

CAM Monza
5 febbraio 2014

Quale ruolo della medicina complementare nella neurologia di oggi

**Demenza: nuovi scenari eziologici ed
evidenze scientifiche sull'uso della
medicina complementare**

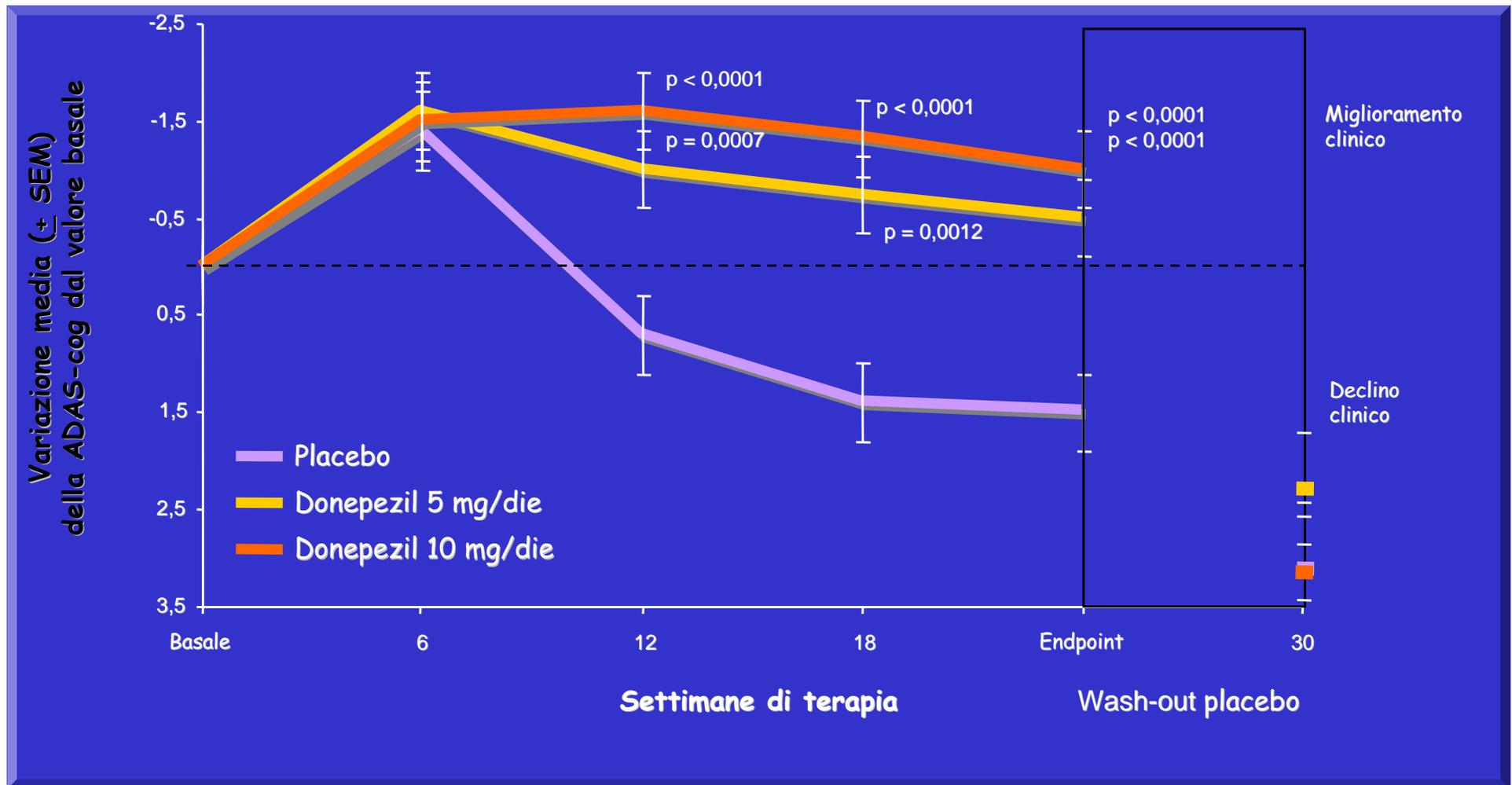
Dr.ssa Margherita Alberoni
UO Neurologia Riabilitativa
IRCCS Santa Maria Nascente
Fondazione Don Carlo Gnocchi -Milano

Malattia di Alzheimer: che terapie?

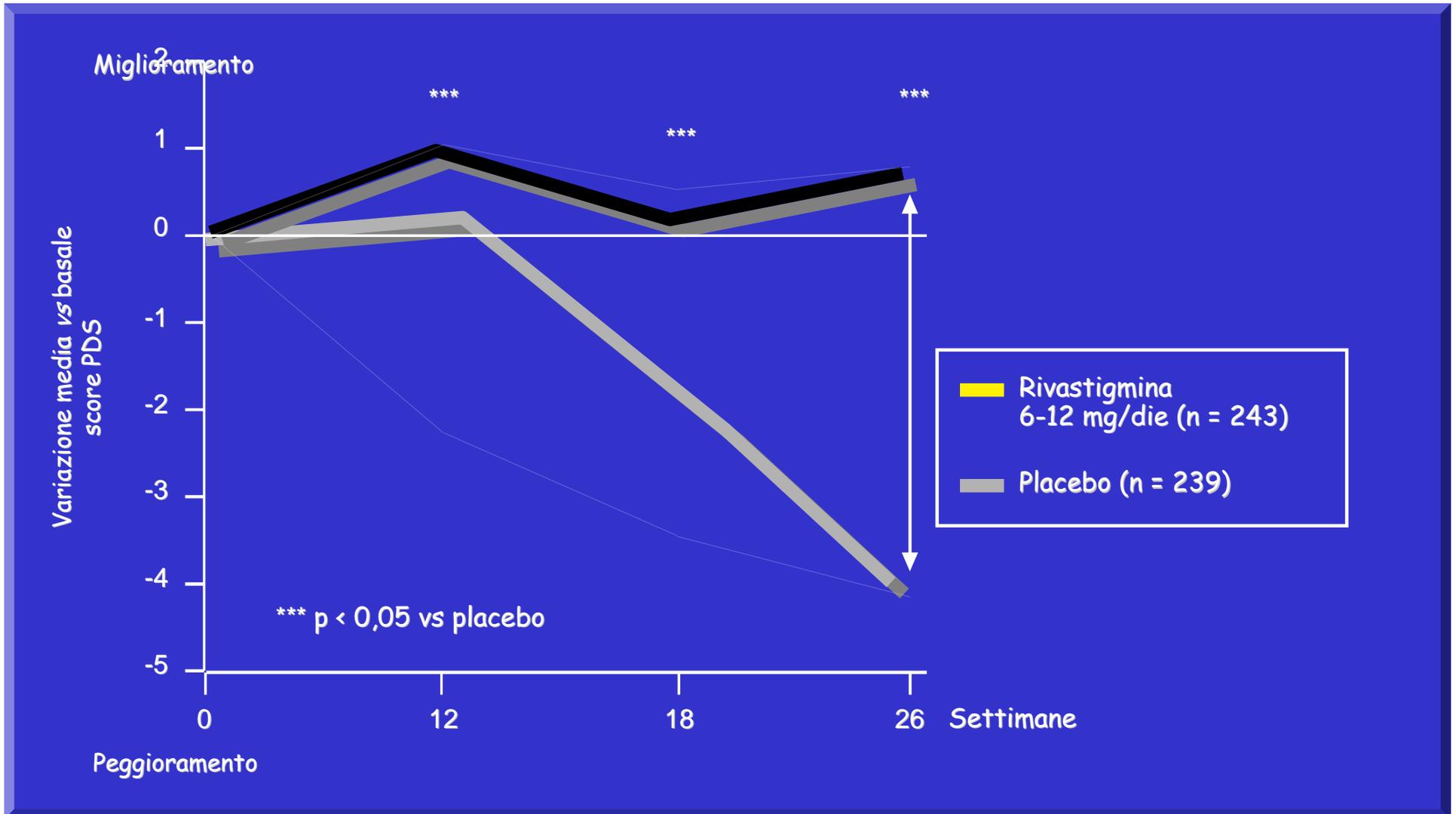
- Farmaci che aumentano i livelli di neurotrasmettitori ridotti dalla malattia
 - **AChEI**
- Farmaci che interferiscono con la cascata di amiloide
 - AChEI?
 - Antiinfiammatori?
 - Statine
 - Anticorpi monoclonali anti β amiloide
 - Modulatori gamma secretasi
- Farmaci che interferiscono con i meccanismi di patogenesi secondaria
 - **Memantina**
 - Antiinfiammatori
 - Antiossidanti

| | Tacrina (Cognex) | Donepezil (Aricept-Memac) | Rivastigmina (Exelon) | Galantamina (Reminyl) |
|------------------------|--|---|--|---|
| ADAS-cog | 1.4-2.2 | 2.5-2.9 | 2.3-3.8 | 3.1-3.9 |
| Dose | 80-160 quid | 5-10 uid | 3-12 bid | 8-24 bid |
| Emivita | 3 | 70 | 2 | 7 |
| Elimin.ne | epatica | epatica | epatica | epatica |
| Effetti collaterali | Nausea vomito diarrea epatotossicità | Nausea vomito anoressia, crampi, bradicardia | Nausea vomito, diarrea, anoressia, bradicardia | Nausea, vomito, diarrea anoressia, bradicardia |

Effetti di Donepezil sulla performance cognitiva: ADAS-cog

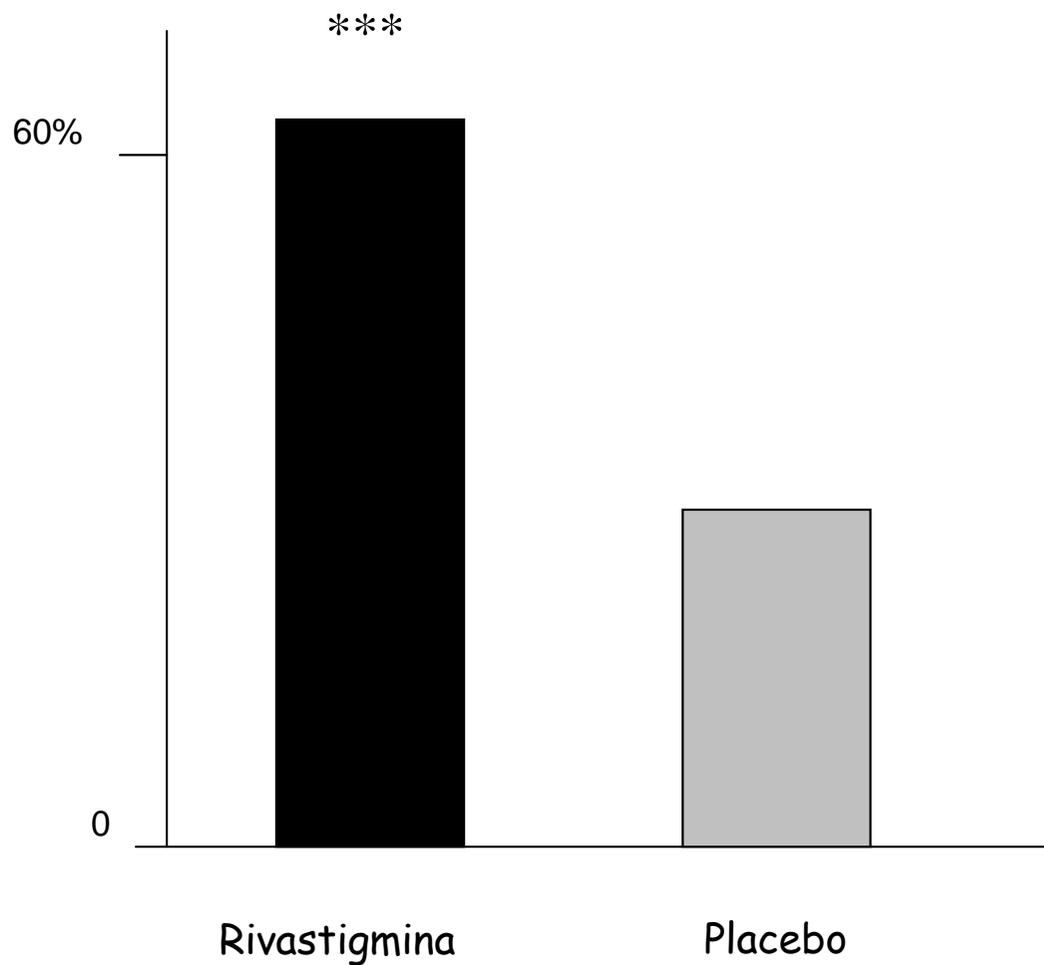


Rivastigmina: ADL



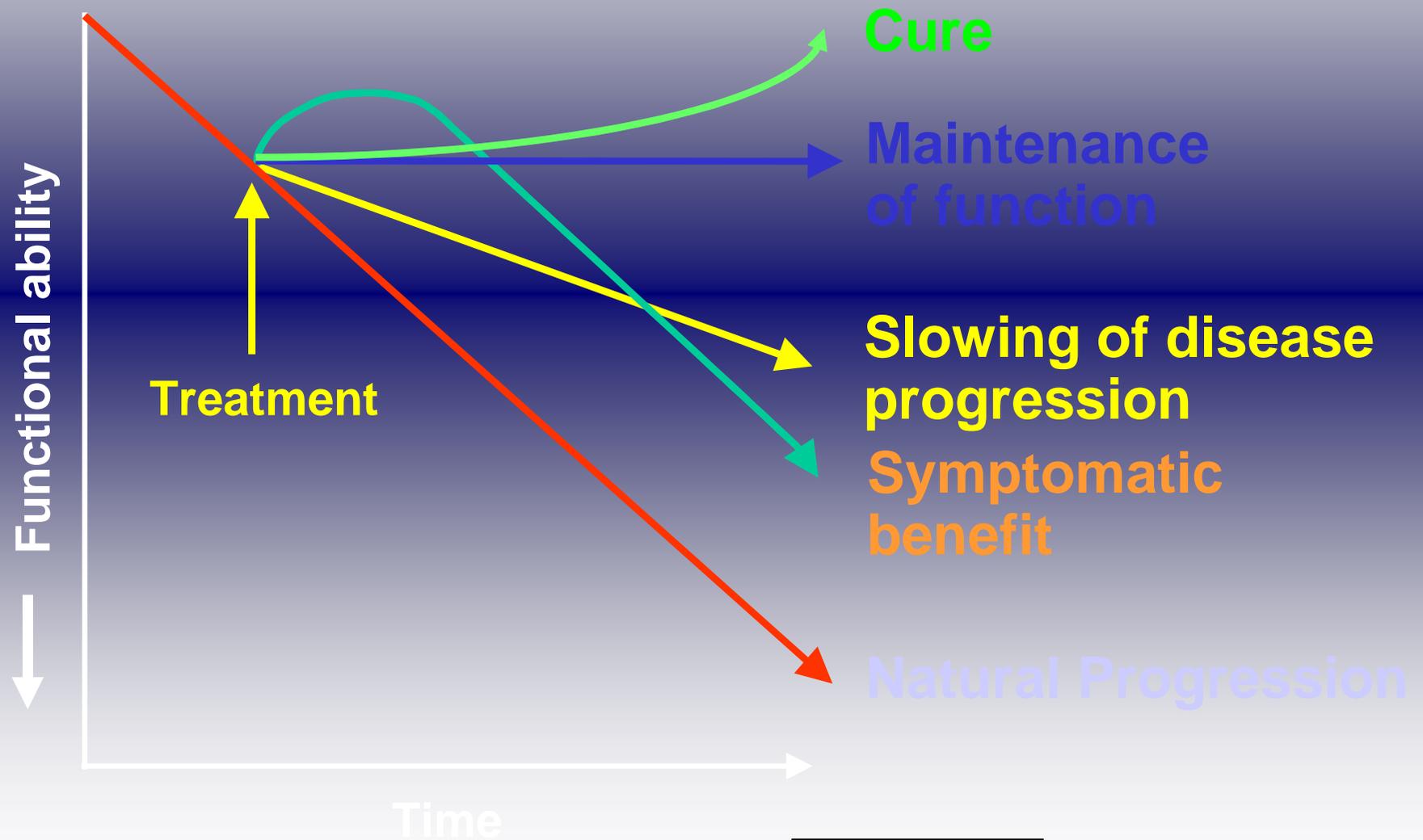
Rivastigmina: sintomi comportamentali (LBD)

NPI 10 item score: % di pazienti con miglioramento > 30% rispetto al basale



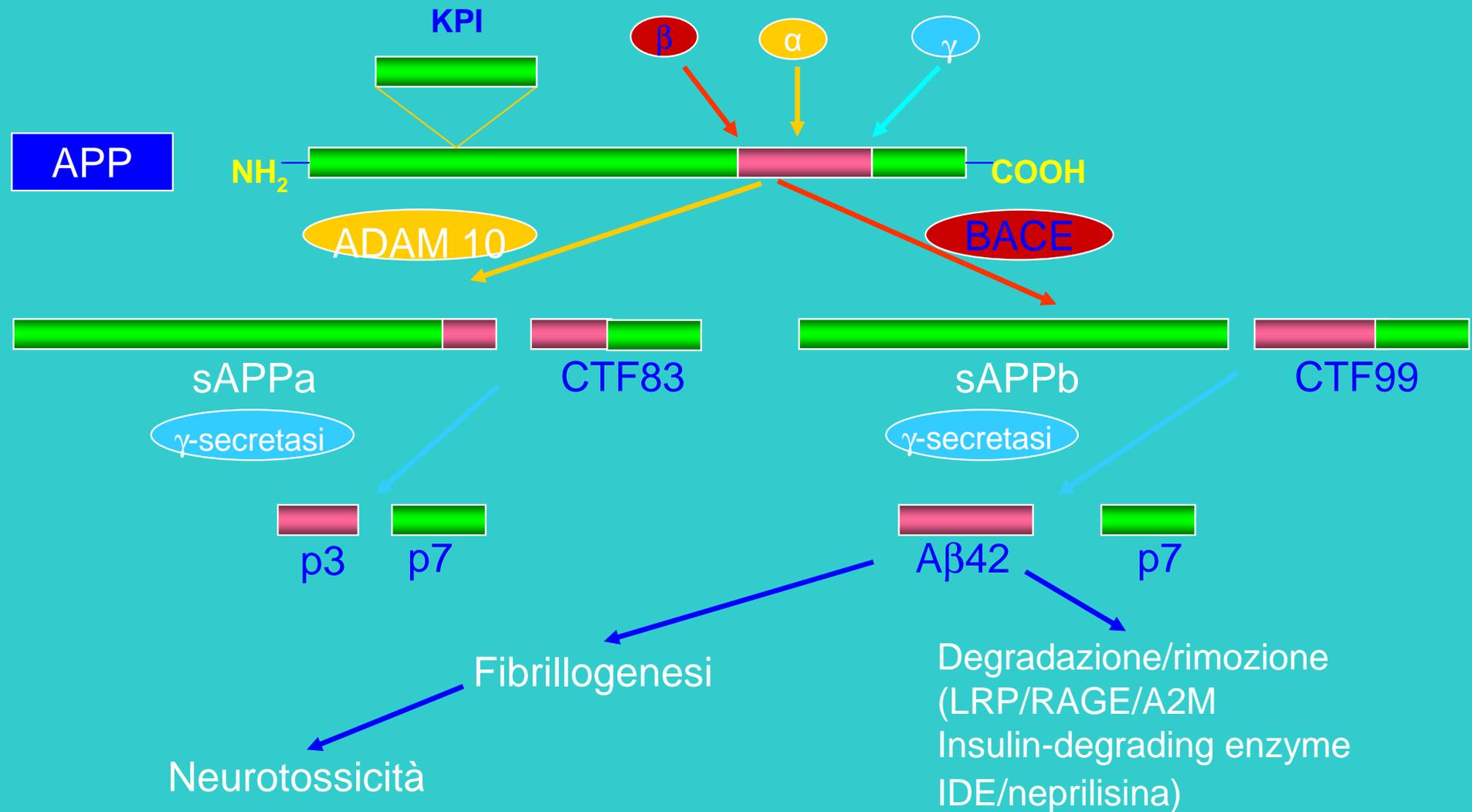
*** p= 0.001 vs placebo; McKeith et al., 2000

Treatment Outcomes in Alzheimer's Disease

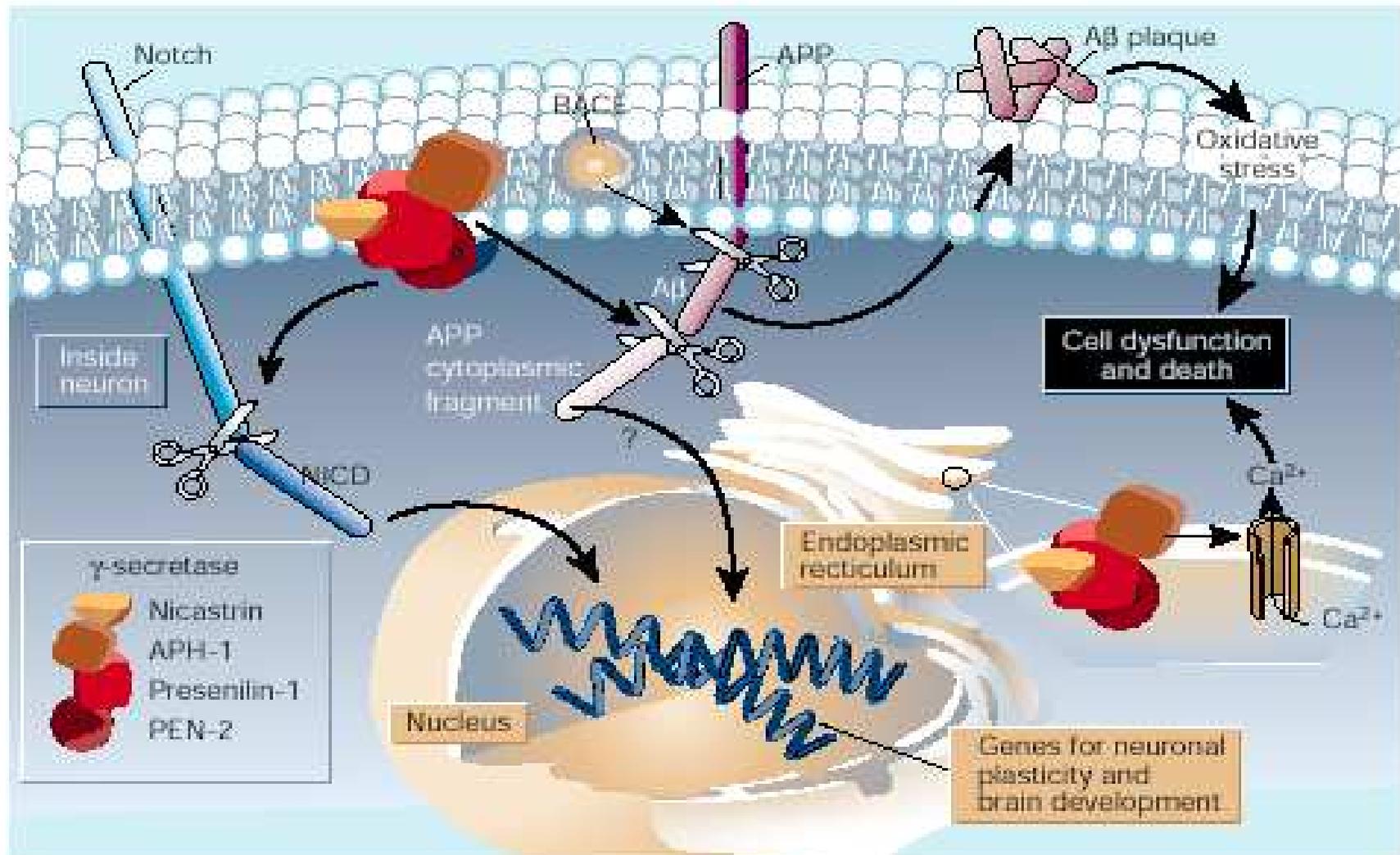


(Ferris, 8/03)

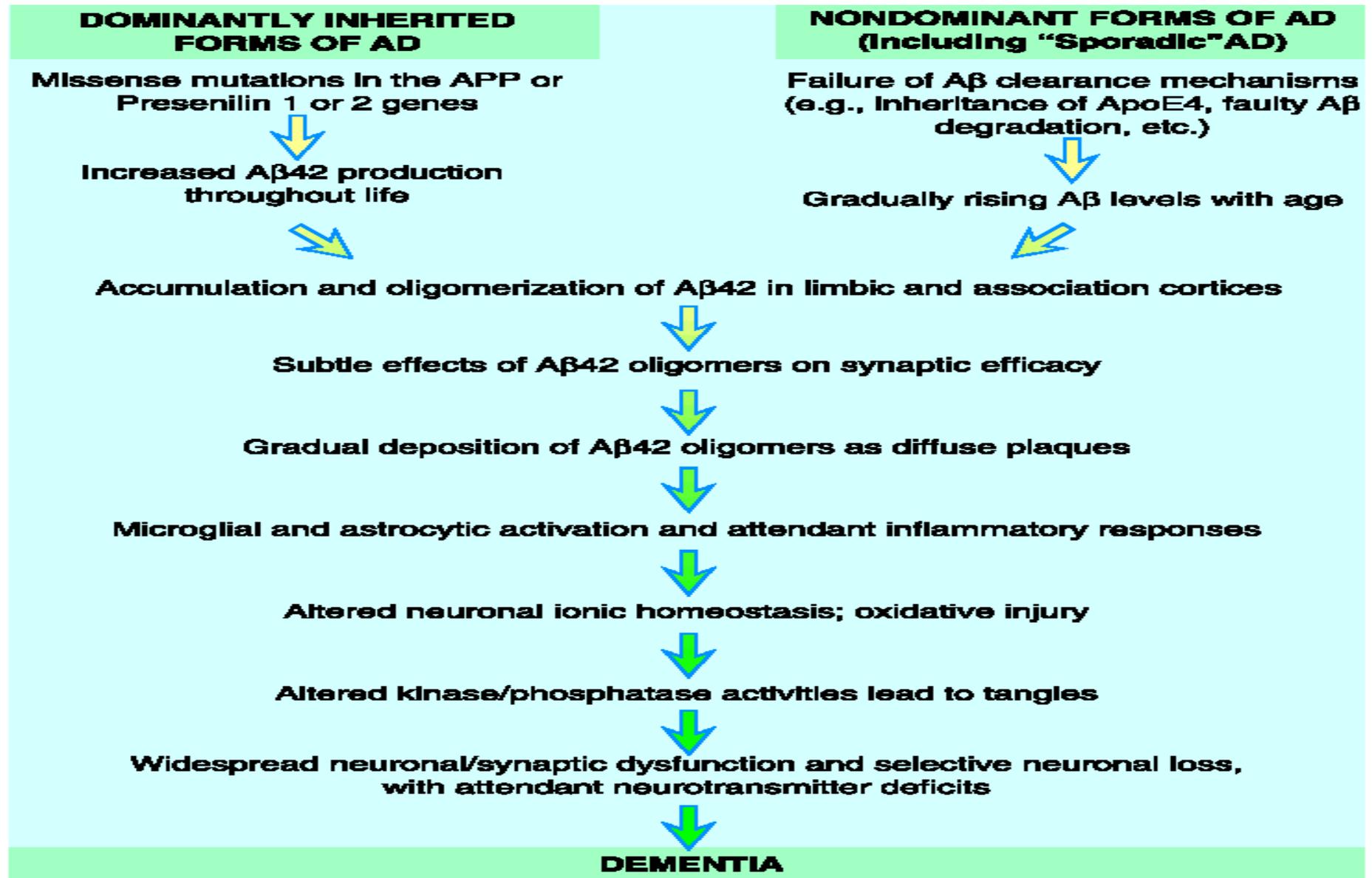
Aspetti fisiopatologici del metabolismo della Proteina Precursore di Amiloide



Meccanismo dell'amiloidogenesi



La cascata amiloide



Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

Rachelle S. Doody, M.D., Ph.D., Ronald G. Thomas, Ph.D., Martin Farlow, M.D., Takeshi Iwatsubo, M.D., Ph.D., Bruno Vellas, M.D., Steven Joffe, M.D., M.P.H., Karl Kieburtz, M.D., M.P.H., Rema Raman, Ph.D., Xiaoying Sun, M.S., and Paul S. Aisen, M.D., for the Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; and Eric Siemers, M.D., Hong Liu-Seifert, Ph.D., and Richard Mohs, Ph.D., for the Solanezumab Study Group

ABSTRACT

BACKGROUND

Alzheimer's disease is characterized by amyloid-beta plaques, neurofibrillary tangles, gliosis, and neuronal loss. Solanezumab, a humanized monoclonal antibody, preferentially binds soluble forms of amyloid and in preclinical studies promoted its clearance from the brain.

METHODS

In two phase 3, double-blind trials (EXPEDITION 1 and EXPEDITION 2), we randomly assigned 1012 and 1040 patients, respectively, with mild-to-moderate Alzheimer's disease to receive placebo or solanezumab (administered intravenously at a dose of 400 mg) every 4 weeks for 18 months. The primary outcomes were the changes from baseline to week 80 in scores on the 11-item cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog11; range, 0 to 70, with higher scores indicating greater cognitive impairment) and the Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living scale (ADCS-ADL; range, 0 to 78, with lower scores indicating worse functioning). After analysis of data from EXPEDITION 1, the primary outcome for EXPEDITION 2 was revised to the change in scores on the 14-item cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog14; range, 0 to 90, with higher scores indicating greater impairment), in patients with mild Alzheimer's disease.

RESULTS

RESULTS

Neither study showed significant improvement in the primary outcomes. The modeled difference between groups (solanezumab group minus placebo group) in the change from baseline was -0.8 points for the ADAS-cog11 score (95% confidence interval [CI], -2.1 to 0.5 ; $P=0.24$) and -0.4 points for the ADCS-ADL score (95% CI, -2.3 to 1.4 ; $P=0.64$) in EXPEDITION 1 and -1.3 points (95% CI, -2.5 to 0.3 ; $P=0.06$) and 1.6 points (95% CI, -0.2 to 3.3 ; $P=0.08$), respectively, in EXPEDITION 2. Between-group differences in the changes in the ADAS-cog14 score were -1.7 points in patients with mild Alzheimer's disease (95% CI, -3.5 to 0.1 ; $P=0.06$) and -1.5 in patients with moderate Alzheimer's disease (95% CI, -4.1 to 1.1 ; $P=0.26$). In the combined safety data set, the incidence of amyloid-related imaging abnormalities with edema or hemorrhage was 0.9% with solanezumab and 0.4% with placebo for edema ($P=0.27$) and 4.9% and 5.6% , respectively, for hemorrhage ($P=0.49$).

CONCLUSIONS

Solanezumab, a humanized monoclonal antibody that binds amyloid, failed to improve cognition or functional ability. (Funded by Eli Lilly; EXPEDITION 1 and 2 ClinicalTrials.gov numbers, NCT00905372 and NCT00904683.)

Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease

Stephen Salloway, M.D., Reisa Sperling, M.D., Nick C. Fox, M.D., Kaj Blennow, M.D., William Klunk, M.D., Murray Raskind, M.D., Marwan Sabbagh, M.D., Lawrence S. Honig, M.D., Ph.D., Anton P. Porsteinsson, M.D., Steven Ferris, Ph.D., Marcel Reichert, M.D., Nzeera Ketter, M.D., Bijan Nejadnik, M.D., Volkmar Guenzler, M.D., Maja Miloslavsky, Ph.D., Daniel Wang, Ph.D., Yuan Lu, M.S., Julia Lull, M.A., Iulia Cristina Tudor, Ph.D., Enchi Liu, Ph.D., Michael Grundman, M.D., M.P.H., Eric Yuen, M.D., Ronald Black, M.D., and H. Robert Brashear, M.D., for the Bapineuzumab 301 and 302 Clinical Trial Investigators*

ABSTRACT

BACKGROUND

Bapineuzumab, a humanized anti-amyloid-beta monoclonal antibody, is in clinical development for the treatment of Alzheimer's disease.

METHODS

We conducted two double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 3 trials involving patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease — one involving 1121 carriers of the apolipoprotein E (*APOE*) ϵ 4 allele and the other involving 1331 noncarriers. Bapineuzumab or placebo, with doses varying by study, was administered by intravenous infusion every 13 weeks for 78 weeks. The primary outcome measures were scores on the 11-item cognitive subscale of the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS-cog11, with scores ranging from 0 to 70 and higher scores indicating greater impairment) and the Disability Assessment for Dementia (DAD, with scores ranging from 0 to 100 and higher scores indicating less impairment). A total of 1090 carriers and 1114 noncarriers were included in the efficacy analysis. Secondary outcome measures included findings on positron-emission tomographic amyloid imaging with the use of Pittsburgh compound B (PIB-PET) and cerebrospinal fluid phosphorylated tau (phospho-tau) concentrations.

RESULTS

There were no significant between-group differences in the primary outcomes. At week 78, the between-group differences in the change from baseline in the ADAS-cog11 and DAD scores (bapineuzumab group minus placebo group) were -0.2 ($P=0.80$) and -1.2 ($P=0.34$), respectively, in the carrier study; the corresponding differences in the noncarrier study were -0.3 ($P=0.64$) and 2.8 ($P=0.07$) with the 0.5-mg-per-kilogram dose of bapineuzumab and 0.4 ($P=0.62$) and 0.9 ($P=0.55$) with the 1.0-mg-per-kilogram dose. The major safety finding was amyloid-related imaging abnormalities with edema among patients receiving bapineuzumab, which increased with bapineuzumab dose and *APOE* ϵ 4 allele number and which led to discontinuation of the 2.0-mg-per-kilogram dose. Between-group differences were observed with respect to PIB-PET and cerebrospinal fluid phospho-tau concentrations in *APOE* ϵ 4 allele carriers but not in noncarriers.

CONCLUSIONS

Bapineuzumab did not improve clinical outcomes in patients with Alzheimer's disease, despite treatment differences in biomarkers observed in *APOE* ϵ 4 carriers. (Funded by Janssen Alzheimer Immunotherapy and Pfizer; Bapineuzumab 301 and 302 ClinicalTrials.gov numbers, NCT00575055 and NCT00574132, and EudraCT number, 2009-012748-17.)

EDITORIALS

Anti-amyloid Therapy for Alzheimer's Disease — Are We on the Right Road?

Eric Karran, Ph.D., and John Hardy, Ph.D.

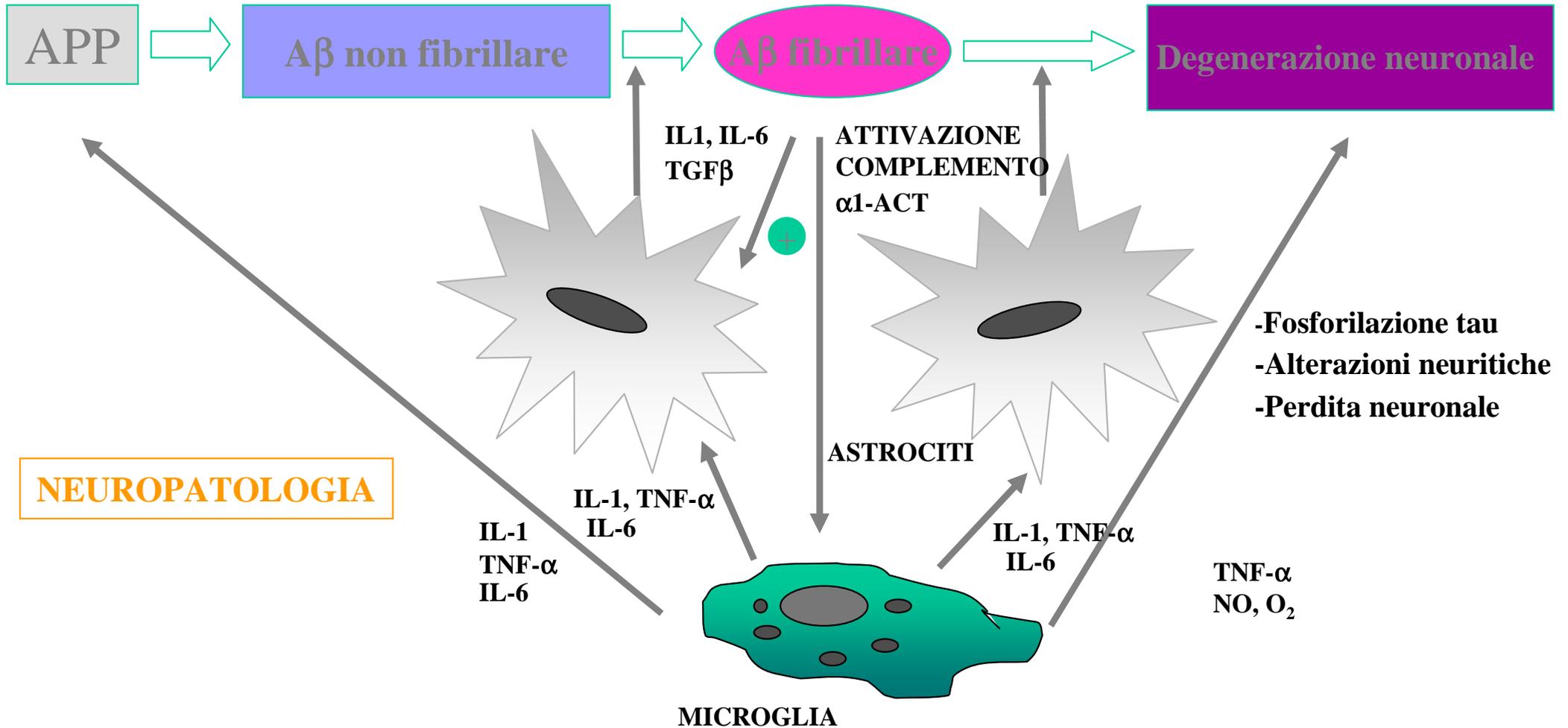
MALATTIA DI ALZHEIMER

STRESS OSSIDATIVO E INFIAMMAZIONE

CLINICA

Disturbi
comportamentali

Demenza



Flavonoidi e altri fitofarmaci

Curcuma

Rientra nel gruppo dei polifenoli, gruppo di sostanze derivate dalle piante che contengono più gruppi fenolici, che proteggono le piante dai danni derivati da radiazioni ultraviolette, malattie, insetti, danni fisici

Effetto neuroprotettivo

Effetto antiinfiammatorio

Antiossidante

Inibizione formazione β amiloide e potenza clearing β amiloide

Chelante Rame e Ferro

Estratta dalla Curcuma Longa o Turmarico, è ampiamente utilizzata in India

Ridotta incidenza di AD in India forse legata all'effetto protettivo di questa sostanza?



Ridotta biodisponibilità: basso assorbimento, rapida eliminazione, instabilità, elevata idrofobia
→ aggiunta piperina, quercetina etc.

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Curcuma

- **Baum et al (2008)** studio su 33 soggetti affetti da AD alla dose di 1-4 gr vs placebo per 6 mesi. No efficacia clinica
- **Ringman et al (2008)** 36 AD lievi; dose 2-4 gr; curcuma+piperina+estratti te verde (Curcumin C3 Complex®) . Durata: 6 mesi. No efficacia su diversi test neuropsicologici
- **Ringman et al (2012)** : studio 24 settimane Curcumin C3 Complex® (2 o 4 gr /d) vs placebo, indi open extension 48 settimane (soggetti prima in placebo randomizzati a 2 o 4 gr, pazienti già in trattamento proseguono alla dose in atto) . 36 AD lieve moderata No effetti su diversi test e scale (aADAS-Cog, NPI, ADCS-ADL) nè sui markers biochimici (livelli Ab41-40 e 1-42 e fosfo tau + isoprostani su liquor). Bassa biodisponibilità dopo assunzione orale.
- .

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Gingko Biloba

Pianta indigena di Corea, Giappone e Cina, utilizzata da secoli dalla Medicina Tradizionale Cinese
Estratto approvato: EGb761 , contenente 22-27% flavonoidi e 6% terpenoidi

| |
|--|
| Effetto antiossidante |
| Effetto antiinfiammatorio |
| Riduce deposizione b amiloide e morte neuronale |
| Effetto neuroprotettivo |
| Stimola neurogenesi ippocampale |

-Review Cochrane>(Birks e Ginley Evans 2009) : conclude per un efficacia inconsistente nei pazienti con demenza, ad eccezione dei pazienti con problemi comportamentali , Ma problemi metodologici di questo lavoro anche studi molto vecchi , di bassa qualità metodologica , e insieme AD e MCI)

Diversi studi recenti supportano l'efficacia di estratti di Gingko Biloba nella demenza

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Gingko Biloba

- Kanowski et al (Pharmacopsychiatry , 1996) 156 AD e VD lieve-moderata 240 mg/die vs placebo durata r 24 settimane- Effetti positivi su test cognitivi e marginalmente su ADL
- Le Bars et al (JAMA 1997) 202 AD 120 mg vs placebo per 52 settimane. Effetto stabilizzante su progressione demenza e in una quota pazienti anche lieve effetto migliorativo. Miglioramento vs placebo ADAS cog (1-4 punti---9 e in scala rating da parte di caregiver ..
- Le Bars et al (2002) Analisi stratificata suddividendo AD molto lievi , lievi e moderati sulla base del MMSE. Miglioramento ai test cognitivi e sul piano sociale nei pazienti con emnza molto lieve e lieve, mentre nei pazienti con demenza più grave stabilizzazione o rallentamento del peggioramento.
- Napryeyenko et al (J Neurol Sci, 2009) 395 AD (214) e VD (181) – demenza con anomalie comportamentali - 240 mg x 22 settimane - Miglioramento test cognitivi sia in pazienti AD che VD , anche in NPI (gingko NPI coomposite score da 21.3 a 14.7 ; caregiver distress da 13.5 a 8.7, a fronte di incremento da 21.6 a 24.1 e da 13.4 a 13.9, nel gruppo placebo (p < 0.001)..
- Napryeyenko et al (Int J Geriatr Psychiatry , 2011) 410 pazienti AD e VAD con demenza lieve moderata e anomalie comportamentali – 240 mg vs placebo per 24 settimane. Effetto positivo su sfera cognitiva e problemi comportamentali (-3.2 NPI total score vs -0-.9 receiving placebo)

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Gingko Biloba

- Ihl et al (Pharmacopsychiatry 2012) 240 mg vs placebo – 404 AD (331) e VAD (71) lieve-moderata con disturbi neuropsichiatrici . **Effetto positivo su disturbi cognitivi** (differenza vs placebo scala SKT : 1.7 per AD, $p < 0.001$, e 1.4 per VaD, $p < 0.05$) che su punteggio NPI totalr (differenza vs placebo 3.1 per AD, $p < 0.001$ and 3.2 per VaD, $p < 0.05$). Differenze significative anche per scale funzionali.
- McCarney et al (Int J Griatr Psychiatry, 2008) negativo 176 AD 120 mg vs placebo , durata 6 mesi . Misure efficacia: ADAS-Cog e QOL-AD (qualità della vita di pazienti e caregiver) ANCOVA con dati baseline come covariata : o effetti né su ADAS Cog ($p = 0.392$), né su qualità vita del paziente ($p = 0.787$) o del caregiver . ($p = 0.222$).

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Ginkgo Biloba

Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis

Stefan Weinmann^{1*}, Stephanie Roll¹, Christoph Schwarzbach², Christoph Vauth², Stefan N Willich¹

Abstract

Background: The benefit of Ginkgo biloba has been discussed controversially. The aim of this review was to assess the effects of Ginkgo biloba in Alzheimer's disease as well as vascular and mixed dementia covering a variety of outcome domains.

Methods: We searched MEDLINE, EMBASE, the Cochrane databases, CINAHL and PsycINFO for controlled trials of ginkgo for Alzheimer's, vascular or mixed dementia. Studies had to be of a minimum of 12 weeks duration with at least ten participants per group. Clinical characteristics and outcomes were extracted. Meta-analysis results were expressed as risk ratios or standardized mean differences (SMD) in scores.

Results: Nine trials using the standardized extract EGb761® met our inclusion criteria. Trials were of 12 to 52 weeks duration and included 2372 patients in total. In the meta-analysis, the SMDs in change scores for cognition were in favor of ginkgo compared to placebo (-0.58, 95% confidence interval [CI] -1.14; -0.01, p = 0.04), but did not show a statistically significant difference from placebo for activities in daily living (ADLs) (SMD = -0.32, 95% CI -0.66; 0.03, p = 0.08). Heterogeneity among studies was high. For the Alzheimer subgroup, the SMDs for ADLs and cognition outcomes were larger than for the whole group of dementias with statistical superiority for ginkgo also for ADL outcomes (SMD = -0.44, 95% CI -0.77; -0.12, p = 0.008). Drop-out rates and side effects did not differ between ginkgo and placebo. No consistent results were available for quality of life and neuropsychiatric symptoms, possibly due to the heterogeneity of the study populations.

Conclusions: Ginkgo biloba appears more effective than placebo. Effect sizes were moderate, while clinical relevance is, similar to other dementia drugs, difficult to determine.

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Gingko Biloba

- Studi di prevenzione sulla demenza
- DeKosky et al (JAMA, 2008) 120 mg bid vs placebo, 2587 soggetti anziani >75 anni e 482 MCI, follow up 6.1 anni, retest ogni 6. Twice-daily dose of 120-mg extract of G. biloba (n = 1545) or placebo (n = 1524). Non differenze nell'incidenza di demenza tra gingko e placebo (3.3% gingko vs 2.9% placebo). No effetto sulla conversione MCI a demenza. .
- Snitz et al (The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study, JAMA, 2009) su 3069 soggetti con età tra 72 e 96 anni, 120 mg bid vs placebo. Clinical trial randomizzato controllato contro placebo in doppio cieco - follow up medio 6.1 anni. No differenza nel declino annuo a diversi test cognitivi. né tra punteggio MMSE o ADAS Cog tra due gruppi- Non modifica profilo nei soggetti con MCI:
- Dodge et al (Neurology, 2009) 118 soggetti anziani ultra 85enni, 240 mg /die vs placebo, durata 42 mesi, vs placebo. No differenze nella progressione a MCI, né nel tasso di declino ai test di memoria nell'analisi globale, ma effetto su entrambe le variabili tenendo conto dell'aderenza al trattamento farmacologico. Ammaggiore incidenza di TIA e ictus ischemici nel gruppo trattato.
- Vellas (Studio Guidage, Lancet Neurology, 2012) : 2854 ultra75enni con disturbi soggettivi di memoria; 120 mg vs placebo (almeno una dose, no dati su aderenza alla terapia) Studio randomizzato controllato contro placebo. Follow up 5 anni. No differenza nell'incidenza di demenza (>61 gingko, pari a 1.2% per anno vs 73 in placebo, pari a 1.4% persone per anno. Non aumento rischio ictus o TIA o altri eventi cerebrovascolari nei due gruppi.

- No

No effetto preventivo su esordio AD o
su evoluzione da MCI a Demenza

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Gingko Biloba

- Studi di prevenzione sulla demenza

Amieva et al (2013, PLOS): 3612 partecipanti ultra 65 anni non dementi- Follow up 20 anni , che hanno riportato utilizzo di ginkgo (589), piracetam (149) o placebo (2874) – I soggetti in trattamento con ginkgo biloba declinano meno rapidamente di quelli non in trattamento, mentre il gruppo in piracetam declina più rapidamente, anche in test di memoria e fluenza verbale.

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Iperizina A

Alcaloide estratto dalla Huperzia Serrata, utilizzata da secoli nella Medicina Tradizionale Cinese per curare una ampia serie di malattie

Effetto anticolinesterasico superiore a tacrina, donepezil e galantamina

Riduzione della degenerazione neuronale dipendente da accumulo β amiloide nell'ippocampo e nella corteccia

Riduzione dello stress ossidativo e danno ossidativo da radicali liberi

Effetto neuroprotettivo nei confronti di citochine ed apoptosi

Inibizione tossicità da glutammato

Risultati positivi in una serie di trials condotti in pazienti con malattia di Alzheimer si a su funzioni cognitive , che su scale funzionali e in termini di global clinical assessment, ma la qualità di molti degli studi è scarsa

Rafii et al (Neurology, 2011): trial su 210 pazienti con malattia Alzheimer lieve-moderata Iperina A alla dose di 400 mg bid migliora a 11 e a 16 settimane ADASCog vs placebo (2.27 e 1.92 punti rispettivamente)

Non studi eligibili per valutazione sua efficacia in pazienti con MCI (Yye et al, Cochrane 2012)

Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer’s dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study

M. Mazza^a, A. Capuano^b, P. Bria^a and S. Mazza^b

Departments of ^aPsychiatry and ^bNeurology, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy

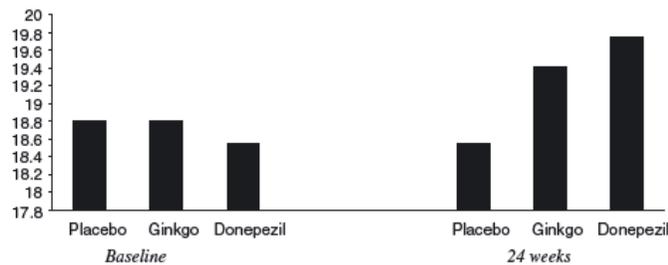


Figure 2 MMSE scores at baseline and after 24 weeks.

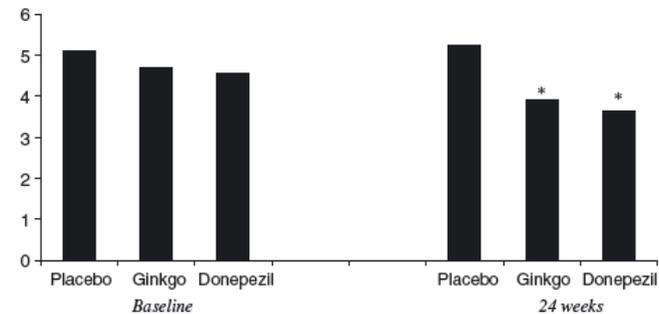


Figure 4 CGI scores at baseline and after 24 weeks. Ginkgo and donepezil groups show a statistically significant difference compared with placebo (**P* = 0.01).

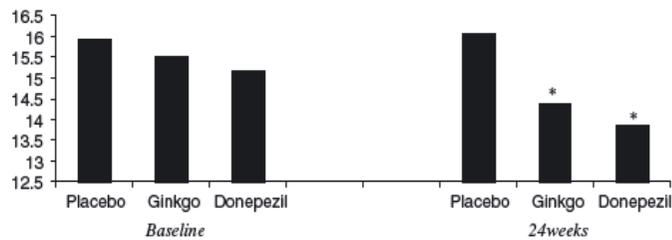


Figure 3 SKT scores at baseline and after 24 weeks. Ginkgo and donepezil groups show a statistically significant difference compared with placebo (**P* = 0.01).

Table 3 Drop-out: number (%) of patients

| | EGb | Donepezil | Placebo |
|-------------------|-----------|-----------|-----------|
| Total | 5/25 (20) | 4/25 (16) | 6/26 (23) |
| Loss of efficacy | 0 | 0 | 4 (15.4) |
| Loss of follow-up | 3 (12) | 0 | 2 (7.6) |
| Caregiver request | 2 (8) | 0 | 0 |
| Adverse event | 0 | 4 (16) | 0 |

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Panax Ginseng



- Specie appartenenti alla famiglia delle Araliaceae. Nella medicina cinese la droga ricavata da queste piante, costituita dalle radici, ha alle spalle una tradizione millenaria, fatta dei più svariati impieghi.
 - Il nome ginseng deriva dalla parola cinese "rensheng" che significa uomo, scelta con tutta probabilità per sottolineare la struttura antropomorfa della radice.
 - Considerato un rimedio quasi universale, il ginseng veniva usato soprattutto contro l'invecchiamento, i disturbi gastrointestinali e come preparato afrodisiaco e rivitalizzante.
 - il ginsenoside G3 diminuisce la β amiloide dell'84% in vitro e del 31% in vivo, negli studi animali.
-
- Pochi gli studi pubblicati e molti limitati da grossi difetti metodologici (reviews: Vogel et al, 1999; Lee et al, 2008)
 - Lee et al (J Alzh Dis Assoc Disord, 2009) 58 AD, 4,5 mg ginseng vs placebo; durata 12 settimane. Soggetti trattati migliorano, in placebo declinano. Dopo 12 settimane wash out i soggetti trattati declinano a livello dei non trattati.

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Withania Somnifera



- La *Withania somnifera*, anche nota come **Ashwagandha** o **ginseng indiano**, è una pianta appartenente alla famiglia delle Solanacee, la stessa famiglia del pomodoro, della melanzana, della belladonna, del tabacco e della patata-
- Utilizzata da millenni in India per curare diverse malattie

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Withania Somnifera

Effetto antiossidante

Effetto antiinfiammatorio

Riduce deposizione β amiloide e morte neuronale

Effetto neuroprotettivo

Inibisce Anticolinesterasi

- In vitro : rigenera assoni, dendriti, sinapsi
- Nel topo : migliora la memoria: ripristina sinapsi; riduce atrofia cerebrale
- Principi attivi : WITHANOLIDI
- Non studi ad oggi su pazienti con declino cognitivo
- Uno studio sullo stress: efficace nel ridurre i sintomi da stress, inclusi deficit di memoria e di concentrazione alla dose di 500 mg/die (Auddy et al, 2008)

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Bacopa monnieri



- impiegata da secoli nella medicina ayurvedica.
 - tradizionalmente adoperata come tonico cerebrale per migliorare la memoria, l'apprendimento e la concentrazione
- I componenti responsabili degli effetti cognitivi sono i bacosidi A e B, che nel modello animale esercitano **attività antiossidante**: nell'ippocampo , nella corteccia frontale e nello striato e **attività antinfiammatoria** grazie all'inibizione della sintesi di prostaglandine e alla stabilizzazione delle membrane lisosomiali.

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Bacopa monnieri

Basandosi sui risultati degli studi condotti sul modello animale si può affermare che i bacosidi esercitano **attività antiossidante**:

- nell'ippocampo
- nella corteccia frontale
- nello striato.

L'estratto di Bacopa modula l'espressione di enzimi coinvolti nella **generazione e nello scavenging di specie reattive dell'ossigeno** nel cervello.

La Bacopa esercita un effetto protettivo contro il danneggiamento ossidativo del DNA negli astrociti e nei fibroblasti umani.

Flavonoidi e altri fitofarmaci

Bacopa monnieri

LE EVIDENZE SCIENTIFICHE

- Studi clinici



Flavonoidi e altri fitofarmaci

Bacopa monnieri

- In associazione con : Fosfatidilserina , Astoxantina (carotenoide prodotto da alghe, batteri e funghi) e Vitamina E (Illumina®) in 104 soggetti con MCI- 2 mesi – Miglioramento ADAS-Cog e clock drawing test

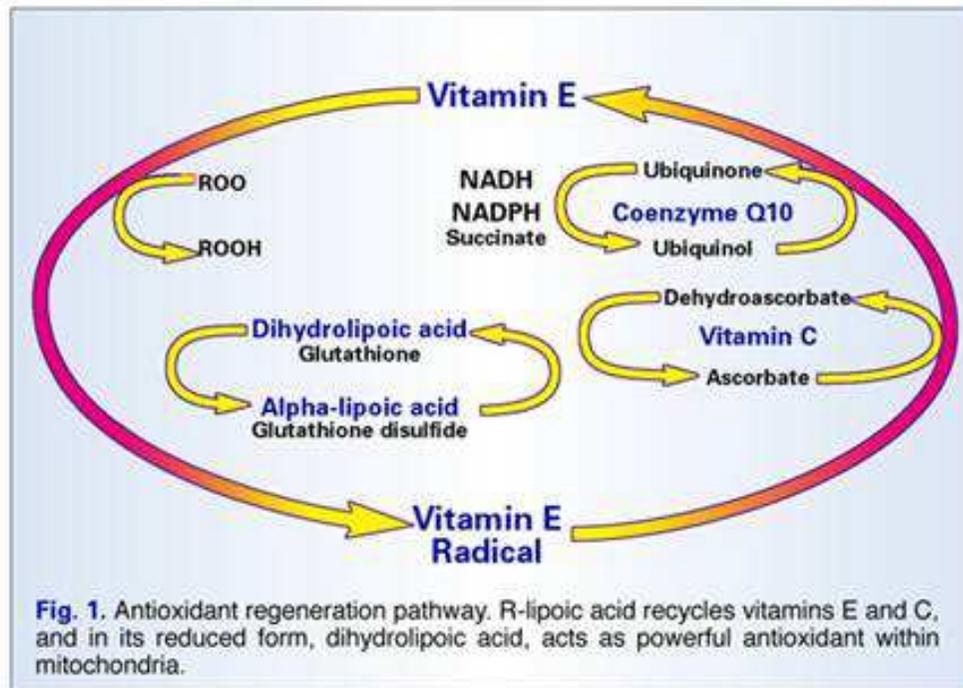
Nutrienti

Fosfatidilserina

- Fosfolipide , importante per neurotrasmissione, funzione mitocondriale, metabolismo cellulare. Stimola Nerve Growth Factor.
- Una serie di studi sul suo possibile impiego nelle demenze con un derivato bovino, ora non più disponibile sul mercato (Cernacchi et al, 1993).
- I risultati di alcuni studi su una formulazione derivata dalla soia sono stati finora limitati :
 - uno studio positivo in aperto su pazienti affetti da MCI 1000 mg tid per 12 settimane (ma no gruppo di controllo) (Schreiber et al, 2000)
 - Uno studio su 120 soggetti con MCI alla dose di 300 o 600 mg vs placebo per 12 settimane non ha dato risultati positivi dal trattamento su alcuna variabile cognitiva (Jorissen et al, 2001)

Nutrienti

Acido Alfa Lipoico



- L'acido lipoico è una vitamina anfipatica (che contiene sia un gruppo idrofilo sia uno idrofobo) ¹¹ che partecipa a diversi meccanismi antiossidativi quali la rigenerazione del glutathione ridotto (GSH) e dell'acido ascorbico. La vitamina C così in forma ridotta è in grado di riattivare la forma ossidata della vitamina E (cromanossil radicale) riducendola a tocoferolo (vitamina E attiva).

Nutrienti

Acido Alfa Lipoico

- Pochissimi dati su suo possibile impiego nelle demenze:
- Hager et al (2001) 600 mg die in 9 pazienti con AD o altre demenze per un anno; non progressione del declino cognitivo
- Hager et al (2007) estensione dello studio su 43 soggetti affetti da demenza per 48 mesi
- Studi di scarsa numerosità, senza gruppo di controllo, non in doppio cieco, da un solo laboratorio....

Effetto antiossidante

Effetto chelante

Antiinfiammatorio

Stimola produzione ACh

Nutrienti

Omega 3

- Acido Decosaheptaenoico (DHA) è il principale costituente delle membrane del SNC
- I livelli di DHA declinano con l'invecchiamento, ma possono venire recuperati con la dieta
- In modelli animali: aggiunti nella dieta di topi transgenici riducono la deposizione di beta amiloide e migliorano le funzioni cognitive.
- Gli studi sulla efficacia della loro supplementazione tramite la dieta hanno dato luogo a risultati non univoci
- Devore et al (2009) studio longitudinale su 6395 anziani per 9.6 anni per studiare intake di omega 3 e rischio di sviluppare AD: non differenza nell'incidenza tra due gruppi, con alto e basso consumo di omega 3
- Quinn et al (2009) 2 gr die di DHA vs placebo in 402 AD lievi moderati. No efficacia , ma minor declino in soggetti Apoe4
- Freund-Levy et al (2006) no effetto di 1.7 mg DHA + 0,6 mg EPA , Ma AD molto lievi hanno tratto beneficio.
- Yurko-Mauro et al (2009) Studio randomizzato in doppio cieco vs placebo durata 6 mesi 4855 MCI 900 mg DHA dimostra un miglioramento della prestazione in test di memoria e apprendimento rispetto al placebo

Nutrienti

Acetilcarnitina

- Derivato dall'aminoacido Lcarnitina
- Funziona in maniera sinergica con ALA nel trasporto dei gruppi acetile e nel trasporto degli acidi grassi poliinsaturi all'interno dei mitocondri

Stimola sintesi acetilcolina

Antiossidante

Aumenta Nerve Growth Factor

Riduce deposizione β amiloide

•Una metanalisi condotta su 21 studi randomizzati controllati contro placebo della durata da tre mesi a un anno ha documentato la sua efficacia a dosaggi compresi tra 1.5 e 2 mg/d nel migliorare il profilo cognitivo ai test o rallentare il declino cognitivo in pazienti affetti da demenza e MCI (Montgomery, Thal et al, 2003)

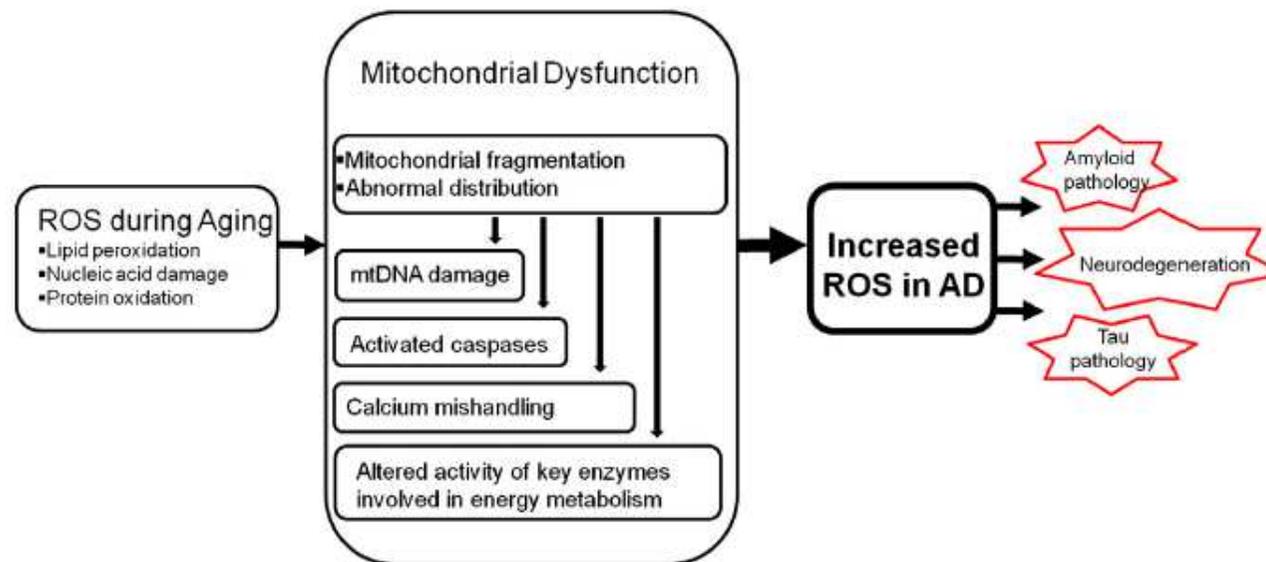
Mitochondria and Antioxidant Targeted Therapeutic Strategies for Alzheimer's Disease

Magali Dumont, Michael T. Lin, and M. Flint Beal*

Weill Cornell Medical College, Department of Neurology and Neuroscience, New York, NY, USA

Abstract

Oxidative stress and mitochondrial dysfunction are important features present in Alzheimer's disease (AD). They appear early and contribute to disease progression, both in human postmortem AD brains as well as in transgenic AD mouse brains. For this reason, targeting oxidative stress and mitochondria in AD may lead to the development of promising therapeutic strategies. Several exogenous antioxidant compounds have been tested and found beneficial in transgenic AD mice, such as vitamins and spices. However, their efficacy was much more modest in human trials. More recently, new strategies have been elaborated to promote endogenous antioxidant systems. Different pathways involved in oxidative stress response have been identified. Compounds able to upregulate these pathways are being generated and tested in animal models of AD and in human patients. Upregulation of antioxidant gene expression was beneficial in mice, giving hope for future avenues in the treatment of AD and other neurodegenerative disorders.



Coenzima Q

- Antiossidante naturale che protegge i mitocondri dalle specie ossidative reattive prodotte dal metabolismo ossidativo
- Studio di fase II su PD 400 mg x 3 di CoQ10 rallenta la progressione della malattia (Schults et al, Arch Nerol, 2002)
- Idebenone = variante sintetica CoQ
- Gutzmann et al (1998) studio randomizzato, contro placebo, su 450 pazienti affetti da AD lieve-moderata. 90 mgx3 die 120 mg x3 effetti superiori a placebo in vari test, e 120 mg > 90 mg x 3
- Weyer et al >(1997) studio randomizzato in doppio cieco verso placebo su 300 AD lieve-moderati solo 90 mgx3(e non 30 mgx3) superiore al placebo

Riduce stress ossidativo

Riduce grovigli neurofibrillari

Riduce deposizione β amiloide

Effetto neuroprotettivo (protezione mitocondri, riduce apoptosi)

CoenzimaQ10

- Studi negativi
- Thal et al (Neurology, 2003) 536 AD , doppio cieco vs placebo; durata 12 mesi; dosi idebenone 120-240 o 360 x3/die vs placebo . Solo minima differenza tra i quattro gruppi, ma confrontando idebenone (tutti i dosaggi) vs placebo pazienti trattati meglio ad ADAS Cog che non quelli in placebo. No differenze nella Clinical Impression of Change , e nelle misure secondarie (MMSE, scale funzionali). Nel complesso effetto di non sufficiente grandezza per essere significativo.
- Galasko et al (Arch Neurology, 2012): 78 AD, randomizzato doppio cieco, 16 settimane. A. vitaminaE (alfatocoferolo) 800IU+vitamina C 500 mg+ acido alfalipoico; B. CoenzimaQ 400 mg tid; C placebo. Studio su abamiloide, tau e fosfatidilcolina liquorali e un marker liquorale di stress ossidativo (F2isopropano) ; MMSE; Scala abilità funzionali (Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living Scale). Riportato accelerato declino MMSE (ma non riportati dati e analisi statistiche su questo dato) nel gruppo E/C/ALA. Non modifiche nei dosaggi liquorali di $A\beta_{42}$, tau, and P-tau nei tre gruppi. Solo nel gruppo E/C/ALA diminuzione media del 19% rispetto alla baseline del livello di F2-isopropano, non negli altri due.

Vitamine e Minerali

Vitamine del gruppo B

- - bassi livelli di vitamina B12 e folati sono associati a più rapido declino cognitivo
- L'omocisteina (Hcy) è un aminoacido solforato che deriva dalla trasformazione della metionina (aminoacido essenziale) presente nel cibo. Circola a livello ematico legata all'albumina normalmente in concentrazioni sieriche di circa 10 $\mu\text{mol/L}$, valore influenzabile da fattori quali l'età, il sesso, valori ormonali, lo stile di vita.
- Riportati valori elevati di omocisteinemia nella AD. Iperomocisteinemia fattore di rischio per AD?
- Le vitamine del complesso B (acido folico, B9; cianocobalamina, B12 e piridossina, B6) sono coinvolte nel metabolismo dell'omocisteina, che può raggiungere valori troppo elevati qualora ci sia un ridotto apporto di tali vitamine con la dieta o in seguito a predisposizioni genetiche che regolano la sintesi degli enzimi coinvolti nel suo metabolismo
- -trial con somministrazione di B12, B6 e folati a 409 pazienti con AD lieve-moderata (MMSE 14-26) con normale omocisteinemia: dosi 5 mg/d folato, 25 mg/d vitamina B6, 1 mg/d vitamina B12. Durata 18 mesi. Abbassamento livelli omocisteinemia, ma non documentati effetti sulla sfera cognitiva (ADASCog). Segnalata maggiore incidenza di depressione nel gruppo trattato con vitamine del gruppo B ad alte dosi. (Aisen et al, 2008)
- - in soggetti con MCI (133 con età superiore a 70 anni) confrontata la somministrazione di 0.8 mg acido folico, 0.5 mg vitamina B12 e 20 mg vitamina B6 vs placebo (133 partecipanti) per 2 anni, miglioramento MMSE, memoria episodica e semantica più marcato nei soggetti con iperomocisteinemia elevata (deJager et al, 2012) . E rallentamento della progressione della atrofia ippocampale (Smith et al, 2006) .

Vitamine e Minerali

Vitamina E

- Sano et al (NEJM , 1997) somministrazione di alfatocoferolo 1000_UI bid e selegilina bid in pazienti affetti da demenza, da sole o in associazione, per 2 anni ritarda la progressione della demenza (endpoints : morte, istituzionalizzazione, perdita di autonomia nelle attività di base della vita quotidiana o demenza grave)
- Petersen et al (2005) vitamina E e donepezil non modificano la conversione da MCI ad AD
- Alti livelli di vitamina E nella dieta sono risultati associati ad un rallentamento del declino cognitivo in un o studio di follow up clinico su 3718 soggetti anziani per 6 anni (Morris et al, 2005).
- **Revisione Cochrane (Farina et al, 2012):** No convincing evidence that vitamin E is of benefit in the treatment of AD or MCI. Future trials assessing vitamin E treatment in AD should not be restricted to alpha-tocopherol.

Vitamine e Minerali

Vitamina E

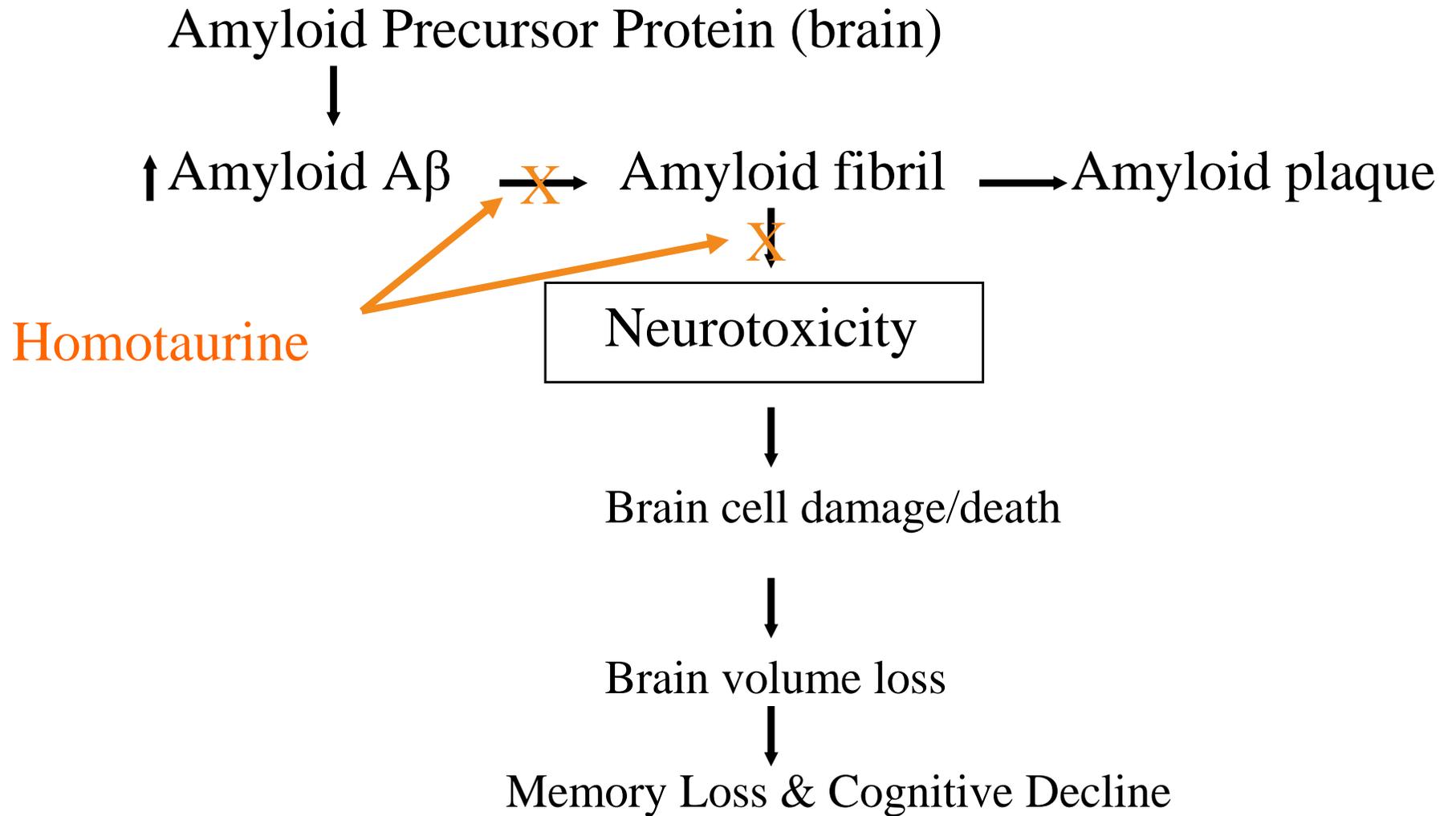
- Un recente lavoro pubblicato su Jama (Dysken et al, 2014) ha riproposto il tema dell'efficacia della vitamina E nel rallentare la progressione della malattia di Alzheimer anche in pazienti con malattia di Alzheimer lieve moderata
- Trial randomizzato in doppio cieco vs placebo: 613 AD lievi moderati in terapia con anticolinesterasici
- Trattamenti : 152 alfatocoferolo 2000 UI/d; 155 memantina 20 mg ; 154 combinazione memantina + alfatocoferolo; 152 placebo.
- Misure: ADCS-ADL, test cognitivi, stress e burden caregiver
- Follow up : 2.2 anni
- Trattamento con vitamina E rallenta il declino funzionale vs placebo e riduce il tempo dedicato dal caregiver alla cura del malato: Non differenze nel gruppo in trattamento con memantina , da sola o in combinazione con vitamina E. Minor eventi avversi di vitamina E vs memantina.

Omotaurina

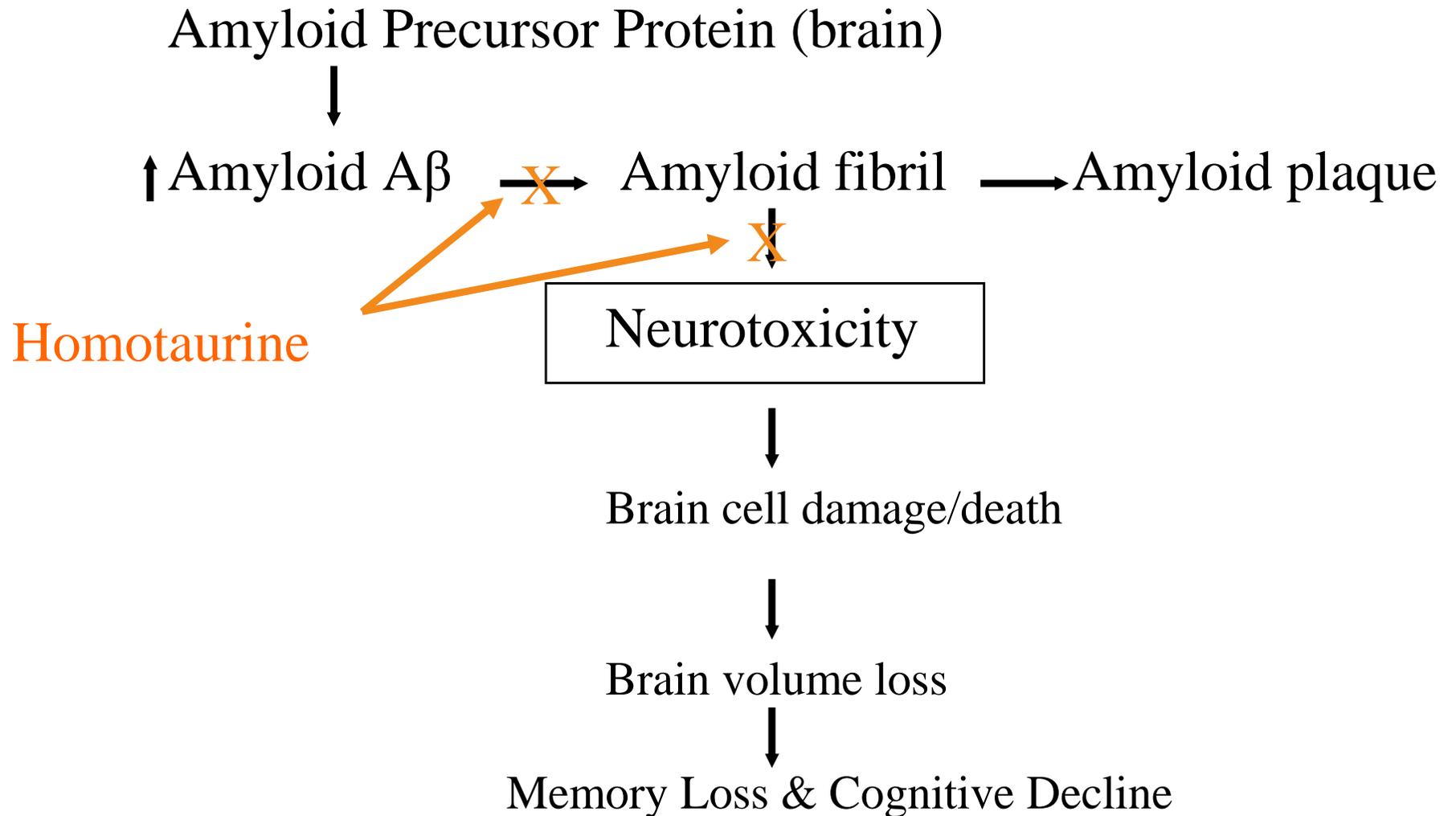
- Il Tramiprosato o Omotaurina (acido 3-amino-1-propansulfonico; 3APS) è un derivato amminoacidico presente in alcune specie di alghe.
- Azione: inibizione della aggregazione e deposizione di β amiloide

Neuroprotezione da neurotossicità legata a β amiloide

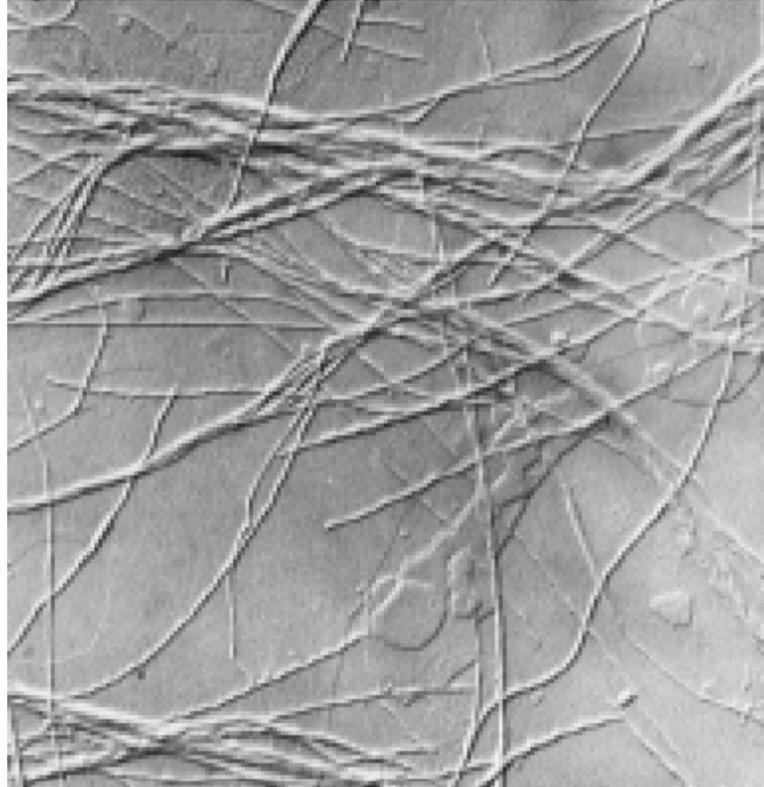
Riduce deposizione bamiloide



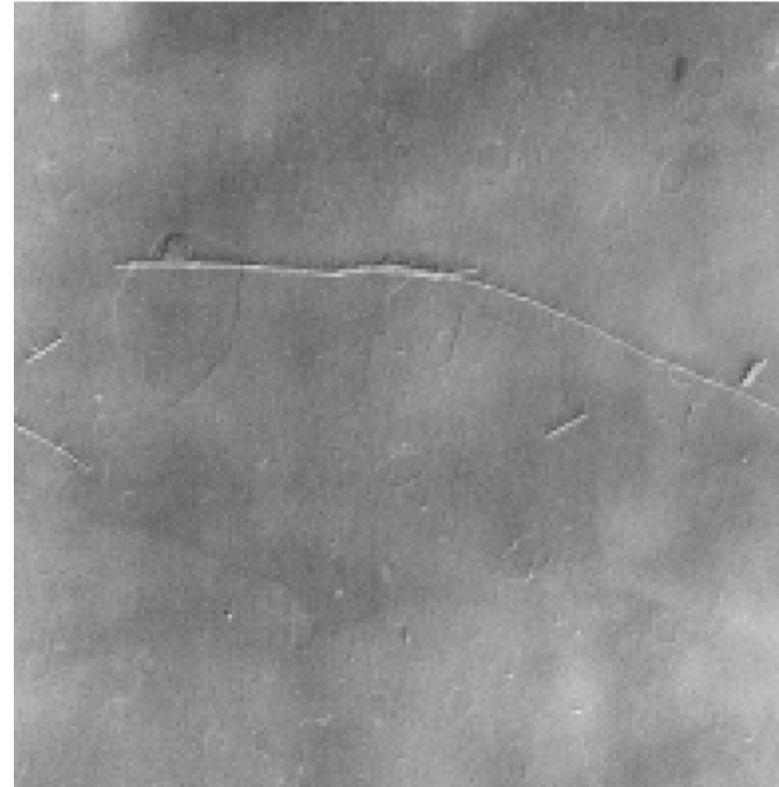
AMYLOID-INDUCED MEMORY LOSS/COGNITIVE DECLINE



TOXIC AMYLOID FIBRILS *IN VITRO*



Amyloid A β



Amyloid A β + homotaurine

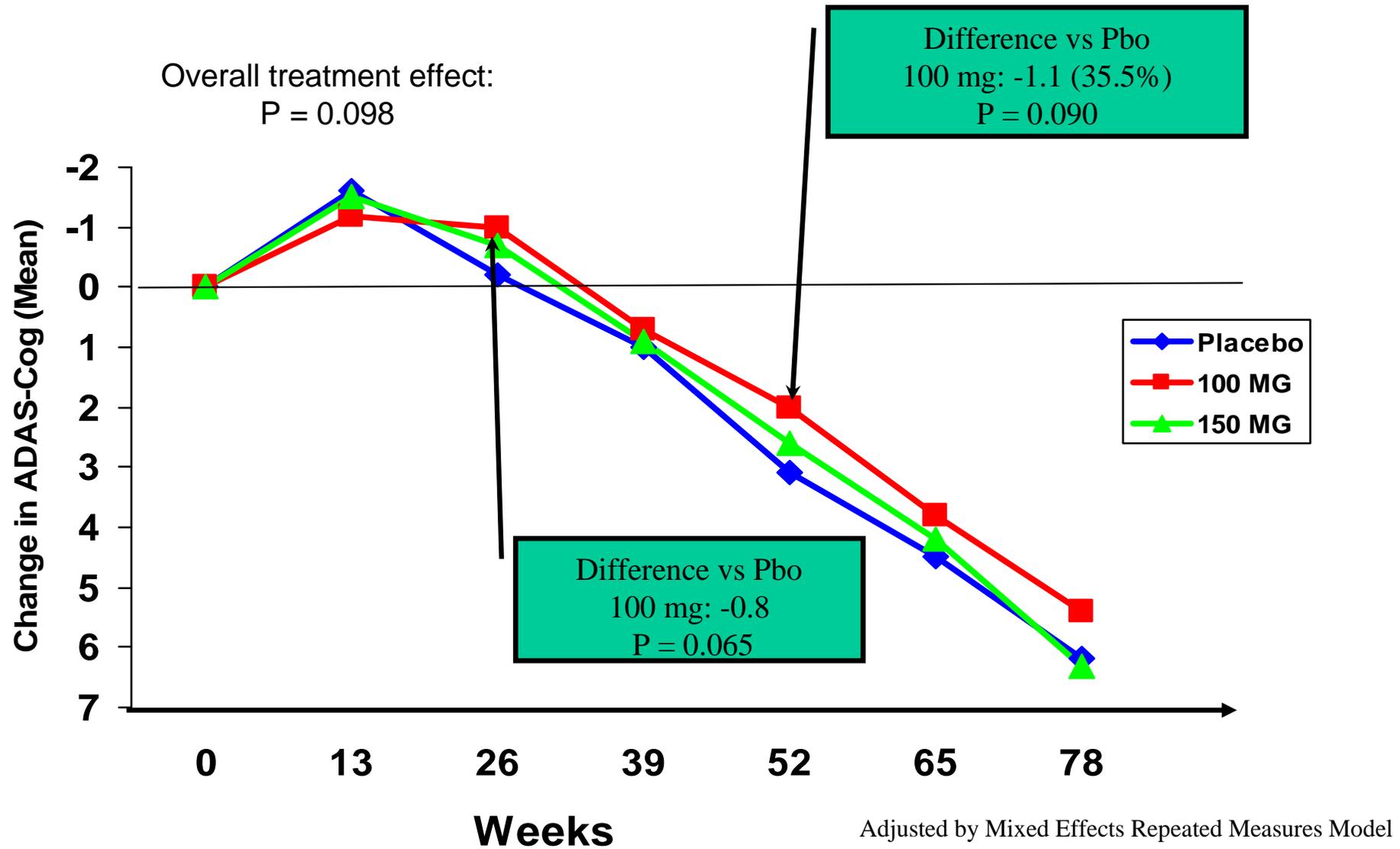
24-hour incubation

Aisen PS. Presented at: 9th International Geneva/Springfield Symposium on Advances in Alzheimer Therapy. April 2006.

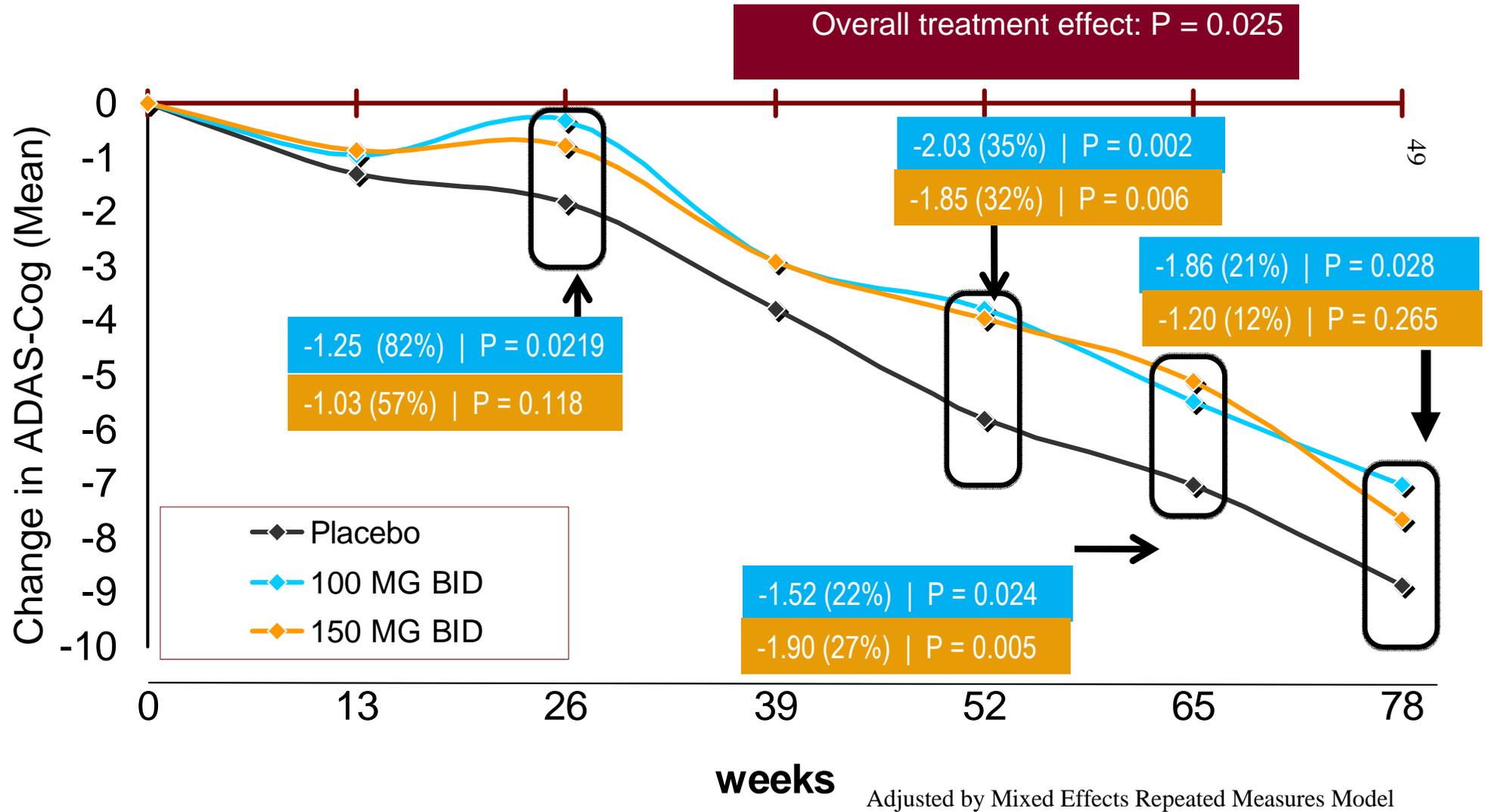
Omotaurina

- Aisen et al (Neurology, 2006) 58 pazienti con AD lieve moderata – durata 3 mesi. 50, 100 o 150 mg bid o placebo; 42 soggetti poi in studio in aperto per 17 mesi. Riduzione ab42 su liquor nei soggetti trattati. Non effetti sulle variabili cognitive
- Aisen et al (studio Alphase, Arch Med Sci 2011) 1052 pazienti AD in fase lieve moderata in trattamento con anticolinesterasici o memantina; durata 78 settimane. Trattamento: tramiprosato 100 mg , 150 mg vs placebo. Solo trend su funzioni cognitive rispetto al placebo. Riduzione perdita di volume ippocampale nei soggetti trattati. Ma minor declino cognitivo e minor progressione dell'atrofia ippocampale nei soggetti carrier Apoe4.

Effetto omotaurina su funzioni cognitive



DECLINE IN AD PATIENTS-- APOE4+



Nutrienti multipli

SOUVENAID

- Contiene diversi supplementi alimentari:
- URIDINA MONOFOSFATO
- COLINA
- OMEGA 3 (EPA,DHA)
- FOSFOLIPIDI
- VITAMINE DEL GRUPPO B
- ANTIOSSIDANTI

Stimolazione crescita spine dendritiche

Stimolazione sinaptogenesi

Stimola sintesi di precursori dei neurotrasmettitori

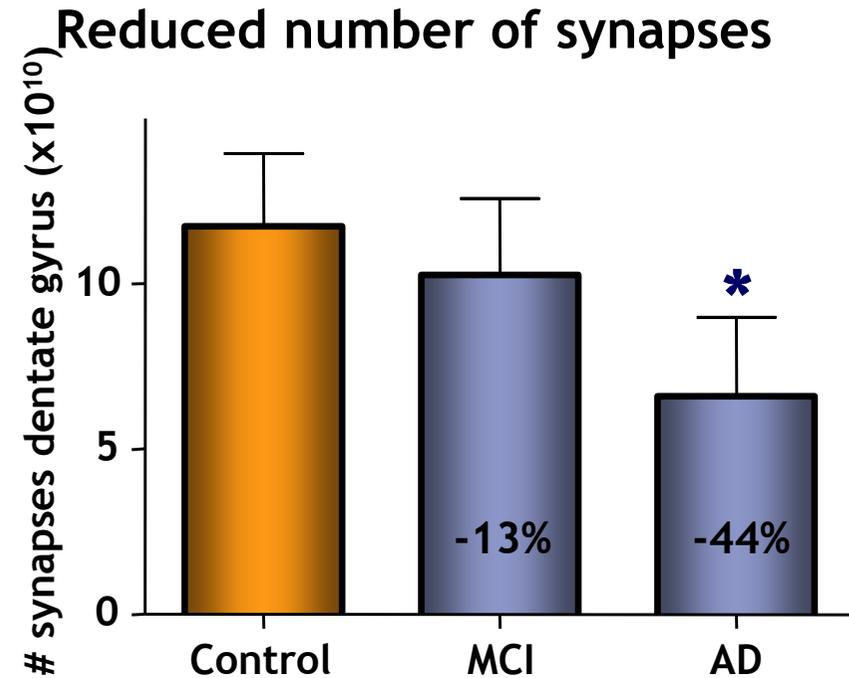
Stimola il rilascio di neurotrasmettitori

Synapse loss is the structural basis of deficits in people with AD

Physical Basis of Cognitive Alterations in Alzheimer's Disease: Synapse Loss Is the Major Correlate of Cognitive Impairment

Robert D. Terry, MD,* Eliezer Masliah, MD,* David P. Salmon, PhD,* Nelson Butters, PhD,†
Richard DeTeresa, BS,* Robert Hill, PhD,* Lawrence A. Hansen, MD,* and Robert Katzman, MD*

Terry RD, Masliah E, Salmon DP, Butters N, DeTeresa R, Hill R, Hansen LA, Katzman R.
Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate
of cognitive impairment. *Ann Neurol* 1991;30:572-580



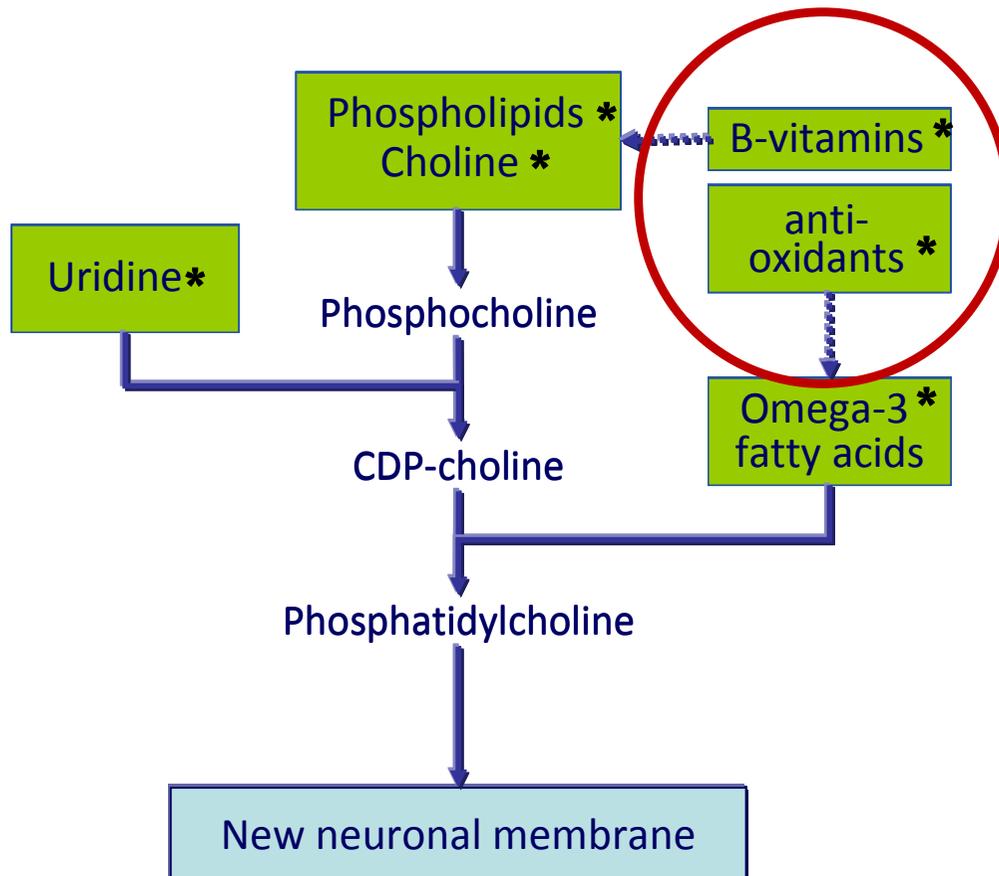
VIEWPOINT

Alzheimer's Disease Is a Synaptic Failure

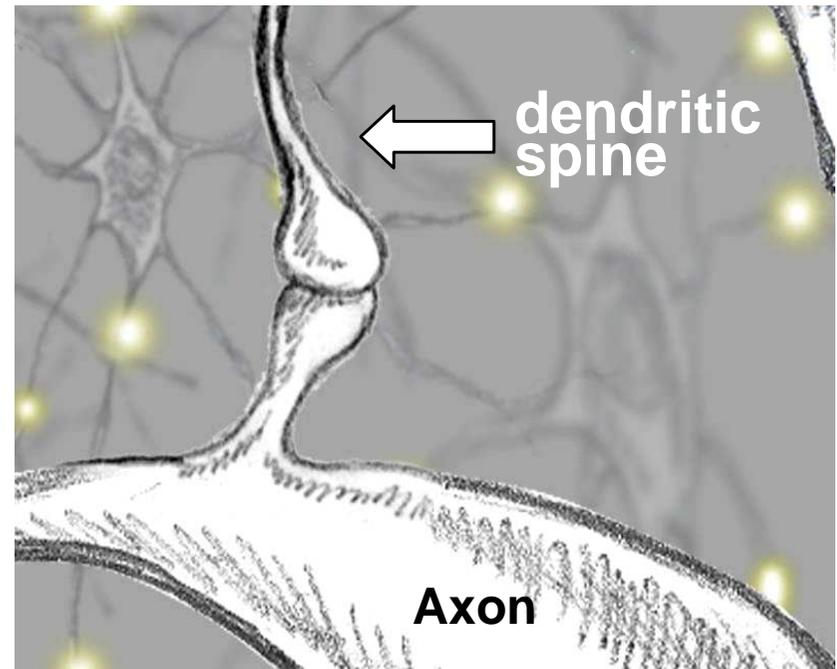
Dennis J. Selkoe

precursors and cofactors: Designed to improve formation of synapses

The Kennedy pathway for biosynthesis neuronal membrane



Membranes are main constituents of synapses



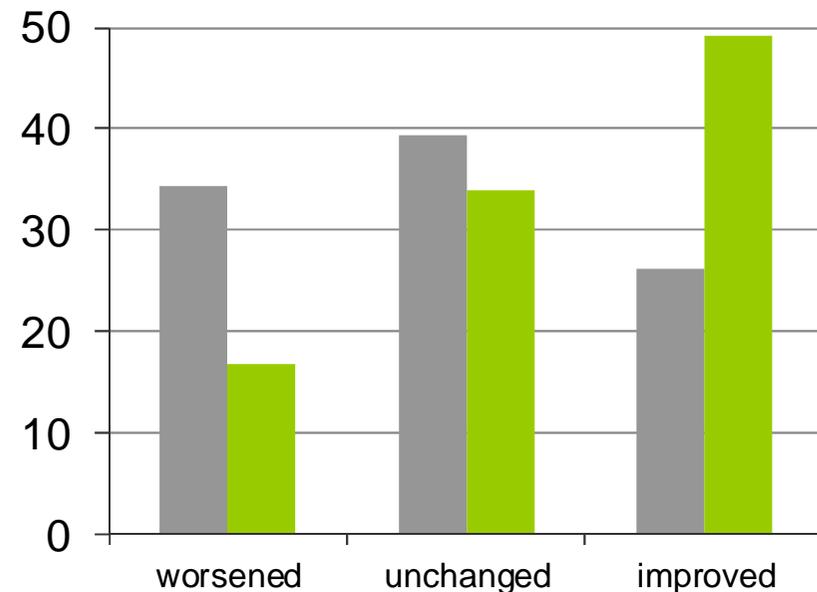
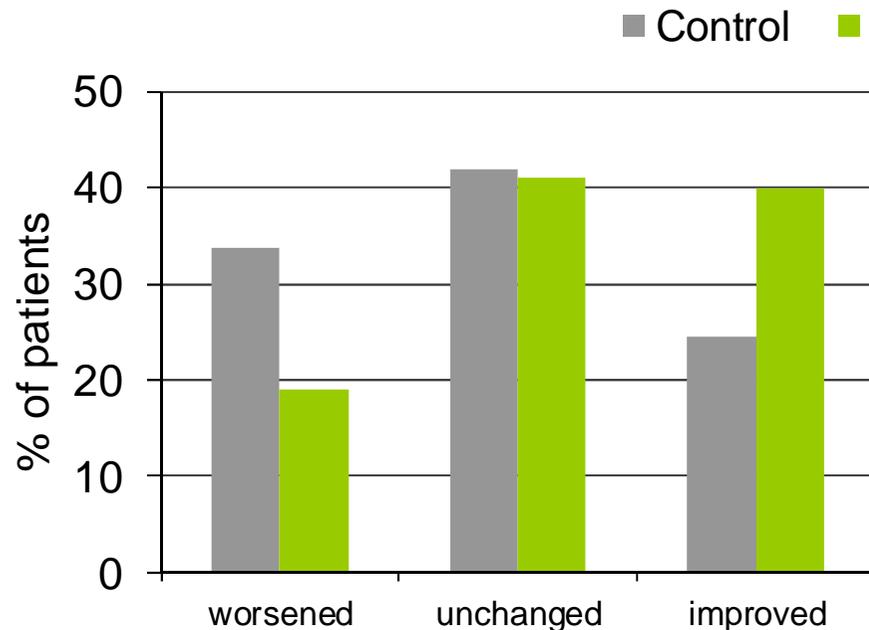
↳ Combination of all precursors and cofactors is “Fortasyn Connect”

Souvenir I: studio multicentrico controllato 1 flac/die vs placebo ; 212 soggetti con AD probabile (MMSE 20-26); 12 settimane

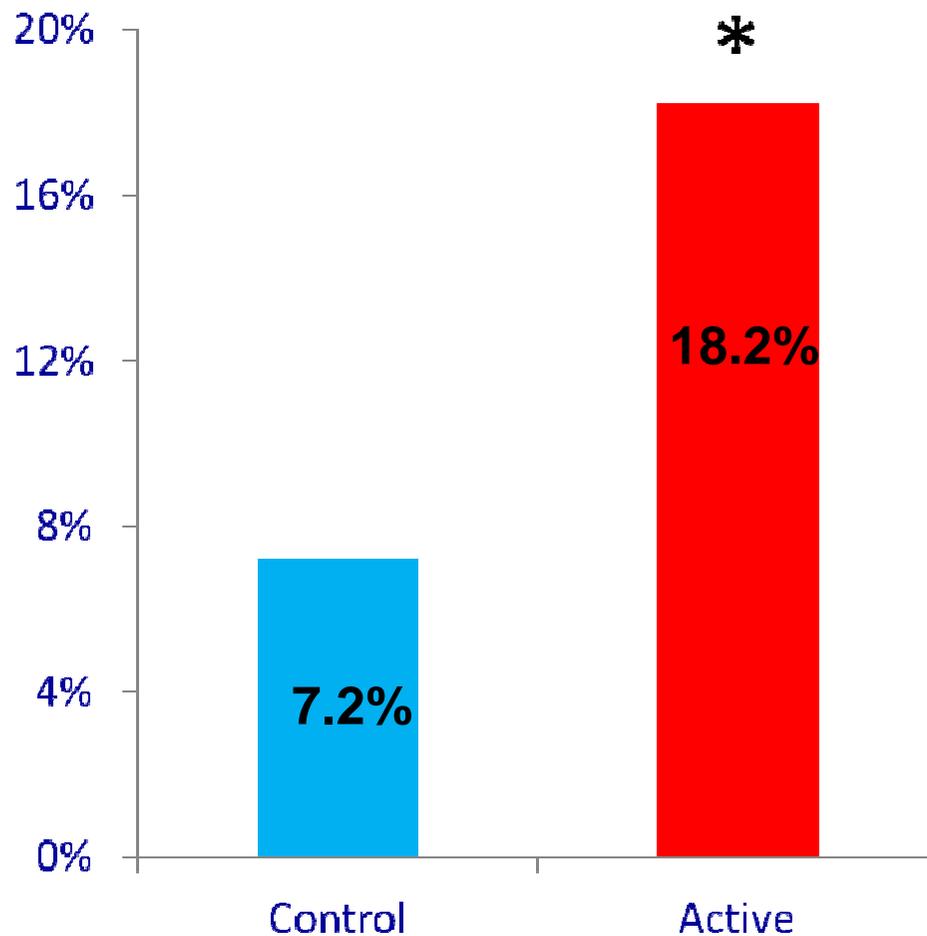
Delayed verbal memory WMS-r

Significantly more responders in mild AD after 12 weeks (p=0.021)*

Significantly more responders in very mild (MMSE 24–26) AD after 12 weeks (p=0.019)*



Secondary Analysis: Responder Profile



Increased % patients responded
($p=0.031$) on 2 out of 3 domains

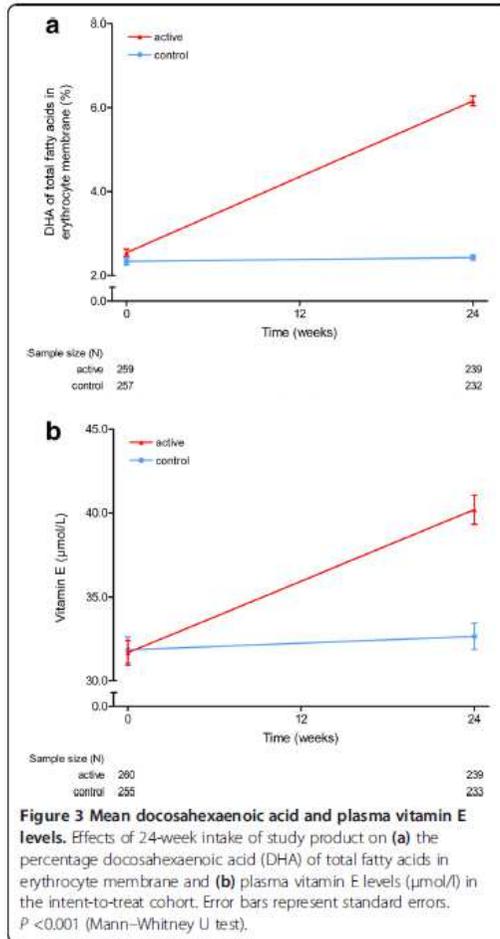
- 1. ADAS-cog: ≥ 4
- 2. ADCS-ADL: ≥ 4
- 3. CIBIC-plus: Improvement

RESEARCH

Open Access

The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease

Raj C Shah^{1*}, Patrick J Kamphuis², Sue Leurgans¹, Sophie H Swinkels^{2,3}, Carl H Sadowsky⁴, Anke Bongers², Stephen A Rappaport⁵, Joseph F Quinn⁶, Rico L Wieggers², Philip Scheltens⁷ and David A Bennett¹



Abstract

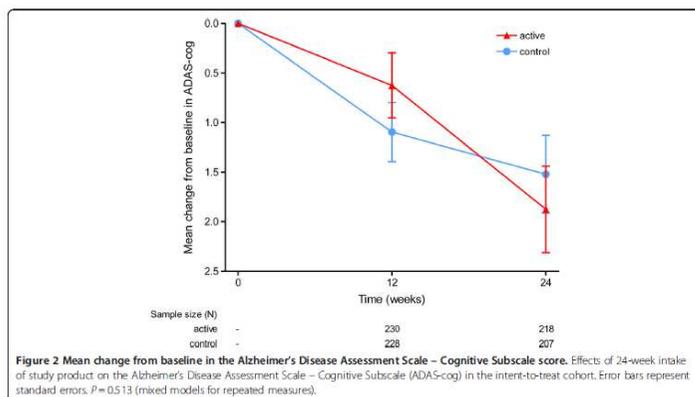
Introduction: Souvenaid® containing Fortasyn® Connect is a medical food designed to support synapse synthesis in persons with Alzheimer's disease (AD). Fortasyn Connect includes precursors (uridine monophosphate; choline; phospholipids; eicosapentaenoic acid; docosahexaenoic acid) and cofactors (vitamins E, C, B12, and B6; folic acid; selenium) for the formation of neuronal membranes. Whether Souvenaid slows cognitive decline in treated persons with mild-to-moderate AD has not been addressed.

Methods: In a 24-week, double-masked clinical trial at 48 clinical centers, 527 participants taking AD medications [52% women, mean age 76.7 years (Standard Deviation, SD = 8.2), and mean Mini-Mental State Examination score 19.5 (SD = 3.1, range 14–24)] were randomized 1:1 to daily, 125-mL (125 kcal), oral intake of the active product (Souvenaid) or an iso-caloric control. The primary outcome of cognition was assessed by the 11-item Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale (ADAS-cog). Compliance was calculated from daily diary recordings of product intake. Statistical analyses were performed using mixed models for repeated measures.

Results: Cognitive performance as assessed by ADAS-cog showed decline over time in both control and active study groups, with no significant difference between study groups (difference = 0.37 points, Standard Error, SE = 0.57, $p = 0.513$). No group differences in adverse event rates were found and no clinically relevant differences in blood safety parameters were noted. Overall compliance was high (94.1% [active] and 94.5% [control]), which was confirmed by significant changes in blood (nutritional) biomarkers.

Conclusions: Add-on intake of Souvenaid during 24 weeks did not slow cognitive decline in persons treated for mild-to-moderate AD. Souvenaid was well tolerated in combination with standard care AD medications.

Trial registration: Dutch Trial Register number: NTR1683.



Alzheimer e dieta



Una ampia serie di studi e metanalisi supportano la nozione che una maggiore aderenza alla **dieta mediterranea** sia associata con un rallentamento del declino cognitivo e minor rischio di sviluppare Malattia di Alzheimer. (Lourida et al, Epidemiology 2013 e Feart et al , Proc Nutr Soc 2013, per una completa revisione della letteratura)

In generale una maggiore adesione alla dieta mediterranea coincide anche con uno stile di vita più sano e attivo....



GRAZIE!!!!!!