato dalla forma umana del sodium-dependent multivitamin transporter, hSMVT (trasportatore multivitaminico sodio-dipendente umano), mostra in esperimenti biochimici una marcata preferenza per l'enantiomero R. La scelta di R-ALA è perciò coerente quando si vuole utilizzare la configurazione naturale.

9.2 Superiorità biologica non significa superiorità clinica automatica

Gran parte dell'evidenza clinica sulla neuropatia diabetica deriva da studi condotti con acido α-lipoico racemico. Gli studi farmacocinetici documentano esposizioni differenti fra R-ALA, racemato e sali di R-ALA; i confronti clinici diretti fra formulazioni rimangono però troppo limitati per costruire una graduatoria generale. Nella scelta pratica contano quindi purezza enantiomerica, stabilità, standardizzazione e dati specifici del prodotto.

9.3 Sodio R-lipoato e altre forme stabilizzate

La conversione dell'R-ALA in sodio R-lipoato può migliorare la solubilità acquosa e ridurre la tendenza alla polimerizzazione in determinate condizioni. In volontari sani alcune formulazioni di sodio R-lipoato hanno prodotto picchi plasmatici e aree sotto la curva maggiori rispetto a forme meno solubili. Una maggiore esposizione sistemica può essere utile dal punto di vista farmacocinetico senza stabilire, da sola, quale formulazione offra il miglior risultato clinico in ogni indicazione.



La forma naturale R è biologicamente coerente; l'efficacia finale dipende anche dalla formulazione e dalla qualità dell'evidenza clinica.

10. Invecchiamento, mitocondri e lipoylation

10.1 Che cosa cambia con l'età

Con l'invecchiamento cambiano funzione mitocondriale, dinamica redox, disponibilità di cofattori e risposta allo stress. Nei modelli sperimentali sono state osservate alterazioni degli enzimi lipoyl-dipendenti e risposte metaboliche favorevoli dopo supplementazione di acido α-lipoico, ALA. Le evidenze disponibili non permettono però di descrivere nell'essere umano sano una semplice "carenza di ALA" che progredisca linearmente con l'età.

10.2 Lipoylation e malattie mitocondriali

I difetti genetici della via formata da lipoyl(octanoyl) transferase 2, LIPT2 (enzima transferasi mitocondriale), lipoic acid synthase, LIAS (enzima radical-SAM mitocondriale), e lipoyltransferase 1, LIPT1 (enzima transferasi mitocondriale), mostrano quanto la lipoylation sia essenziale. Le conseguenze possono comprendere encefalopatia, acidosi lattica, alterazioni del metabolismo della glicina e riduzione dell'attività dei complessi deidrogenasici. In questi difetti il problema riguarda l'assemblaggio intramitocondriale e la somministrazione di acido α-lipoico, ALA, libero non ricostruisce necessariamente il gruppo lipoyl sulle proteine.

10.3 ALA come intervento farmacologico, non come "ricambio del cofattore"

Quando l'enantiomero R dell'acido α-lipoico, R-ALA, viene assunto in età adulta, gli effetti più plausibili appartengono alla farmacologia della molecola libera: modulazione redox, segnalazione, flusso di glucosio e interazioni con i sistemi antiossidanti. Tenere distinto questo piano dalla biosintesi endogena evita di attribuire all'integratore la funzione di semplice "ricambio" del cofattore lipoyl.

Messaggio chiave — Nell'invecchiamento il bersaglio non è semplicemente "alzare l'ALA". Il contesto mitocondriale comprende disponibilità energetica, attività dei complessi enzimatici, biogenesi, mitofagia, stato dei cluster ferro-zolfo e rete redox.

11. Neuropatia diabetica: l'indicazione clinica più studiata

11.1 Razionale biologico

La polineuropatia diabetica distale simmetrica deriva dall'interazione fra iperglicemia cronica, stress ossidativo, alterazioni microvascolari, disfunzione mitocondriale e danno delle fibre nervose. L'acido α-lipoico, ALA, è stato studiato perché può agire su più nodi di questa rete, compresi stato redox, flusso ematico endoneurale e metabolismo del glucosio.

11.2 Evidenza endovenosa

Lo studio ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy, studio clinico multicentrico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo) e lo studio SYDNEY (Symptomatic Diabetic Neuropathy, studio clinico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo) hanno valutato l'acido α-lipoico, ALA, per via endovenosa. Alla dose di 600 mg/die per circa tre settimane è stata osservata una riduzione di sintomi quali dolore, bruciore, parestesie e intorpidimento nella neuropatia diabetica sintomatica. Questo è uno dei segnali clinici più solidi disponibili per la molecola e ha contribuito all'impiego farmacologico dell'acido tioctico in alcuni Paesi europei.

11.3 Evidenza orale: il significato dei 600 mg

Nel trial SYDNEY 2 le dosi di 600, 1.200 e 1.800 mg/die per cinque settimane hanno migliorato il punteggio sintomatologico rispetto al placebo. All'aumentare della dose sono però aumentati nausea, vomito e vertigini senza un vantaggio proporzionale evidente. Nel contesto dello studio gli autori indicarono 600 mg/die come miglior rapporto beneficio/rischio; questa dose non va estesa automaticamente a ogni obiettivo nutraceutico.

11.4 Trattamento lungo: risultati più complessi

Nel trial NATHAN 1 (Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy, studio multicentrico randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo), 600 mg/die per quattro anni non hanno modificato in modo significativo l'endpoint composito primario basato su deficit neurologici e test neurofisiologici. Alcuni endpoint secondari clinici hanno mostrato differenze favorevoli. Il quadro distingue quindi il possibile sollievo sintomatologico di breve periodo dalla capacità, non dimostrata in modo certo, di modificare la storia naturale della neuropatia.

11.5 Evidenza a medio-lungo termine: la revisione Cochrane

La revisione Cochrane del 2024 ha incluso tre studi per un totale di 816 adulti con diabete di tipo 1 o 2, trattati per almeno sei mesi con 600–1.800 mg/die di ALA o placebo. Secondo l'analisi, dopo sei mesi l'ALA probabilmente produce poco o nessun effetto sui sintomi della neuropatia periferica diabetica e può produrre poco o nessun effetto sul deficit neurologico. La certezza dell'evidenza era moderata per i sintomi e bassa per il deficit, anche a causa dell'elevato rischio di bias da abbandoni. La revisione completa il quadro degli studi brevi: un miglioramento nelle prime settimane non equivale a una modifica dimostrata della malattia nel medio-lungo periodo.

Contesto	Schema studiato	Lettura dell'evidenza
Neuropatia sintomatica, e.v.	600 mg/die per circa 3 settimane	Evidenza clinica consistente per riduzione dei sintomi in studi controllati.

Contesto	Schema studiato	Lettura dell'evidenza
Neuropatia sintomatica, orale	600 mg/die per 5 settimane	Beneficio sintomatologico dimostrato nel SYDNEY 2; dosi maggiori aumentano gli effetti avversi.
Trattamento orale lungo	600 mg/die per 4 anni	Endpoint primario NATHAN 1 non significativo; alcuni endpoint secondari favorevoli.
Interpretazione — L'ALA non sostituisce il controllo glicemico, la gestione dei fattori di rischio, la diagnosi delle cause concorrenti di neuropatia e le terapie farmacologiche indicate. Il suo ruolo è complementare e dipende dal quadro clinico.		

12. Insulino-resistenza, peso, fegato ed endotelio

12.1 Metabolismo glucidico: meccanismi promettenti, risultati clinici eterogenei

L'acido α-lipoico, ALA, può attivare vie che favoriscono l'utilizzo periferico del glucosio e modulare la AMP-activated protein kinase, AMPK (chinasi sensore energetico), e il glucose transporter type 4, GLUT4 (trasportatore insulinodipendente del glucosio). I risultati clinici cambiano in base alla popolazione esaminata. Una meta-analisi del 2025 limitata ad adulti con sovrappeso o obesità non ha rilevato effetti medi significativi su glicemia a digiuno o HOMA-IR, homeostatic model assessment of insulin resistance (indice surrogato di insulino-resistenza). Una meta-analisi più ampia pubblicata nel 2026, comprendente 63 studi clinici randomizzati, ha invece rilevato riduzioni statisticamente significative ma mediamente modeste di HOMA-IR, glicemia a digiuno, emoglobina glicata, insulina, peso corporeo, indice di massa corporea, circonferenza vita, massa grassa, trigliceridi e colesterolo totale. Non sono emersi effetti significativi sul colesterolo legato alle lipoproteine a bassa densità, LDL, sul colesterolo legato alle lipoproteine ad alta densità, HDL, o sulla pressione arteriosa. Le due analisi descrivono popolazioni diverse e mostrano quanto dose, durata e stato metabolico iniziale possano modificare la stima dell'effetto.

12.2 Peso corporeo

Meta-analisi precedenti hanno descritto una riduzione media del peso modesta rispetto al placebo, in genere nell'ordine di uno o pochi chilogrammi. L'ALA non emerge quindi come sostanza dimagrante primaria. Alimentazione, bilancio energetico, attività fisica, sonno e farmaci anti-obesità quando indicati restano interventi di ordine diverso e costituiscono il centro della strategia.

12.3 Fegato steatosico

Nella steatosi epatica associata a disfunzione metabolica alcuni piccoli studi hanno riportato variazioni favorevoli di singoli marker. Una meta-analisi del 2026 su studi randomizzati non ha però osservato miglioramenti significativi complessivi degli enzimi epatici, del profilo lipidico, degli indici glicemici o delle misure di adiposità. Le evidenze attuali non consentono quindi di considerare l'ALA una terapia consolidata della steatosi epatica.

12.4 Endotelio e microcircolo

L'endotelio risponde allo stato redox, alla disponibilità di ossido nitrico e alla segnalazione insulinica. In studi sperimentali e in piccoli studi umani l'ALA ha mostrato effetti favorevoli su alcuni marker vascolari. Il razionale biologico è consistente senza una dimostrazione di beneficio sugli eventi cardiovascolari. La correzione di pressione, lipidi, glicemia, fumo e sedentarietà rimane pertanto prioritaria.

Area	Evidenza attuale	Conclusione prudente
Glicemia/insulino-resistenza	Risultati umani non uniformi.	Possibile coadiuvante in contesti selezionati; non trattamento sostitutivo.
Peso	Riduzione media modesta in alcune meta-analisi.	Effetto accessorio, non strategia primaria.
Steatosi epatica	Meta-analisi 2026 negativa sugli esiti metabolici principali.	Non considerare terapia disease-modifying.

Area	Evidenza attuale	Conclusione prudente
Endotelio	Segnali favorevoli su marker e funzione vascolare in studi selezionati.	Interesse meccanicistico; prove sugli esiti clinici maggiori insufficienti.

13. Sistema nervoso e altre applicazioni: dove finisce l'evidenza

13.1 Neuroprotezione e neurodegenerazione

La capacità dell'acido α-lipoico, ALA, di attraversare barriere biologiche, modificare lo stato redox e modulare segnali infiammatori ha motivato numerosi studi in modelli di neurodegenerazione. I risultati preclinici sono ampi; le prove cliniche non sostengono invece l'uso dell'ALA come terapia autonoma per malattia di Alzheimer, Parkinson o altre patologie neurodegenerative. In questo ambito il suo ruolo resta sperimentale o complementare.

13.2 Sclerosi multipla e infiammazione

Nella sclerosi multipla l'acido α-lipoico, ALA, è stato studiato in relazione a marker infiammatori, migrazione leucocitaria, atrofia cerebrale e parametri clinici. Il trial LAPMS di fase 2B, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, pubblicato nel 2026, ha valutato 1.200 mg/die di ALA racemico per 24 mesi nella sclerosi multipla progressiva. Il trattamento non ha rallentato significativamente il declino della velocità del cammino e non ha prodotto differenze nei principali esiti clinici rispetto al placebo. Alcuni dati volumetrici cerebrali hanno mostrato segnali favorevoli di interpretazione ancora incerta. Nel gruppo ALA si è inoltre osservata una maggiore proteinuria e il monitoraggio laboratoristico è stato intensificato. Nel complesso i risultati non sostengono l'ALA come terapia modificante la malattia e confermano la necessità di distinguere biomarcatori, plausibilità biologica ed efficacia clinica.

13.3 Burning mouth syndrome

La burning mouth syndrome, BMS (sindrome della bocca urente, disturbo doloroso orale cronico), è stata studiata anche in trial randomizzati con ALA. Una revisione sistematica ha rilevato una possibile maggiore probabilità di miglioramento soggettivo; la riduzione del dolore rispetto al placebo non è risultata convincente e la qualità delle prove è bassa o moderata. È un esempio utile della distanza che può esistere fra un segnale clinico e un'indicazione consolidata.

13.4 Tossicologia e chelazione

L'acido α-lipoico, ALA, e soprattutto l'acido diidrolipoico, DHLA, possono formare complessi con diversi metalli in vitro. Questa proprietà ha alimentato l'interesse per le intossicazioni da metalli e per la protezione dallo stress ossidativo indotto dai metalli. La capacità chelante varia in base alla specie metallica e allo stato redox. Le prove disponibili non giustificano l'uso autonomo dell'ALA in sostituzione dei protocolli medici di chelazione nelle intossicazioni acute o croniche.

Criterio di lettura — Quando il meccanismo è forte ma gli studi clinici sono piccoli o discordanti, il volume usa espressioni come "plausibile", "in studio" o "segnale clinico". Questa scelta evita di trasformare la biochimica in una promessa terapeutica.

14. Exercise physiology: ALA, ROS e adattamento all'allenamento

14.1 Le ROS dell'esercizio hanno una funzione

Durante l'attività fisica aumenta temporaneamente la produzione di ROS, reactive oxygen species (specie reattive dell'ossigeno con funzione sia ossidante sia di segnale). Una parte di questo segnale contribuisce alla biogenesi mitocondriale, all'aumento degli enzimi antiossidanti endogeni e al miglioramento della sensibilità insulinica. L'obiettivo fisiologico non è quindi eliminare indiscriminatamente ogni segnale redox.

14.2 ALA prima o dopo l'allenamento?

Gli studi sull'interazione fra antiossidanti ed esercizio sono eterogenei. Per l'acido α-lipoico, ALA, alcuni dati indicano un miglioramento di marker antiossidanti senza una prova robusta di aumento della performance. Poiché il segnale ossidativo partecipa all'adattamento, l'impiego cronico di dosi elevate a ridosso di ogni seduta non può essere considerato automaticamente vantaggioso.

La tempistica dovrebbe seguire l'obiettivo. Nel soggetto che punta soprattutto all'adattamento all'allenamento e non presenta un'indicazione specifica, può avere senso evitare la concentrazione sistematica di più antiossidanti ad alte dosi nel periodo immediatamente peri-workout. Quando la priorità clinica è invece il controllo dello stress ossidativo o della neuropatia, il rapporto beneficio/rischio può cambiare.

14.3 ALA, insulina e captazione muscolare

L'interesse sportivo nasce anche dagli effetti dell'ALA sui segnali insulinici e sulla traslocazione del glucose transporter type 4, GLUT4 (trasportatore insulinodipendente del glucosio), osservati nei modelli sperimentali. Questi dati non autorizzano a presentare l'ALA come "mimetico insulinico" destinato ad aumentare il trasporto di nutrienti nel muscolo sano. Nell'uomo gli effetti sul metabolismo glucidico risultano più modesti e variabili rispetto a quanto suggeriscono alcuni modelli cellulari.

Obiettivo	Uso ragionevole dell'informazione	Errore da evitare
Adattamento all'endurance	Considerare che le ROS sono anche segnali adattativi.	Assumere che più antiossidanti significhi sempre più adattamento.
Recupero	Valutare l'intero carico di allenamento, dieta e sonno.	Usare ALA per compensare sovrallenamento o recupero insufficiente.
Metabolismo glucidico	Interpretare l'effetto insulin-sensitizing come possibile coadiuvante.	Presentare ALA come sostituto dell'esercizio o della terapia del diabete.

15. Supplementazione: dosi, tempi e obiettivi

15.1 Milligrammi non significano la stessa cosa in ogni forma

La lettura delle dosi richiede sempre di considerare forma chimica e formulazione. Se un prodotto dichiara l'enantiomero R dell'acido α-lipoico, R-ALA, ogni milligrammo appartiene alla forma R. Nel racemato R,S-ALA (miscela racemica contenente enantiomeri R e S) circa metà della quantità nominale corrisponde a R e metà a S. Questa proporzione non consente di trasformare automaticamente una dose clinica del racemato nella metà dose di R-ALA, perché assorbimento, picco plasmatico e metabolismo possono essere stereoselettivi.

15.2 Intervalli comunemente studiati

Nella supplementazione generale sono frequenti quantità nell'ordine di 100–300 mg/die. Molti studi clinici sulla neuropatia diabetica hanno invece utilizzato 600 mg/die per via orale. Dosi di 1.200–1.800 mg/die sono state sperimentate in alcuni trial con un aumento degli effetti avversi gastrointestinali e neurologici e senza un vantaggio proporzionale. La scelta della dose deve quindi seguire obiettivo e tollerabilità, non la logica secondo cui una quantità maggiore produce necessariamente un risultato migliore.

15.3 A digiuno e suddivisione della dose

L'assunzione 30–60 minuti prima del pasto viene spesso preferita perché il cibo può ridurre l'esposizione sistemica. Quando la dose complessiva è elevata oppure la tollerabilità è limitata, la suddivisione può attenuare il carico gastrointestinale pur modificando la farmacocinetica rispetto alla dose singola. Per R-ALA e sali stabilizzati vanno considerate anche le caratteristiche della formulazione specifica.

Obiettivo/contesto	Dose riportata in letteratura o pratica	Nota interpretativa
Supporto nutraceutico generale	100–300 mg/die	Intervallo comune negli integratori; evidenza clinica dipendente dall'obiettivo.
Neuropatia diabetica, orale	600 mg/die	Dose con buon rapporto beneficio/rischio nel SYDNEY 2.
Neuropatia diabetica, e.v.	600 mg/die per circa 3 settimane	Schema farmacologico studiato; richiede gestione sanitaria.
Dosi elevate orali	1.200–1.800 mg/die in alcuni trial	Più effetti avversi; non è dimostrato un vantaggio proporzionale.
R-ALA	Spesso 100–300 mg/die nei prodotti	Non esiste una conversione clinica universalmente validata dal racemato.
Nota di sicurezza — Le dosi riportate descrivono studi e uso nutraceutico. Nei soggetti con diabete, terapie ipoglicemizzanti, episodi di ipoglicemia o condizioni complesse la supplementazione richiede valutazione clinica e monitoraggio.		

16. Sinergie: quando l'associazione ha un senso biochimico

16.1 Acetil-L-carnitina

L'acetil-L-carnitina, ALCAR (estere acetilato della L-carnitina coinvolto nel trasporto e nel metabolismo degli acili), viene spesso associata all'acido α-lipoico, ALA, nei protocolli rivolti alla funzione mitocondriale e nervosa. I due composti intervengono su passaggi differenti: ALCAR riguarda il metabolismo dei gruppi acilici e della carnitina mentre ALA agisce come cofattore lipoyl endogeno e, quando supplementato, come molecola redox. Gli studi preclinici sull'invecchiamento hanno dato origine a questa associazione; la sua rilevanza clinica dipende però dall'indicazione considerata.

16.2 CoQ10 e PQQ

Il coenzima Q10, CoQ10 (ubichinone/ubichinolo, componente liposolubile della catena respiratoria), trasferisce elettroni fra complessi mitocondriali. La pirrolochinolina chinone, PQQ (chinone redox e nutraceutico), viene invece studiata per effetti sulla segnalazione e sulla biogenesi mitocondriale. L'associazione con l'enantiomero R dell'acido α-lipoico, R-ALA, copre quindi nodi mitocondriali differenti; la sinergia clinica specifica della combinazione non è stata però dimostrata in modo definitivo.

16.3 Vitamine del gruppo B e magnesio

La tiamina, vitamina B1 (vitamina idrosolubile e precursore del coenzima tiamina pirofosfato), assume particolare rilievo perché la componente E1 dei complessi 2-chetoacido deidrogenasi, cioè la subunità decarbossilante TPP-dipendente, utilizza tiamina pirofosfato. Il magnesio, minerale cofattore di numerose reazioni dipendenti dall'adenosina trifosfato, ATP, sostiene il contesto energetico generale. Un intervento rivolto al metabolismo mitocondriale deve quindi considerare anche eventuali carenze di questi cofattori e non concentrarsi soltanto sull'ALA.

16.4 NAC, glicina e glutatione

La N-acetil-L-cisteina, NAC (derivato acetilato della cisteina e precursore del glutatione), e la glicina forniscono substrati utili alla sintesi del glutatione. L'ALA può sostenere la rete redox e la disponibilità di glutatione ridotto, GSH. L'associazione è biochimicamente coerente soprattutto quando dieta, stato nutrizionale o stress ossidativo fanno ipotizzare un limite nella sintesi del glutatione. Le sostanze non devono necessariamente essere assunte nello stesso momento e una distribuzione in orari diversi può facilitare tollerabilità e aderenza.

Associazione	Razionale	Forza della sinergia clinica
R-ALA + ALCAR	Bioenergetica e funzione neuronale su nodi diversi.	Plausibile; evidenza dipendente dall'indicazione.
R-ALA + CoQ10	Rete redox + catena respiratoria.	Plausibile; dati specifici sulla combinazione limitati.
R-ALA + PQQ	Segnalazione redox e biogenesi mitocondriale.	Prevalentemente meccanicistica/preclinica.
R-ALA + NAC	Supporto della rete tiolica e del glutatione.	Plausibile; nessuna distanza obbligatoria da R-ALA.
R-ALA + B1	Supporto complementare dei complessi deidrogenasici.	Razionale forte se lo stato di B1 è insufficiente.
R-ALA + Mg	Contesto energetico ATP-dipendente.	Supporto generale, non sinergia specifica dimostrata.

17. Conflitti, competizioni e distanze di assunzione

17.1 Biotina e SMVT: il conflitto più discusso

La biotina, vitamina B7 o H (vitamina idrosolubile cofattore delle carbossilasi), condivide con lipoato e acido pantotenico il sodium-dependent multivitamin transporter, SMVT/SLC5A6 (trasportatore multivitaminico sodio-dipendente). In sistemi cellulari l'acido α-lipoico, ALA, può inibire il trasporto della biotina; in un modello animale la somministrazione cronica di ALA ha ridotto l'attività di alcune carbossilasi biotina-dipendenti, effetto prevenuto dalla biotina.

I dati sperimentali rendono plausibile una competizione, soprattutto con esposizioni elevate, senza dimostrare che la normale supplementazione umana provochi abitualmente una carenza clinica di biotina. Distanziare R-ALA e biotina di alcune ore costituisce quindi una precauzione pratica più che una regola sostenuta da trial clinici. Nei protocolli ad alte dosi o protratti è ragionevole valutare l'apporto complessivo di biotina ed evitare la somministrazione simultanea.

17.2 Minerali e metalli

L'acido α-lipoico, ALA, e l'acido diidrolipoico, DHLA, possono coordinare diversi ioni metallici in vitro. Il comportamento varia con lo stato redox e con il metallo considerato, fra i quali ferro, rame, zinco, manganese e piombo. La chelazione osservata sperimentalmente non dimostra una deplezione minerale nell'uomo alle dosi comuni. Una separazione prudenziale dagli integratori di ferro, zinco, magnesio e calcio può comunque essere utile quando si vuole massimizzare l'assorbimento indipendente di entrambe le sostanze.

NAC e minerali: una distinzione utile. Il gruppo tiolico del NAC può complessare sperimentalmente alcuni ioni metallici, soprattutto rame e ferro, e influenzare l'omeostasi di zinco e rame. Alle normali dosi orali il significato clinico è limitato: in un piccolo studio umano, 600 mg/die per due settimane non modificarono significativamente calcio, magnesio, ferro, zinco o rame. Se ferro, zinco o rame sono assunti a dose rilevante o con finalità terapeutica, una distanza prudenziale di circa 2 ore dal NAC può essere utile. Questa precauzione riguarda NAC e minerali, non NAC e R-ALA.

17.3 Farmaci ipoglicemizzanti e insulina

L'ALA può aumentare la captazione periferica del glucosio e in alcuni soggetti contribuire a ridurre la glicemia. Chi assume insulina o farmaci ipoglicemizzanti deve considerare la possibile sommazione degli effetti e monitorare la glicemia quando introduce il nutraceutico o ne modifica la dose. La rara sindrome autoimmune da insulina, descritta nel capitolo successivo, segue invece un meccanismo diverso dalla semplice sommazione farmacodinamica.

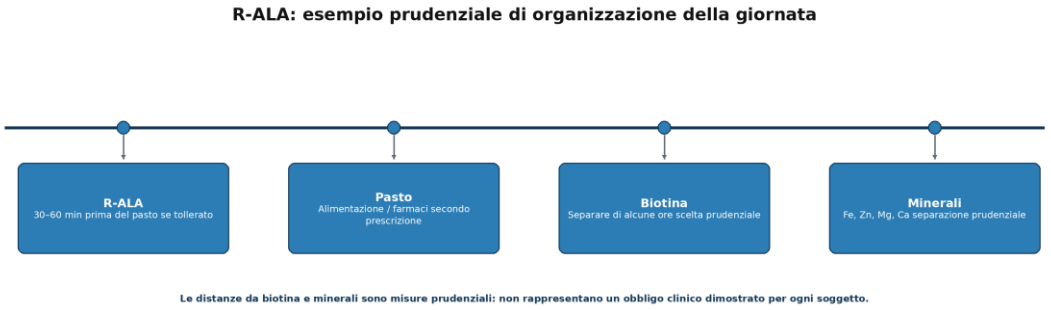
17.4 Tiroide: dato sperimentale, non regola clinica

Nei modelli animali sono state descritte interazioni fra acido lipoico e metabolismo degli ormoni tiroidei, compresa una riduzione della conversione di tiroxina in triiodotironina in specifiche condizioni sperimentali. Le prove nell'uomo non sostengono una regola generale né una distanza obbligatoria fra ALA e levotiroxina. Nei pazienti in terapia tiroidea resta comunque utile mantenere stabile il regime di assunzione e controllare gli esami quando vengono introdotti supplementi ad alte dosi.

17.5 Tiamina e consumo cronico di alcol

Nei soggetti con consumo cronico elevato di alcol la carenza di tiamina può assumere rilevanza clinica. La vitamina B1 è essenziale per il metabolismo ossidativo del piruvato e di altri α-chetoacidi;

la correzione di una sua carenza ha quindi priorità rispetto alla ricerca di un effetto nutraceutico dell'ALA. In presenza di malnutrizione o alcolismo l'uso non supervisionato di dosi elevate di ALA è sconsigliabile.



Esempio prudenziale di organizzazione della giornata; la separazione da minerali e biotina non è una necessità clinica dimostrata in ogni soggetto.

Sostanza/terapia	Tipo di interazione	Gestione prudente
Biotina	Competizione per SMVT documentata sperimentalmente.	Valutare 2–4 ore di separazione nei protocolli ad alte dosi/prolungati.
Ferro, zinco, magnesio, calcio	Possibile complessazione/chelazione; significato clinico non quantificato.	Separare di 2–4 ore se si vuole minimizzare l'interazione teorica.
NAC + ferro, zinco, rame	Possibile complessazione attraverso il gruppo tiolico; rilevanza clinica limitata alle dosi orali usuali.	Valutare circa 2 ore di separazione se il minerale è a dose significativa/terapeutica. Nessuna distanza obbligatoria da R-ALA.
Insulina e ipoglicemizzanti	Possibile sommazione dell'effetto sulla glicemia.	Monitorare la glicemia e coinvolgere il curante.
Levotiroxina	Interazioni tiroidee soprattutto precliniche.	Mantenere routine stabile; monitorare TSH/FT4/FT3 se clinicamente indicato.
Alcol cronico / deficit B1	Rischio metabolico legato alla tiamina.	Correggere la carenza e usare ALA solo con supervisione.

18. Sicurezza, effetti avversi e sindrome autoimmune da insulina

18.1 Effetti avversi comuni

Alle dosi nutraceutiche e farmacologiche studiate, gli effetti avversi più frequenti comprendono nausea, dispepsia, vomito, cefalea, vertigini e reazioni cutanee. La frequenza tende ad aumentare con le dosi orali più elevate. Prurito, orticaria o rash richiedono sospensione e valutazione, soprattutto se compaiono rapidamente dopo l'assunzione.

18.2 Ipoglicemia: due meccanismi da non confondere

Una lieve riduzione della glicemia può derivare dalla maggiore captazione del glucosio e dalla sommazione con terapie antidiabetiche. La sindrome autoimmune da insulina, IAS (insulin autoimmune syndrome o malattia di Hirata, ipoglicemia autoimmune mediata da autoanticorpi anti-insulina), è invece una condizione rara nella quale compaiono titoli elevati di autoanticorpi contro l'insulina endogena e ipoglicemie spesso post-prandiali.

18.3 ALA e IAS: un rischio raro ma reale

L'Autorità europea per la sicurezza alimentare, EFSA, ha esaminato casi di sindrome autoimmune da insulina, IAS, associati all'assunzione di acido α-lipoico, ALA. La valutazione ha concluso che l'ALA aggiunto ad alimenti o integratori può aumentare il rischio nei soggetti geneticamente predisposti. La suscettibilità riguarda soprattutto alcuni alleli del sistema human leukocyte antigen, HLA (antigeni leucocitari umani), in particolare HLA-DRB1*04:06 nelle popolazioni asiatiche e HLA-DRB1*04:03 in diversi casi caucasici. Senza test genetici la predisposizione non può essere riconosciuta con certezza e l'EFSA non ha individuato una dose sicuramente priva di rischio per tutti.

La sindrome è rara e ha rilevanza pratica perché un episodio ipoglicemico importante comparso dopo l'introduzione di ALA non va attribuito automaticamente a una generica "sensibilità" al nutraceutico. Ipoglicemia ricorrente, sudorazione, tremori, confusione, fame intensa o perdita di coscienza richiedono valutazione medica e sospensione del prodotto fino al chiarimento della causa.

18.4 Sovradosaggio, gravidanza e popolazioni fragili

Sovradosaggi molto elevati sono stati associati a tossicità grave, comprese acidosi, convulsioni e insufficienza multiorgano. Nei bambini il margine di sicurezza è diverso e l'ingestione accidentale richiede contatto immediato con un centro antiveleni. In gravidanza e allattamento i dati di sicurezza della supplementazione ad alte dosi sono insufficienti per raccomandare un uso autonomo. Lo stesso principio di prudenza vale per insufficienza epatica o renale avanzata e per politerapie complesse.

Segnale	Possibile significato	Azione
Nausea/vertigini	Effetto avverso dose-dipendente.	Ridurre o sospendere e rivalutare dose/formulazione.
Prurito/orticaria	Possibile reazione cutanea.	Sospendere; valutazione medica se importante o progressiva.
Glicemia bassa in diabetico trattato	Sommazione farmacodinamica possibile.	Controllare glicemia e terapia con il curante.
Ipoglicemie marcate o imprevedibili	Considerare IAS oltre alle cause comuni.	Sospendere ALA e richiedere valutazione endocrinologica.
Ingestione massiva	Rischio di tossicità grave.	Urgenza medica / centro antiveleni.

19. Protocollo pratico: come ragionare prima di usare R-ALA

19.1 Prima domanda: qual è l'obiettivo?

Un protocollo razionale parte dall'obiettivo, non dal nutraceutico. Neuropatia diabetica sintomatica, supporto redox, metabolismo glucidico e generico "supporto mitocondriale" corrispondono a livelli di evidenza e dosi studiate differenti. Definire in anticipo il risultato atteso permette di scegliere dose, durata e parametri di monitoraggio e rende possibile interrompere un trattamento privo di beneficio misurabile.

19.2 Seconda domanda: quale forma?

L'enantiomero R dell'acido α-lipoico, R-ALA, è coerente con la scelta della forma naturale e un sale stabilizzato può migliorare la prevedibilità di solubilità e assorbimento. Il racemato conserva però la più ampia storia clinica in alcuni ambiti. La scelta deve tenere insieme quantità effettiva di R, stabilità, eccipienti, dati del produttore e qualità degli studi disponibili.

19.3 Terza domanda: che cosa va monitorato?

Nei protocolli metabolici il monitoraggio può comprendere glicemia, eventuale monitoraggio continuo del glucosio ed emoglobina glicata quando indicata. Per la neuropatia servono invece scale sintomatologiche ripetibili e valutazione neurologica quando necessaria. Nei soggetti che assumono ALA a lungo insieme a molti minerali o biotina, una strategia di distanza può ridurre le incertezze senza trasformare un'interazione teorica in una diagnosi di carenza.

19.4 Un esempio di organizzazione non prescrittiva

Momento	Esempio	Razionale
Mattino a digiuno	R-ALA, se ben tollerato	Ridurre l'interferenza del cibo sull'assorbimento.
30–60 minuti dopo	Colazione	Intervallo frequentemente utilizzato nella pratica.
Con pasto successivo	CoQ10 o altri liposolubili, se previsti	La presenza di grassi alimentari può favorire l'assorbimento dei liposolubili.
Lontano da R-ALA	Ferro/zinco/magnesio/biotina, se si sceglie la separazione	Precauzione per minimizzare competizione o complessazione teorica.
Qualunque momento appropriato	NAC o altri precursori del GSH	Nessuna distanza obbligatoria da R-ALA; circa 2 ore da ferro, zinco o rame ad alte dosi è una precauzione prudenziale.

Regola pratica — Una distanza ha senso quando riduce un'interazione plausibile senza rendere il protocollo ingestibile. Un programma perfetto sulla carta ma impossibile da seguire produce meno valore di un programma semplice, coerente e monitorabile.

20. Miti, equivoci e conclusioni

20.1 “È un antiossidante universale quindi va sempre bene”

L’acido α-lipoico, ALA, possiede proprietà redox peculiari e raggiunge compartimenti diversi. La fisiologia non richiede però la soppressione indiscriminata delle specie reattive. In alcune condizioni il beneficio può dipendere dalla modulazione delle risposte adattative più che dalla neutralizzazione massiva dei radicali. Dose, momento e contesto modificano quindi il significato della supplementazione.

20.2 “R-ALA è sempre due volte più potente del racemato”

Il racemato contiene circa metà enantiomero R senza che la farmacocinetica segua una semplice regola aritmetica. Assorbimento, metabolismo, competizione stereoselettiva e formulazione modificano l’esposizione. La coerenza biologica dell’R-ALA è reale; l’equivalenza automatica 600 mg di racemato = 300 mg di R-ALA non è invece dimostrata clinicamente per ogni indicazione.

20.3 “Chelando i metalli provoca sicuramente carenze”

La capacità di complessare metalli è documentata soprattutto in vitro e varia fra acido α-lipoico, ALA, e acido diidrolipoico, DHLA. Non esistono prove che le dosi usuali provochino sistematicamente carenze di ferro, rame, zinco o magnesio. Distanziare l’ALA dagli integratori minerali resta una precauzione semplice, soprattutto con dosi elevate o quando l’apporto minerale ha finalità terapeutiche.

20.4 “È una nuova vitamina”

Il nome vitamina N appartiene alla storia dell’acido lipoico e richiama la sua importanza biologica. Nella classificazione nutrizionale moderna l’ALA non è una nuova vitamina essenziale, perché l’organismo sintetizza il gruppo lipoyl. Il termine conserva quindi un valore didattico e storico, non tassonomico.

Quadro finale delle evidenze — La tabella riassume i principali ambiti trattati e separa la solidità del meccanismo dalla consistenza degli esiti clinici.

Ambito	Evidenza disponibile	Risultato sintetico	Lettura pratica
Funzione coenzimatica endogena	Biochimica consolidata	Essenziale per complessi lipoyl-dipendenti.	Non coincide con l’effetto dell’ALA libero supplementare.
Neuropatia diabetica, breve termine	Studi randomizzati e meta-analisi	Beneficio sintomatologico, soprattutto con 600 mg/die in studi selezionati.	Possibile impiego complementare; non sostituisce il controllo metabolico.
Neuropatia diabetica, ≥6 mesi	Revisione Cochrane 2024	Poco o nessun beneficio medio sui sintomi; incertezza sul deficit.	Non è dimostrato un effetto disease-modifying.

Ambito	Evidenza disponibile	Risultato sintetico	Lettura pratica
Cardiometabolico	Meta-analisi 2025–2026	Effetti medi piccoli e variabili; segnali favorevoli su alcuni parametri glicemici e antropometrici.	Coadiuvante possibile in contesti selezionati, non trattamento primario.
Sclerosi multipla progressiva	Trial fase 2B, 2026	Nessun rallentamento significativo della velocità del cammino; più proteinuria.	Non supporta un ruolo come terapia modificante la malattia.
Exercise physiology	Preclinica + studi umani eterogenei	Nessuna prova robusta di aumento della performance.	Evitare automatismi nell'uso peri-workout di alte dosi antiossidanti.
IAS	Casi clinici + valutazione EFSA	Rischio raro ma documentato nei geneticamente predisposti.	Ipoglicemie importanti richiedono sospensione e valutazione medica.

20.5 Conclusione

L'acido α-lipoico collega chimica dello zolfo, bioenergetica e regolazione redox. La funzione endogena essenziale appartiene alla lipoamide legata alle proteine mitocondriali; la supplementazione sfrutta invece le proprietà farmacologiche della molecola libera. Separare questi due piani permette di comprendere con maggiore precisione tanto le potenzialità quanto i limiti dell'ALA.

R-ALA merita attenzione perché rappresenta l'enantiomero naturale e interagisce in modo stereoselettivo con diversi sistemi biologici. Una forma R stabilizzata può essere una scelta razionale se inserita in un obiettivo preciso, con una dose proporzionata e una lettura critica delle evidenze. La neuropatia diabetica resta l'ambito clinico con la base sperimentale più consistente, mentre molte altre applicazioni hanno ancora un ruolo complementare o sperimentale.

Sinergie e distanze di assunzione completano la valutazione pratica. Biotina, minerali, terapie ipoglicemizzanti e stato della tiamina meritano attenzione senza diventare divieti assoluti privi di prova. Anche il NAC richiede una distinzione: non deve essere separato obbligatoriamente dall'R-ALA, mentre una distanza prudenziale dagli integratori di ferro, zinco o rame ad alte dosi può essere utile. La rara sindrome autoimmune da insulina deve inoltre rientrare nella valutazione della sicurezza. Un impiego maturo dell'ALA nasce dall'integrazione fra biochimica, quadro clinico e monitoraggio.

In sintesi — L'ALA endogeno è soprattutto un cofattore mitocondriale. R-ALA è l'enantiomero naturale ma la superiorità clinica dipende dall'indicazione e dalla formulazione. La supplementazione va costruita su obiettivi, prove, interazioni e sicurezza.

Glossario

ACP: Acyl carrier protein; proteina trasportatrice di acili che veicola intermedi della sintesi mitocondriale degli acidi grassi.

ALA: Acido α-lipoico o acido tioctico; molecola organosolforata e precursore della coppia redox ALA/DHLA.
ALADIN: Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy; programma di studi clinici randomizzati sull'acido α-lipoico nella neuropatia diabetica.

ALCAR: Acetil-L-carnitina; estere acetilato della L-carnitina.
AMPK: AMP-activated protein kinase; chinasi sensore dello stato energetico cellulare.
Anfipatico: Composto che possiede regioni con diversa affinità per ambienti polari e apolari.
Anfotero: Composto capace di comportarsi sia da acido sia da base; definizione non appropriata per descrivere globalmente l'ALA.
BCKDH: Branched-chain α-ketoacid dehydrogenase; complesso mitocondriale per il catabolismo degli aminoacidi ramificati.
Biotina: Vitamina B7/H; cofattore delle carbossilasi e substrato di SMVT.
CoA: Coenzima A; trasportatore di gruppi acilici.
CoQ10: Coenzima Q10 o ubichinone/ubichinolo; vettore di elettroni della catena respiratoria.
DHLA: Acido diidrolipoico; forma ridotta dell'ALA libero.
E1/E2/E3: Componenti funzionali dei complessi 2-chetoacido deidrogenasi.
EFSA: European Food Safety Authority; Autorità europea per la sicurezza alimentare.

FAD: Flavina adenina dinucleotide; coenzima redox.
$FADH_2$: Forma ridotta della flavina adenina dinucleotide; intermedio redox usato da E3 nei complessi deidrogenasici.

GCSH: Proteina H del sistema di scissione della glicina e piattaforma della biosintesi lipoyl nell'uomo.
GLUT4: Trasportatore del glucosio insulinodipendente espresso soprattutto nel muscolo e nel tessuto adiposo.
GSH: Glutatione ridotto; tripeptide centrale nella difesa redox intracellulare.
GSSG: Glutatione ossidato; forma disolfuro del glutatione.
hSMVT: Forma umana del sodium-dependent multivitamin transporter.
HLA: Human leukocyte antigen; sistema degli antigeni leucocitari umani coinvolto nella presentazione antigenica e nella predisposizione a diverse malattie autoimmuni.

HOMA-IR: Homeostatic model assessment of insulin resistance; indice surrogato di insulino-resistenza calcolato da glicemia e insulinemia a digiuno.

IAS: Insulin autoimmune syndrome; sindrome autoimmune da insulina o malattia di Hirata.
LIAS: Lipoic acid synthase; enzima radical-SAM che inserisce zolfo nel precursore octanoyl.
Lipoamide: Gruppo lipoyl legato covalentemente a una lisina di una proteina.
Lipoylation: Modificazione covalente con gruppo lipoyl di specifiche proteine mitocondriali.
LIPT1: Lipoyltransferase 1; enzima mitocondriale che trasferisce il gruppo lipoyl ai bersagli deidrogenasici.
LIPT2: Lipoyl(octanoyl) transferase 2; enzima mitocondriale che trasferisce octanoyl a GCSH.
mtFAS: Mitochondrial fatty acid synthesis; sistema mitocondriale che produce il precursore octanoyl-ACP.
NAC: N-acetil-L-cisteina; derivato della cisteina e precursore del glutatione.

NAD^+: Nicotinammide adenina dinucleotide ossidato; coenzima redox che accetta equivalenti riducenti formando NADH.

NADH/NADPH: Coenzimi riducenti che trasferiscono equivalenti elettronici in numerose reazioni cellulari.
NATHAN 1: Neurological Assessment of Thioctic Acid in Diabetic Neuropathy; studio clinico randomizzato di lunga durata sull'ALA nella polineuropatia diabetica.

NF-κB: Famiglia di fattori di trascrizione che regola geni infiammatori e immunitari.
Nrf2: Fattore di trascrizione che coordina risposte citoprotettive e antiossidanti.
2-OADH: 2-oxoadipate dehydrogenase system; sistema coinvolto nel catabolismo del 2-oxoadipato.
α-KGDH: α-ketoglutarate dehydrogenase; complesso del ciclo dell'acido citrico.
OXPHOS: Oxidative phosphorylation; fosforilazione ossidativa mitocondriale.

PDH: Pyruvate dehydrogenase; complesso che converte piruvato in acetil-CoA.
PQQ: Pirrolochinolina chinone; chinone redox impiegato come nutraceutico.
R-ALA: Enantiomero R dell'acido α-lipoico; configurazione biologica naturale.
R,S-ALA: Miscela racemica contenente enantiomeri R e S.
RCT: Randomized controlled trial; studio clinico randomizzato controllato.

ROS: Reactive oxygen species; specie reattive dell'ossigeno con funzioni sia di danno sia di segnale.
S-ALA: Enantiomero S dell'acido α-lipoico, presente soprattutto nelle miscele sintetiche racemiche.
SAM: S-adenosilmetionina; metabolita usato anche dagli enzimi radical-SAM.
SMVT/SLC5A6: Sodium-dependent multivitamin transporter; trasportatore di biotina, pantotenato e lipoato.
SYDNEY: Symptomatic Diabetic Neuropathy; programma di studi clinici randomizzati sui sintomi della neuropatia diabetica.

TPP: Tiamina pirofosfato; coenzima derivato dalla vitamina B1 utilizzato dalle subunità E1 dei complessi 2-chetoacido deidrogenasi.

Tmax: Tempo necessario per raggiungere la concentrazione plasmatica massima dopo una dose.
Vitamina N: Nome storico attribuito all'acido lipoico; non indica una vitamina essenziale riconosciuta nella classificazione moderna.

Bibliografia

1. Cronan JE. Assembly of lipoic acid on its cognate enzymes: an extraordinary and essential biosynthetic pathway. Microbiol Mol Biol Rev. 2016.
2. Rowland EA, Snowden CK, Cristea IM. Protein lipoylation: an evolutionarily conserved metabolic regulator of health and disease. Curr Opin Chem Biol. 2018.
3. Solmonson A, DeBerardinis RJ. Lipoic acid metabolism and mitochondrial redox regulation. J Biol Chem. 2018;293:7522-7530.
4. Cao X et al. A reconstituted human mitochondrial pathway for lipoic acid synthesis. J Biol Chem. 2018.
5. Hiltunen JK et al. Mitochondrial fatty acid synthesis and respiration. Biochim Biophys Acta. 2010.
6. Packer L, Witt EH, Tritschler HJ. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. Free Radic Biol Med. 1995;19:227-250.
7. Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. Biochim Biophys Acta. 2009;1790:1149-1160.
8. Goraca A et al. Lipoic acid—biological activity and therapeutic potential. Pharmacol Rep. 2011;63:849-858.
9. Biewenga GP, Haenen GRMM, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. Gen Pharmacol. 1997;29:315-331.
10. Teichert J et al. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2003.
11. Carlson DA et al. The plasma pharmacokinetics of R-(+)-lipoic acid administered as sodium R-(+)-lipoate to healthy human subjects. Altern Med Rev. 2007;12:343-351.
12. Qasem RJ et al. Interaction of α-lipoic acid with the human Na+/multivitamin transporter (hSMVT). J Biol Chem. 2015;290:16372-16385.
13. Prasad PD et al. Human placental Na+-dependent multivitamin transporter: cloning, functional expression, gene structure, and chromosomal localization. J Biol Chem. 1999;274:14824-14831.
14. Quick M, Shi L. The sodium/multivitamin transporter: a multipotent system with therapeutic implications. Vitam Horm. 2015;98:63-100.
15. Zempleni J et al. Lipoic acid reduces the activities of biotin-dependent carboxylases in rat liver. J Nutr. 1997;127:1776-1781.
16. Ziegler D et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: ALADIN Study. Diabetologia. 1995;38:1425-1433.
17. Ametov AS et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. Diabetes Care. 2003;26:770-776.
18. Ziegler D et al. Oral treatment with alpha-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy: the SYDNEY 2 trial. Diabetes Care. 2006;29:2365-2370.
19. Ziegler D et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with alpha-lipoic acid: a meta-analysis. Diabet Med. 2004;21:114-121.
20. Ziegler D et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α-lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: NATHAN 1. Diabetes Care. 2011;34:2054-2060.
21. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens. Scientific opinion on the relationship between intake of alpha-lipoic acid and the risk of insulin autoimmune syndrome. EFSA Journal. 2021;19:6577.
22. Vallianou NG, Kounatidis D, Dalamaga M. Alpha-lipoic acid as a trigger of insulin autoimmune syndrome: current evidence, a case-based approach, diagnostic pitfalls, and practical management. Metabol Open. 2026;31:100491.
23. Gullo D et al. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) in European Caucasians taking α-lipoic acid. Clin Endocrinol. 2014.
24. Luo Y, Zhang J, Guo H. Alpha-lipoic acid on intermediate disease markers in overweight or obese adults: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2025;15:e088363.

25. Li T, Liu H, Zeng J. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on patients with nonalcoholic fatty liver disease: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. BMC Endocr Disord. 2026;26:133.

26. Kucukgoncu S et al. Alpha-lipoic acid as a supplementation for weight loss: meta-analysis of randomized controlled trials. Obes Rev. 2017;18:594-601.

27. Christy J et al. Efficacy of alpha-lipoic acid in burning mouth syndrome: systematic review with meta-analyses. J Dent Anesth Pain Med. 2022;22:323-338.

28. Peternelj TT, Coombes JS. Antioxidant supplementation during exercise training: beneficial or detrimental? Sports Med. 2011;41:1043-1069.

29. Merry TL, Ristow M. Do antioxidant supplements interfere with skeletal muscle adaptation to exercise training? J Physiol. 2016;594:5135-5147.

30. Smith AR et al. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. Curr Med Chem. 2004.

31. Bilska A, Włodek L. Lipoic acid—the drug of the future? Pharmacol Rep. 2005;57:570-577.

32. Bast A, Haenen GRMM. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. BioFactors. 2003.

33. PubChem. Alpha-lipoic acid / thioctic acid: compound identifiers and chemical properties. National Library of Medicine. Accessed 2026.

34. Norden PR, Wedan RJ, Ellis AE, et al. Functional partitioning of lipoic acid decouples cellular abundance from mitochondrial utilization. J Lipid Res. 2026;67(9):101126. doi:10.1016/j.jlr.2026.101126.

35. Baicus C, Purcarea A, von Elm E, Delcea C, Furtunescu FL. Alpha-lipoic acid for diabetic peripheral neuropathy. Cochrane Database Syst Rev. 2024;1(1):CD012967. doi:10.1002/14651858.CD012967.pub2.

36. Mohammadi S, Ashtary-Larky D, Alaghemand N, et al. Effects of alpha-lipoic acid supplementation on cardiometabolic risk factors: a systematic review and dose-response meta-analysis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2026;36(2):104370. doi:10.1016/j.numecd.2025.104370.

37. Spain RI, Paz Soldán MM, Freedman MS, et al. Lipoic Acid for Treatment of Progressive Multiple Sclerosis: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. Neurology. 2026;106(1):e214454. doi:10.1212/WNL.0000000000214454.

38. Hjortsø E, Fomsgaard JS, Fogh-Andersen N. Does N-acetylcysteine increase the excretion of trace metals (calcium, magnesium, iron, zinc and copper) when given orally? Eur J Clin Pharmacol. 1990;39(1):29-31. doi:10.1007/BF02657052.

39. Wolfram T, Schwarz M, Reuß M, Lossow K, Ost M, Klaus S, Schwerdtle T, Kipp AP. N-Acetylcysteine as Modulator of the Essential Trace Elements Copper and Zinc. Antioxidants (Basel). 2020;9(11):1117. doi:10.3390/antiox9111117.

L'Autore



Giovanni Chetta

Biochimico, fisiologo e biofisico, con una formazione multidisciplinare nelle scienze biomediche e numerosi percorsi di alta specializzazione nell'ambito della fisiologia, nutrizione, nutraceutica, fitoterapia, biomeccanica.

L'intero percorso professionale si è sviluppato in ambito medico, in costante collaborazione con medici specialisti e altri professionisti sanitari. Questa esperienza gli ha consentito di coniugare il rigore delle scienze di base con le esigenze della pratica clinica, sviluppando una visione integrata dei meccanismi fisiologici e fisiopatologici che regolano l'organismo umano.

Dal 1988 si dedica allo studio del metabolismo, dell'infiammazione cronica, della bioenergetica cellulare e delle interazioni tra i sistemi che mantengono l'omeostasi.

La sua attività è orientata a integrare le conoscenze della fisiologia classica con le più recenti evidenze della ricerca scientifica, promuovendo un approccio che considera la terapia farmacologica e gli interventi sul terreno biologico come strumenti complementari di un'unica strategia terapeutica.

«Biochimica, fisiologia e biofisica compongono il linguaggio della medicina: comprenderne i meccanismi aumenta la consapevolezza riguardo salute, malattia e cura.»

giovannichetta.com

Copyright e note legali

Versione 1.0 – 2026

© 2026 Giovanni Chetta. Tutti i diritti riservati.

È vietata la riproduzione, anche parziale, del presente documento senza preventiva autorizzazione scritta dell'Autore, salvo quanto previsto dalla normativa vigente in materia di diritto d'autore.

Le informazioni contenute in questa guida hanno finalità esclusivamente divulgative ed educative e non sostituiscono il parere del medico o di altri professionisti sanitari qualificati. Ogni decisione diagnostica o terapeutica deve essere presa nell'ambito di una valutazione clinica individuale.

Questa guida potrà essere periodicamente aggiornata alla luce delle nuove evidenze scientifiche. La versione riportata in copertina o frontespizio e/o in questa pagina identifica il testo di riferimento.