

MAGGIORE EFFICACIA DELLA TERAPIA CON ACIDO LIPOICO ENANTIOMERO DESTROGIRO RISPETTO ALLA FORMA RACEMA ALLA DOSE DI 600 MG/DIE PER 8 SETTIMANE NELLA SINDROME DEL TUNNEL CARPALE MONOLATERALE

Greater efficacy of 600 mg R+ enantiomer lipoic acid vs. racemic mixture for 8 weeks in unilateral carpal tunnel syndrome

RIASSUNTO

L'acido lipoico è una molecola chirale ad azione neurotrofica e con potente effetto antiossidante. Nella sua forma destrogira ha fornito evidenze di notevole efficacia nel ridurre i sintomi nelle mononeuropatie compressive quali la sindrome del tunnel carpale, nelle cervicobrachialgie e nelle sciatalgie da ernia discale.

Questo studio ha confrontato l'utilizzo dell'acido lipoico enantiomero destrogira (R+) con il racemo, secondo un disegno randomizzato open label, in 40 pazienti con sindrome del tunnel carpale monolaterale.

I soggetti (5 uomini, 35 donne) sono stati valutati per sintomi e funzione (questionario BCTQ, Boston Carpal Tunnel Questionnaire e VAS per il dolore) e quindi trattati per 8 settimane con acido lipoico racemo 600 mg (n=20) o enantiomero destrogira (R+) 600 mg (n=20) per via orale. L'uso di analgesici al bisogno era permesso. A 8 settimane i pazienti sono stati rivalutati con questionario BCTQ e VAS, considerando inoltre la variazione del consumo di analgesici, la qualità del sonno e la percentuale di responder.

Tutti i pazienti hanno completato lo studio. Le riduzioni assolute e relative del punteggio BCTQ e della VAS dolore a 8 settimane rispetto al basale erano significativamente superiori nel gruppo enantiomero destrogira (R+) rispetto al gruppo racemo ($p < 0,05$). Anche la variazione del consumo di analgesici, il miglioramento della qualità del sonno e la percentuale di responder favorivano l'enantiomero destrogira (R+).

In conclusione, nella sindrome del tunnel carpale l'acido lipoico enantiomero destrogira (R+) si è rivelato statisticamente più efficace rispetto alla sua forma racemica nella riduzione dei sintomi, nel miglioramento della funzione e della qualità del sonno e nella riduzione del consumo di analgesici, con una maggiore percentuale di soggetti responder.

Parole chiave: mononeuropatia compressiva, sindrome del tunnel carpale, acido lipoico, enantiomero destrogira

SUMMARY

Lipoic acid is a chiral molecule with neurotrophic and strong antioxidant effect. Its R+ enantiomer showed evidence of efficacy in symptom relief either in entrapment unilateral neuropathies as carpal tunnel syndrome or cervicobrachial pain and sciatic neuralgia related to lumbar discopathy.

This study compared R+ enantiomer lipoic acid vs. racemic mixture in a randomized, open-label design, in 40 patients affected with unilateral carpal tunnel syndrome.

F. LAZZARO, M. LOIERO*

*Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica,
* Servizio di Neurologia,
Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano*

Indirizzo per la corrispondenza:

Fabio Lazzaro
Centro di Chirurgia Ortopedica Oncologica
Istituto Ortopedico Gaetano Pini
via G. Pini 9, 20122 Milano
E-mail: lazzaro@gpini.it

Ricevuto il 29 ottobre 2013
Accettato il 12 novembre 2013

Patients (5 males, 35 women) were evaluated for symptoms and function (BCTQ, Boston Carpal Tunnel Questionnaire and VAS-pain scale). They were then treated orally with 600 mg R+ enantiomer of lipoic acid (n = 20) or 600 mg racemic mixture (n = 20) for 8 weeks. Rescue medication for pain was allowed. Patients were then evaluated at 8 weeks on BCTQ and VAS. Changes in sleep quality, analgesic consumption and proportion of responders were also considered.

All patients completed the study. Absolute and relative reductions in BCTQ score and VAS-pain score were significantly greater for R+ enantiomer group compared to racemic mixture (p < 0.05).

INTRODUZIONE

La sindrome del tunnel carpale (STC) è la più diffusa mononeuropatia compressiva: ha un picco di incidenza nella quinta decade di vita ed è circa tre volte più frequente nel sesso femminile¹. Le stime sulla prevalenza nella popolazione adulta arrivano al 7,8%, un valore ottenuto in un'analisi recente sulla sola popolazione attiva negli Stati Uniti².

Le opzioni terapeutiche di tipo non chirurgico adottate nella pratica sono molteplici: terapie fisiche (ultrasuoni, laser, iono-/iontoforesi, magnetoterapia, TENS), immobilizzazione con tutori, farmaci antinfiammatori e steroidi orali, infiltrazioni locali di corticosteroidi, farmaci neuroattivi e sostanze ad azione neurotrofica e antiossidante. Circa l'80% dei pazienti trae beneficio dal trattamento conservativo, anche se non è infrequente una ripresa della sintomatologia a un anno di distanza³. Il trattamento chirurgico dovrebbe essere riservato a quei pazienti nei quali i sintomi sono refrattari alle terapie conservative o nei casi in cui l'esame elettromiografico mostri una compressione del nervo mediano di grado severo.

Fra le sostanze ad azione neurotrofica e antiossidante di più recente utilizzo va evidenziato l'acido lipoico, che ha mutuato il suo razionale dalla più vasta esperienza nella polineuropatia diabetica, per la quale le evidenze⁴⁻⁷ sono consolidate e confermate da diverse metanalisi⁸⁻¹⁰.

L'acido lipoico è stato impiegato con buoni risultati nella sindrome del tunnel carpale, determinando un miglioramento dei sintomi e della funzione nervosa¹¹, e nella sciatalgia da ernia discale, in cui ha dimostrato di poter migliorare i sintomi e la funzione valutata con elettromiografia¹². Alcuni studi hanno valutato anche l'enantiomero destrogiro, riportando un effetto clinico superiore rispetto al racemo nella cervicobrachialgia¹³ e nella lombosciatalgia¹⁴.

La sola forma destrogiro dell'acido lipoico, ma non quella levogira, ha dimostrato la capacità di contrastare le alterazioni strutturali del tessuto nervoso che si osservano in un modello animale di neuropatia da compressione¹⁵. Scopo di questo studio è quello di valutare l'efficacia dell'enantiomero destrogiro dell'acido lipoico rispetto alla miscela racemica in pazienti con sindrome del tun-

Changes in sleep quality, analgesic consumption and proportion of responders also favoured R+ enantiomer.

In conclusion, in carpal tunnel syndrome R+ enantiomer of lipoic acid showed greater efficacy compared to racemic mixture in terms of symptom relief, function improvement, better sleep quality, reduction of analgesic consumption and proportion of responders.

Key words: carpal tunnel syndrome, entrapment neuropathy, lipoic acid, R+ enantiomer

nel carpale monolaterale, considerando la riduzione dei sintomi e della limitazione funzionale, la riduzione del consumo di analgesici e il miglioramento di un importante aspetto della vita quotidiana, la qualità del sonno.

METODI

È stato condotto uno studio spontaneo, secondo un disegno randomizzato open label, su pazienti affetti da sindrome del tunnel carpale monolaterale, primitiva, di insorgenza non superiore a sei mesi, con sofferenza del nervo mediano al canale carpale elettromiograficamente dimostrata; i pazienti dovevano essere stati sottoposti a sola terapia con analgesici o antinfiammatori.

Criteri di esclusione erano l'assunzione di neurotrofici/antiossidanti o farmaci attivi sui meccanismi di trasmissione del dolore, la recidiva dopo trattamento chirurgico, diabete, malattie reumatiche, tumori e malattie internistiche importanti (Tab. I).

Dopo washout per i FANS della durata di una settimana, i pazienti sono stati valutati inizialmente somministrando il questionario BCTQ, Boston Carpal Tunnel Questionnaire¹⁶ e la VAS (Visual Analogic Scale) per il dolore. Del BCTQ sono stati considerati separatamente i punteggi per i sintomi (BCTQ-s, 11 item) e per la funzione (BCTQ-f, 8 item).

I soggetti sono stati quindi randomizzati al trattamento per 8 settimane con 600 mg di acido lipoico miscela

TABELLA I.
Valutazione dei pazienti.

Criteri di inclusione
<ul style="list-style-type: none"> • STC alla prima manifestazione già confermata con esame elettromiografico • Presentazione monolaterale • Data di esordio non antecedente ai 6 mesi
Criteri di esclusione
<ul style="list-style-type: none"> • Presenza di specifica indicazione al trattamento chirurgico • Recidiva dopo precedente trattamento chirurgico • Diabete, patologie reumatiche o disordini endocrino-metabolici • Patologie neoplastiche, trattamento chemioterapico (immunodepressi)

TABELLA II.
Valutazione dei pazienti.

All'arruolamento	
a. VAS dolore	
b. BCTQ-s	
c. BCTQ-f	
A 8 settimane	
a. VAS dolore	
b. BCTQ-s	
c. BCTQ-f	
d. Percentuale di responder per VAS, BCTQ-s, BCTQ-f	
e. Variazione nell'assunzione di analgesici (aumentata – diminuita – invariata)	
f. Variazione della qualità del sonno (migliorata – peggiorata – invariata)	

racemica (racemo) in una sola somministrazione giornaliera, oppure con 600 mg di acido lipoico enantiomero destrogiro (enantiomero destrogiro) in una sola somministrazione giornaliera. L'assunzione di analgesici (paracetamolo o FANS per via orale) era ammessa al bisogno.

Dopo otto settimane di trattamento i pazienti sono stati valutati con BCTQ e VAS. È stata inoltre confrontata la percentuale di pazienti responder nei due gruppi relativamente a ogni test, considerando come risposta clinica positiva una riduzione del punteggio rispetto al basale. Infine sono stati indagati il consumo di analgesici – chiedendo ai pazienti se questo fosse aumentato, diminuito o invariato rispetto al periodo precedente la terapia – e la variazione della qualità del sonno.

Il metodo di valutazione dei pazienti è riassunto nella Tabella II.

RISULTATI

Sono stati arruolati 40 pazienti (5 uomini e 35 donne), le cui caratteristiche sono riassunte nella Tabella III. Tutti i pazienti hanno completato lo studio.

Parametri algofunzionali

I risultati della valutazione del dolore e della funzione con la VAS e con BCTQ sono riassunti nella Tabella IV e nella Figura 1. I due gruppi risultavano omogenei per quanto riguarda i valori basali della VAS e del BCTQ, sia nella

TABELLA III.
Caratteristiche dei pazienti arruolati.

Numero pazienti	40 (20 trattati con racemo + 20 trattati con enantiomero destrogiro)			
Sesso	5 maschi, 35 femmine			
	Media	Minima	Massima	Mediana
Età	58 ± 9	38	70	59
Altezza (cm)	167 ± 6	158	182	165
Peso (Kg)	68 ± 14	47	91	69

componente dei sintomi (BCTQ-s) sia nella componente funzionale (BCTQ-f) (Tab. IV).

Dopo 8 settimane, i valori medi della VAS dolore e del questionario BCTQ nelle due componenti BCTQ-s e BCTQ-f si riducevano in misura statisticamente significativa rispetto al basale nel gruppo che aveva assunto l'enantiomero destrogiro ($p < 0,05$).

Per tutti i parametri c'era una differenza significativa tra i valori a 8 settimane nei due gruppi, in tutti i casi a favore dell'acido lipoico destrogiro ($p < 0,05$) (Fig. 1).

Se si considera l'effetto dei due trattamenti come riduzione assoluta e percentuale dei punteggi, le variazioni nel gruppo enantiomero destrogiro sono maggiori rispetto al gruppo racemo, con differenze che risultano statisticamente significative per tutti i parametri ($p < 0,05$) (Figg. 2, 3).

La percentuale di pazienti che hanno risposto al trattamento è più alta nel gruppo enantiomero destrogiro per tutti i parametri: fra i 20 pazienti di questo gruppo, il 100% ha riportato una riduzione del dolore alla VAS (65% nel gruppo racemo), il 95% una riduzione dei sintomi al BCTQ-s (60% nel gruppo racemo) e l'85% una riduzione della limitazione funzionale al BCTQ-f (60% nel gruppo racemo) (Fig. 4).

Consumo di analgesici

Per quanto riguarda il consumo di analgesici (Fig. 5), nel gruppo enantiomero destrogiro 19 pazienti (95 per cento) hanno ridotto il consumo e uno solo l'ha mantenuto invariato; nel gruppo racemo 13 pazienti hanno ridotto il

TABELLA IV.
Valori dei parametri algofunzionali con acido lipoico racemo e con enantiomero destrogiro.

	VAS		BCTQ-s		BCTQ-f	
	Basale	Finale	Basale	Finale	Basale	Finale
Enantiomero destrogiro	3,70 ± 1,75	1,10 ± 1,07	1,99 ± 0,80	1,21 ± 0,33	1,61 ± 0,63	1,09 ± 0,14
Racemo	3,75 ± 2,24	2,50 ± 2,67	2,02 ± 1,05	1,76 ± 1,08	1,82 ± 1,08	1,61 ± 1,11

Tutti i valori sono espressi come media ± deviazione standard.

FIGURA 1. Punteggi VAS dolore, BCTQ-s e BCTQ-f: andamento dal basale a 8 settimane (media ± errore standard).

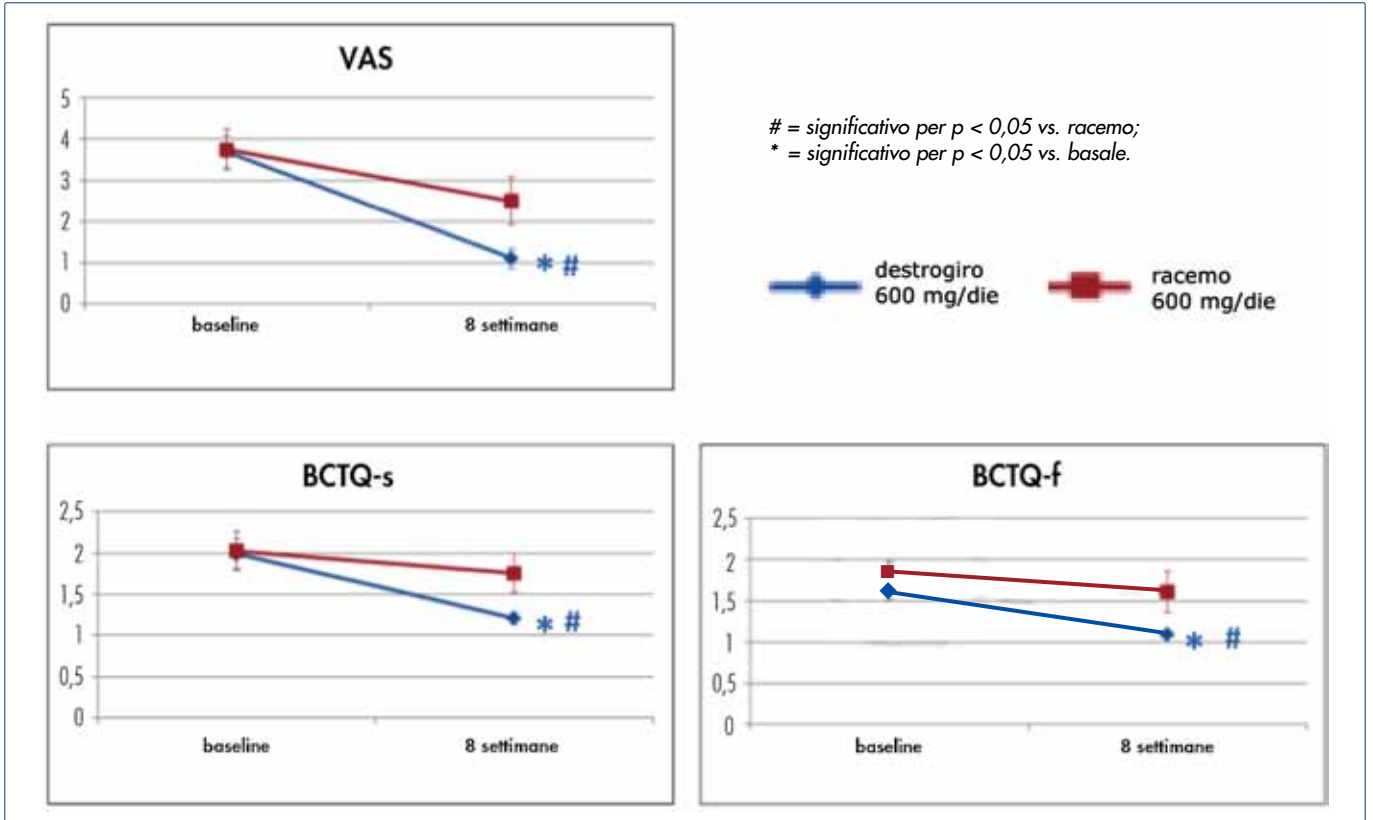


FIGURA 2. Variazione dei punteggi VAS dolore, BCTQ-s e BCTQ-f (media ± errore standard).

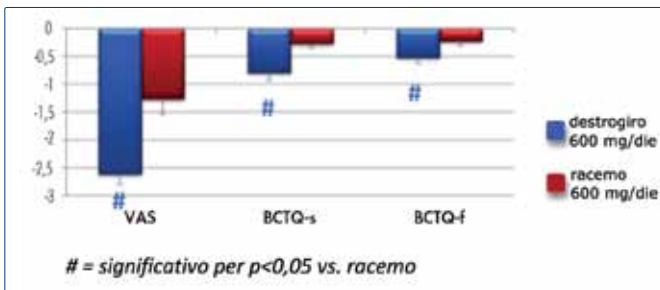
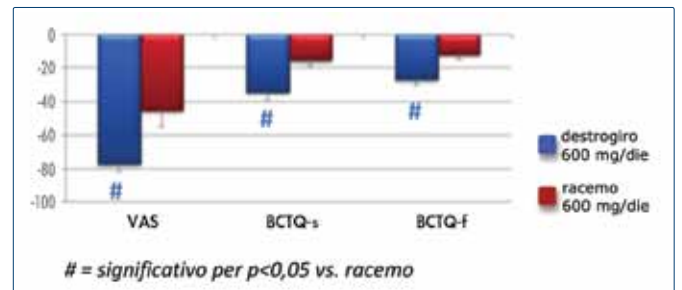


FIGURA 3. Variazione percentuale dei punteggi VAS dolore, BCTQ-s e BCTQ-f (media ± errore standard).



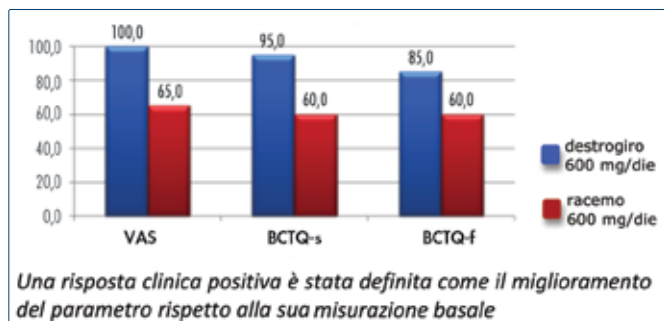
consumo di analgesici e 7 sono distribuiti tra quelli che lo hanno aumentato o mantenuto invariato. I cambiamenti nella qualità del sonno riflettono un andamento simile (Fig. 6), confermando il vantaggio per l'enantiomero destrogiro rispetto al racemo.

Sicurezza e tollerabilità

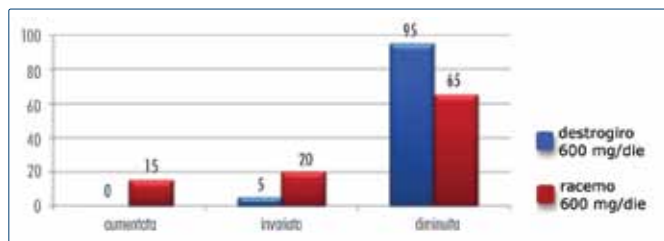
In nessuno dei pazienti si sono verificati eventi avversi. Sia l'acido lipoico racemo che l'enantiomero destrogiro hanno dimostrato eccellente tollerabilità e sicurezza.

FIGURA 4.

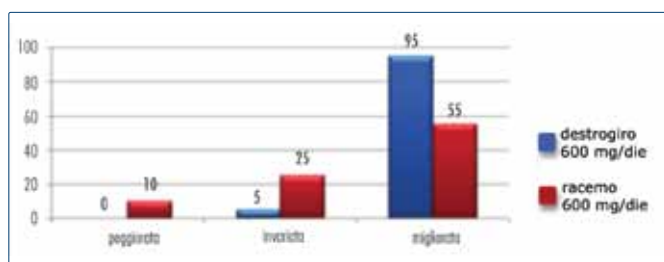
Percentuali di pazienti responder per VAS dolore, BCTQ-s e BCTQ-f.

**FIGURA 5.**

Variazione del consumo di analgesici rispetto al basale dopo 8 settimane di trattamento.

**FIGURA 6.**

Variazioni nella qualità del sonno rispetto al basale dopo 8 settimane di trattamento.

**DISCUSSIONE**

Nella STC risulta evidente una variabilità clinica spesso non prevedibile né correlabile con l'esito degli esami elettrofisiologici. Infatti alcuni soggetti possono lamentare una rapida perdita di funzionalità della mano, al contrario di altri nei quali si alternano periodi di acuzie sintomatologica e periodi di remissione¹⁷ (Braun 1989). Non sono rari, infine, i miglioramenti spontanei^{18 19}.

Nello studio di Atroshi su 2466 soggetti con sintomatologia neuropatica sul territorio del nervo mediano, il 45% dei soggetti presentava un disturbo di conduzione strumentalmente accertato, mentre lo studio della conduzione risultava negativo in quasi un terzo dei soggetti clinicamente positivi e positivo nei soggetti nei quali la diagnosi di STC era dubbia. Il 18,4% dei soggetti sani del gruppo controllo mostravano infine alterazioni della conduzione nervosa riferibili a neuropatia del nervo mediano¹. Non dimeno lo studio della conduzione del nervo mediano rientra nelle linee guida per la diagnosi della STC²⁰.

Il trattamento chirurgico dovrebbe essere riservato a quei soggetti con gravi segni di danno della conduzione nervosa, sintomatologia costante, compromissione sensitiva e ipotomotrofia della muscolatura dell'eminanza thenar di grado severo. Un trattamento conservativo andrebbe invece riservato ai casi di sintomatologia lieve o moderata, specie se a carattere intermittente o come misura temporanea nell'attesa dell'intervento chirurgico nei casi indicati.

Fattori predittivi dell'efficacia del trattamento conservativo sono riportati da Kaplan²¹: una sintomatologia presente da oltre 10 mesi, costanti parestesie, associata tenosinovite dei flessori, test di Phalen positivo in meno di 30 secondi, età superiore ai 50 anni. La presenza di 4-5 di essi è associata a insuccesso, mentre l'assenza consente di prevedere un 65% di successo. La presenza di uno solo dei sopracitati fattori fa scendere al 41,4% la probabilità di efficacia del trattamento conservativo.

Fra i meccanismi patogenetici della STC è stata rilevata un'alterazione dello stress ossidativo in generale²² e un aumento dello stress ossidativo localmente nei tessuti connettivi sub sinoviali²³. Questo costituisce il razionale di impiego dell'acido lipoico nella sindrome del tunnel carpale e in generale nelle neuropatie compressive. L'utilizzo di questa sostanza, che ha dimostrato di essere uno dei più potenti antiossidanti endogeni dell'organismo, mira a ripristinare l'equilibrio fisiologico del tessuto nervoso contrastando il danno ossidativo che si instaura in una situazione di ischemia e sofferenza cronica del nervo a causa della compressione meccanica: è stato proposto infatti che un aumento dello stress ossidativo possa essere un elemento patogenetico di primo piano anche nelle neuropatie di natura meccanica oltre che in quelle di origine dismetabolica, anche attraverso un meccanismo di danno da riperfusione^{24 25}.

I dati emersi dal presente studio mostrano l'efficacia dell'acido lipoico destrogiro in particolar modo nel controllo della sintomatologia dolorosa e sensitiva presente nella STC. La riduzione del consumo di analgesici rappresenta un utile indicatore di efficacia del trattamento ma anche un risultato concreto in termini di potenziale riduzione di rischio di sanguinamento gastrointestinale e di danno cardiovascolare e renale soprattutto nel soggetto anziano.

CONCLUSIONI

In questo studio su pazienti con sindrome del tunnel carpale monolaterale di grado lieve-moderato, senza comorbidità importanti, l'enantiomero destrogiro dell'acido lipoico in una somministrazione giornaliera da 600 mg per 8 settimane ha mostrato la capacità di ridurre le manifestazioni cliniche della STC in misura maggio-

re rispetto al racemo somministrato alla stessa dose, sia quando queste sono misurate con scale soggettive generiche (VAS) sia quando sono valutate con strumenti più specifici (BCTQ). I risultati indicano inoltre una migliore risposta all'enantiomero destrogiro in termini di miglioramento della qualità del sonno e di possibilità di ridurre il consumo di analgesici.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Atroshi I, Gummesson C, Johnsson R, et al. Prevalence of carpal tunnel syndrome in a general population. *JAMA* 1999;282:153-8.
- 2 Dale AM, Harris-Adamson C, Rempel D, et al. Prevalence and incidence of carpal tunnel syndrome in US working populations: pooled analysis of six prospective studies. *Scand J Work Environ Health* 2013;39:495-505.
- 3 Kanaan N, Sawaya RA. Carpal tunnel syndrome: modern diagnostic and management techniques. *Br J Gen Pract* 2001;51:31-4.
- 4 Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia* 1995;38:1425-33.
- 5 Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*. *Free Radic Res* 1999;31:171-9.
- 6 Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, et al. 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;22:1296-301.
- 7 Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. *Diabetes Care* 2003;26:770-6.
- 8 Ziegler D, Nowak H, Kempler P, et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a meta-analysis. *Diabet Med* 2004;21:114-21.
- 9 Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, et al. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol* 2012;2012:456279.
- 10 Han T, Bai J, Liu W, et al. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol* 2012;167:465-71.
- 11 Di Geronimo G, Caccese AF, Caruso L, et al. Treatment of carpal tunnel syndrome with alpha-lipoic acid. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009;13:133-9.
- 12 Memeo A, Loiero M. Thioctic acid and acetyl-L-carnitine in the treatment of sciatic pain caused by a herniated disc: a randomized, double-blind, comparative study. *Clin Drug Investig* 2008;28:495-500.
- 13 Lazzaro F, Traini E, Amenta F. Studio comparativo dell'efficacia di due antiossidanti contenenti acido tiotico nel trattamento della cervico-brachialgia e nella lombo-crurasciatalgia. *GIOT* 2012;38:199-207.
- 14 Buzzi G, Poma M, Francese F, et al. Valutazione comparativa dell'efficacia dell'acido tiotico racemo e destrogiro nella lombosciatalgia. *Analisi dei risultati dello studio clinico NESTIORADE*. *GIOT* 2012;38:48-54.
- 15 Innocent NE, Amenta F, Di Cesare Mannelli L, et al. Thioctic acid enantiomers prevent central nervous system changes occurring in a model of compressive neuropathy. *Italian Journal of Anatomy and Embryology* [Online], Volume 116 Number 2 (23 November 2011).
- 16 Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:1585-92.
- 17 Braun RM, Davidson K, Doehr S. Provocative testing in the diagnosis of dynamic carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg Am* 1989;14(2 Pt 1):195-7.
- 18 Padua L, Padua R, Aprile I, et al. Carpal tunnel syndrome. Multiperspective follow-up of untreated carpal tunnel syndrome: a multicenter study. *Neurology* 2001;56:1459-66.
- 19 Futami T, Kobayashi A, Ukita T, et al. Carpal tunnel syndrome; its natural history. *Hand Surg* 1997;2:129-30.
- 20 Jablecki CK, Andary MT, Floeter MK, et al. Practice parameter: electrodiagnostic studies in carpal tunnel syndrome. Report of the American Association of Electrodiagnostic Medicine, American Academy of Neurology and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology* 2002;58:1859-92.
- 21 Kaplan SJ, GlickelSZ, Eaton RG. Predictive factors in the non-surgical treatment of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg (Br)* 1990;15:108.
- 22 Demirkol A, Uludag M, Soran N, et al. Total oxidative stress and antioxidant status in patients with carpal tunnel syndrome. *Redox Rep* 2012;17:234-8.
- 23 Kim JK, Koh YD, Kim JS, et al. Oxidative stress in subsynovial connective tissue of idiopathic carpal tunnel syndrome. *J Orthop Res* 2010;28:1463-8.
- 24 Wang Y, Schmeichel AM, Iida H, et al. Ischemia-reperfusion injury causes oxidative stress and apoptosis of Schwann cell in acute and chronic experimental diabetic neuropathy. *Antioxid Redox Signal* 2005;7:1513-20.
- 25 Sud V, Freeland AE. Biochemistry of carpal tunnel syndrome. *Microsurgery* 2005;25:44-6.