28/05/2019

ALDAI ASSOCIAZIONE LOMBARDA DIRIGENTI AZIENDE INDUSTRIALI

FEDERMANAGER

FONDAZIONE I.R.C.C.S. ISTITUTO NEUROLOGICO CARLO BESTA

Sistema Sanitario Regione Lombardia

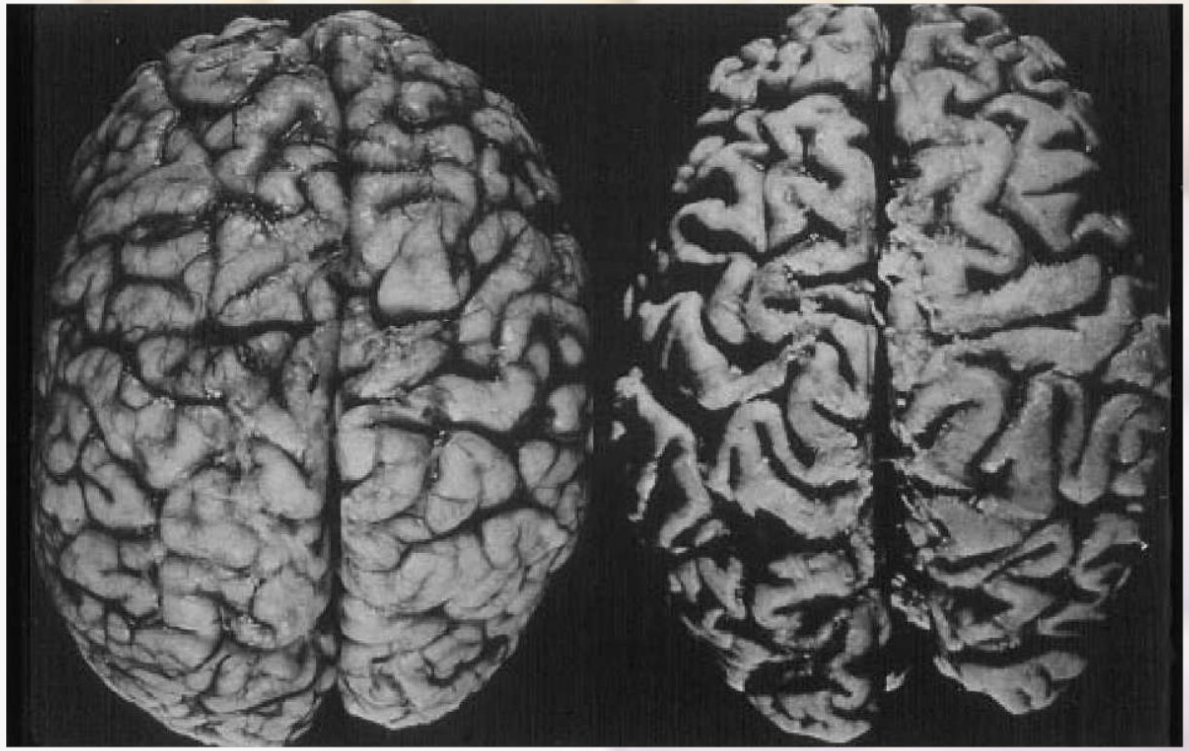
Alimentazione, stili di vita e neurodegenerazione: le strategie preventive mirate ad un invecchiamento cerebrale di successo

Alessia Catania, MD PhD, Specialista in Neurologia

- **Istituto Neurologico C. Besta**, Unità di Neurogenetica Molecolare
- **A.M.I.A.**- Associazione Medici Italiani Anti-Aging

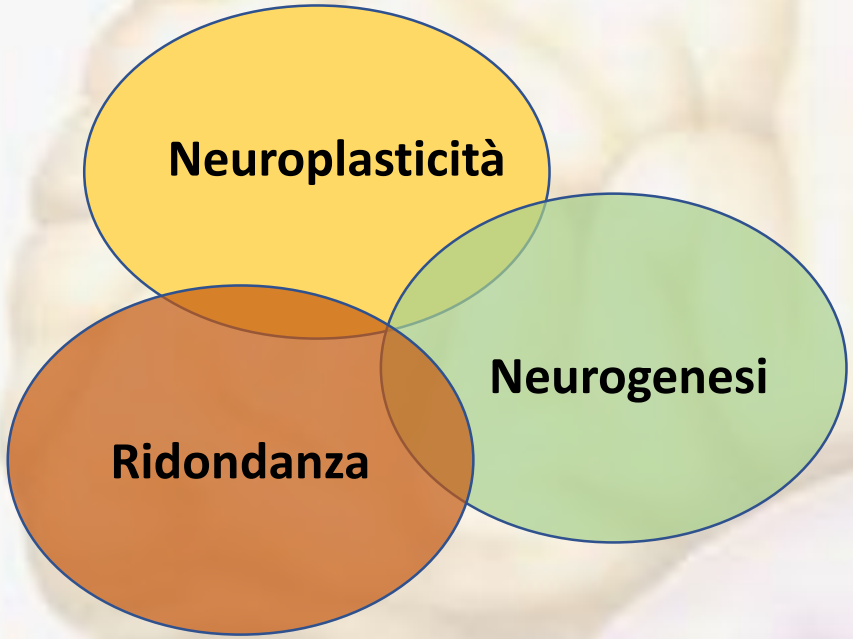
Invecchiamento fisiologico dell'encefalo: neurobiologia

Neuronal Cell Loss



- **Atrofia: il volume cerebrale si riduce di circa il 10% (sostanza bianca > sostanza grigia)**
- **Perdita neuronale, particolarmente accentuata in alcune regioni (e.g. ippocampo e regioni frontali)**
- **Riduzione del numero di sinapsi e delle spine dendritiche**
- **Livelli alterati di neurotrasmettitori e loro recettori**
- **Danno ossidativo delle membrane e delle strutture proteiche**

STRATEGIA DI DIFESA DEL CERVELLO ANTI-INVECCHIAMENTO



- I nostri neuroni sono in origine più numerosi del necessario.
- Una riserva cerebrale più ampia consente di rimpiazzare meglio le perdite.
- Il cervello si plasma in risposta a stimoli ambientali e cognitivi ed ha la possibilità di creare nuovi circuiti e nuove connessioni (sinaptogenesi/neuroplasticità).
- Nel cervello umano alcuni circuiti/connessioni sono ridondanti (svolgono gli stessi compiti cognitivi).

L'invecchiamento *è un processo che, modificando progressivamente la funzionalità e la struttura tissutale, riduce le capacità di adattamento (**omeostasi**) dell'organismo ai cambiamenti dell'ambiente esterno ed interno, e lo rende maggiormente suscettibile alle patologie degenerative.*

In questa ottica l'invecchiamento va inteso come un evento fisiologico, non come malattia per se.

Invecchiamento cerebrale di successo

- Mantenimento o miglioramento della performance cognitive
- Preservare l'integrità tissutale
- Mantenimento dell'autonomia nelle attività di base e complesse della vita quotidiana
- Prevenzione delle malattie cronico-degenerative e della disabilità.

Erten- Lyons D, et al. Neurology 2009; 72 (4):354-360
Rowe JW, Kahn RL, Gerontologist 37 (4):433-440, 1997

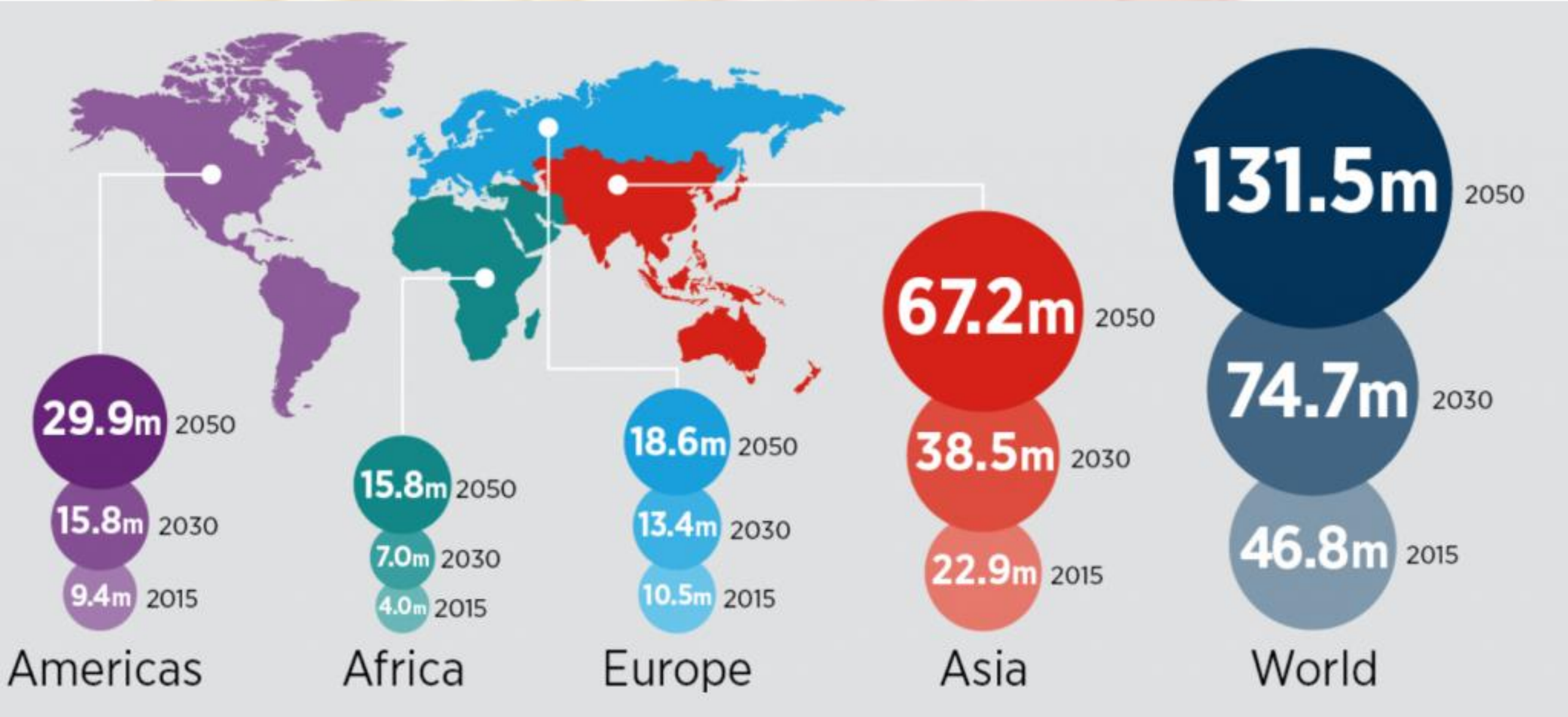
Invecchiamento cerebrale fisiologico

- Alcune funzioni cognitive sono complessivamente preservate:
  - Comunicazione, comprensione
  - Il vocabolario può ampliarsi
- Alterazioni minori nel corso dell'invecchiamento
  - Allungamento dei tempi di reazione
  - Denominazione
  - Fluenza verbale
- Nell'invecchiamento gli individui compensano questi deficit minori mantenendo una normale performance cognitiva.

- Tuttavia…Il rischio di demenza raddoppia ogni 5 anni sopra i 60; circa un individuo su 3-4 è colpito sopra gli 80 anni.

Prevalenza della demenza nel mondo

Alzheimer Disease's International, 2015



Ostacoli ad un invecchiamento di successo: fattori di rischio modificabili e non modificabili

NON MODIFICABILI

- Età
- Fattori genetici (ApoE4)
- Genere

MODIFICABILI

- Ipertensione
- Diabete mellito
- Iperlipidemia
- Fumo
- Abuso di alcol
- Obesità
- Depressione, scarsa igiene del sonno e stress psico-fisico
- Inattività fisica
- Iperomocisteinemia
- Periodontite cronica (?)

MECCANISMI BIOLOGICI RESPONSABILI

Stress ossidativo (specie reattive dell'ossigeno, **ROS**)

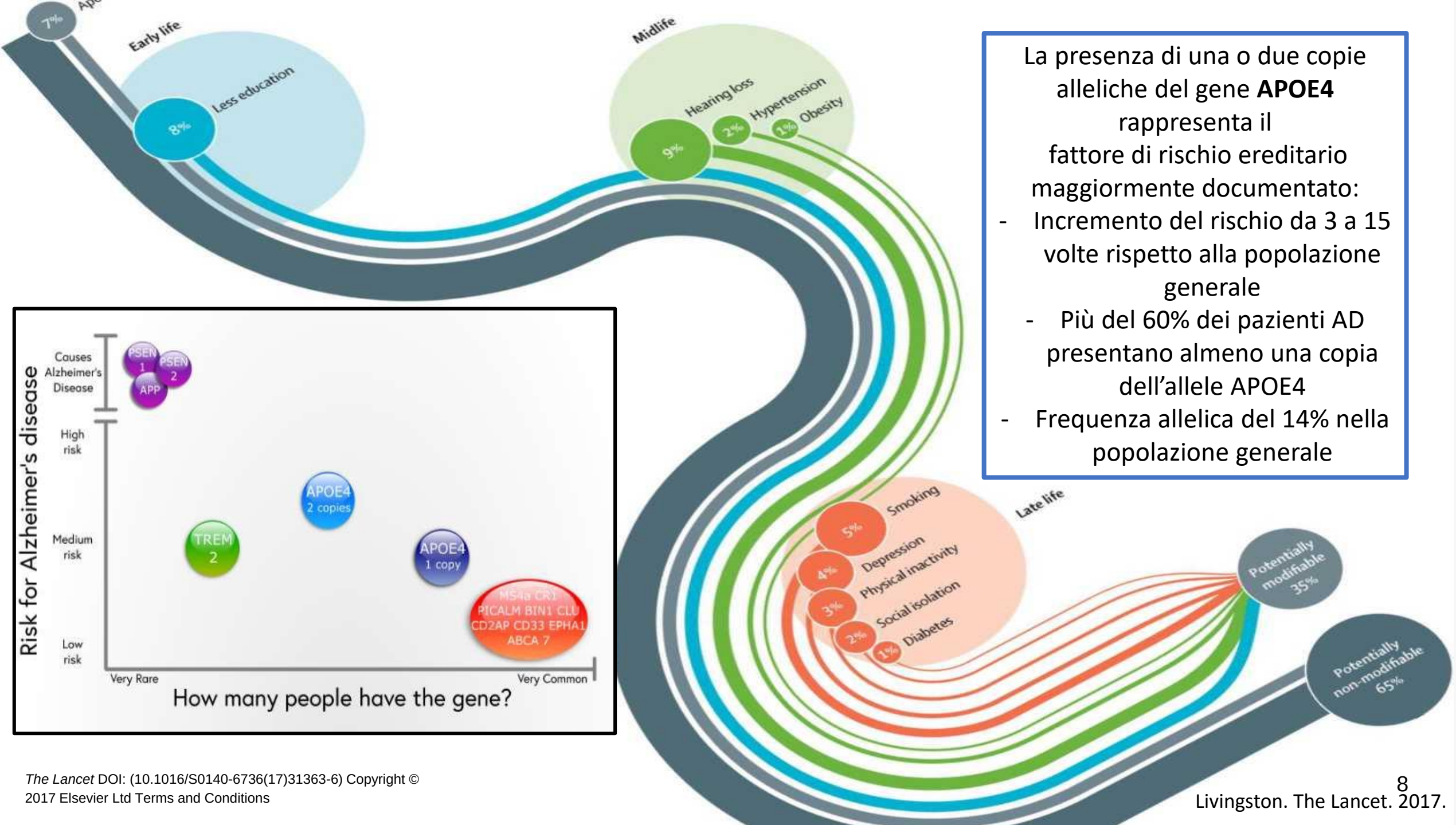
Glicazione non enzimatica delle proteine (**AGEs**)

Alterazione dei meccanismi di degradazione delle **proteine danneggiate** (beta-amiloide, a-sinucleina

Neuroinfiammazione

La presenza di una o due copie alleliche del gene **APOE4** rappresenta il fattore di rischio ereditario maggiormente documentato:

- Incremento del rischio da 3 a 15 volte rispetto alla popolazione generale
- Più del 60% dei pazienti AD presentano almeno una copia dell'allele APOE4
- Frequenza allelica del 14% nella popolazione generale



The Lancet DOI: (10.1016/S0140-6736(17)31363-6) Copyright © 2017 Elsevier Ltd Terms and Conditions

Livingston. The Lancet. 2017.

Si stima che circa un terzo dei casi di malattia di Alzheimer nel mondo sono attribuibili a 7 fattori di rischio modificabili:

	Rischio relativo (95% CI)	Correlazione(%)
Diabete mellito	1·46 (1·20–1·77)	50·9%
Ipertensione in età adulta	1·61 (1·16–2·24)	65·0%
Obesità in età adulta	1·60 (1·34–1·92)	43·7%
Sedentarietà	1·82 (1·19–2·78)	49·0%
Depressione	1·65 (1·42–1·92)	37·4%
Fumo di sigaretta	1·59 (1·15–2·20)	58·1%
Scarsa scolarità	1·59 (1·35–1·86)	45·6%

THE LANCET
Neurology
Volume 13, Issue 8, August 2014, Pages 788-794

Articles

Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data

Sam Norton PhD [a], Fiona E Matthews PhD [b], Deborah E Barnes PhD [c, d, f], Prof Kristine Yaffe MD [c, d, e, f], Prof Carol Brayne MD [g]

Prevalenza nel mondo		Rischio attribuibile (95% CI)	Numero di casi attribuibili nel 2010 (95% CI)[†]
Combinati	..	49·4% (25·7–68·4)	16 754 (8703–23 188)
Combinati e corretti	..	28·2% (14·2–41·5)	9552 (4827–14 064)

Alzheimer Association: Linee Guida per la prevenzione del decadimento cognitivo

- **10 Ways to Love Your Brain**

Break a sweat

Hit the books

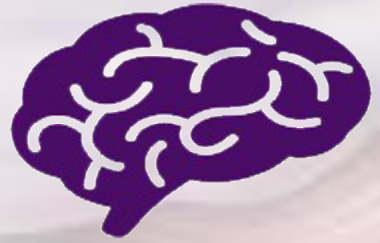
Butt out

Follow your heart

Heads up!

Fuel up right

Catch some Zzz's



Take care of your mental health

Buddy up

Stump yourself

https://www.alz.org

Macro e micronutrienti sono necessari per la sintesi dei neurotrasmettitori

Amminoacidi introdotti con la dieta

Assorbimento gastrico (HCL)

Triptofano

Triptofano Idrossilasi (Fe, Ca, Vit B3)

5H-triptofano

5-HTTP Decarbossilasi (Zn, Mg, Vit B6, Vit C)

Serotonina

Seratonina Acetil Transferasi

Nacetil serotonina

Idrossindolo O Metil Transferasi (Same Vit B5)

Melatonina

Fenilalanina

Fenilalanina Idrossilasi

Tirosina

Tirosina Idrossilasi
(Fe, Zn, Cu, Mg, Mn, Vit C, acido folico)

L-Dopa

Dopadecarbossilasi (Vit B6, Zn)

Dopamina

Dopamina betaossidasi (Vit C)

Noradrenalina

Feniletanolamina N-Metiltransferasi
(Vit B12, acido folico, Vit B3)

Adrenalina

Glutammina

Glutammato Sintetasi

Glutammato

Glutammato Decarbossilasi
(Vit B6)

GABA

J Alzheimers Dis. 2017;59(3):815-849. doi: 10.3233/JAD-170248.

Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review.

Solfrizzi V[1], Custodero C[1], Lozupone M[2], Imbimbo BP[3], Valiani V[1], Agosti P[1], Schilardi A[1], D'Introno A[1], La Montagna M[4], Calvani M[2], Guerra V[5], Sardone R[5], Abbrescia DI[5], Bellomo A[4], Greco A[6], Daniele A[7], Seripa D[6], Logroscino G[2,8], Sabbá C[1], Panza F[2,6,8].

Eur J Epidemiol. 2018 Feb;33(2):223-234. doi: 10.1007/s10654-017-0330-3. Epub 2017 Nov 17.

Adherence to Mediterranean diet and subjective cognitive function in men.

Bhushan A[1,2], Fondell E[3], Ascherio A[4,3], Yuan C[4,3], Grodstein F[5,4], Willett W[4,3].

PLoS One. 2017 Aug 1;12(8):e0182048. doi: 10.1371/journal.pone.0182048. eCollection 2017.

Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet.

Anastasiou CA[1,2], Yannakoulia M[1], Kosmidis MH[3], Dardiotis E[4], Hadjigeorgiou GM[4], Sakka P[5], Arampatzi X[3], Bougea A[6], Labropoulos I[7], Scarmeas N[2,8].

Alzheimers Dement. 2015 Sep;11(9):1015-22. doi: 10.1016/j.jalz.2015.04.011. Epub 2015 Jun 15.

MIND diet slows cognitive decline with aging.

Morris MC[1], Tangney CC[2], Wang Y[3], Sacks FM[4], Barnes LL[5], Bennett DA[6], Aggarwal NT[6].

Alzheimers Dement. 2015 Sep;11(9):1007-14. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009. Epub 2015 Feb 11.

MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease.

Morris MC[1], Tangney CC[2], Wang Y[3], Sacks FM[4], Bennett DA[5], Aggarwal NT[5].

DIETA MEDITERRANEA & BRAIN AGING

- Ridefinizione del **ratio grassi saturi/grassi insaturi (mono- e poli-insaturi) a favore di questi ultimi**. Parallela riduzione nell'apporto del colesterolo e **miglior bilanciamento tra colesterolo HDL ed LDL.**
- Ridefinizione del **ratio proteine animali/proteine vegetali** (in particolare i legumi e l'abbinamento cereali con legumi) a favore di queste ultime.
- **Riduzione della quota calorica globale** (una sorta di implicita caloric-restriction).
- Ridefinizione del **ratio carboidrati semplici e complessi** e del **ratio cibi ad alto indice glicemico e a basso indice**, a favore di questi ultimi due.
- Maggiore apporto di **fibra alimentare**.
- Maggior consumo di **pesce azzurro** a scapito di carne, insaccati, latticini
- Ricca in **polifenoli, flavonoidi, terpenoidi, antociani, acil glucosidi e squalene**, che forniscono una continua riserva di antiossidanti con riduzione dello stress ossidativo tramite l'inibizione della perossidasi lipidica e l'inibizione della formazione di addotti del DNA, proteine glicate e derivati dello stress ossidativo quale gli isoprostani.

Dall'ultima metanalisi del 2016, emerge con maggiore sicurezza un'associazione tra dieta mediterranea, migliore performance cognitiva in soggetti sani e riduzione del rischio di demenza.

L'alimentazione è in grado di modulare tre meccanismi alla base dell'invecchiamento cerebrale:

- **Flusso ematico cerebrale e fattori di rischio cardiovascolari**
- **Disfunzione mitocondriale, che genera una produzione eccessiva di radicali liberi dell'ossigeno**
- **Neuroinfiammazione**

Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence[1–3]

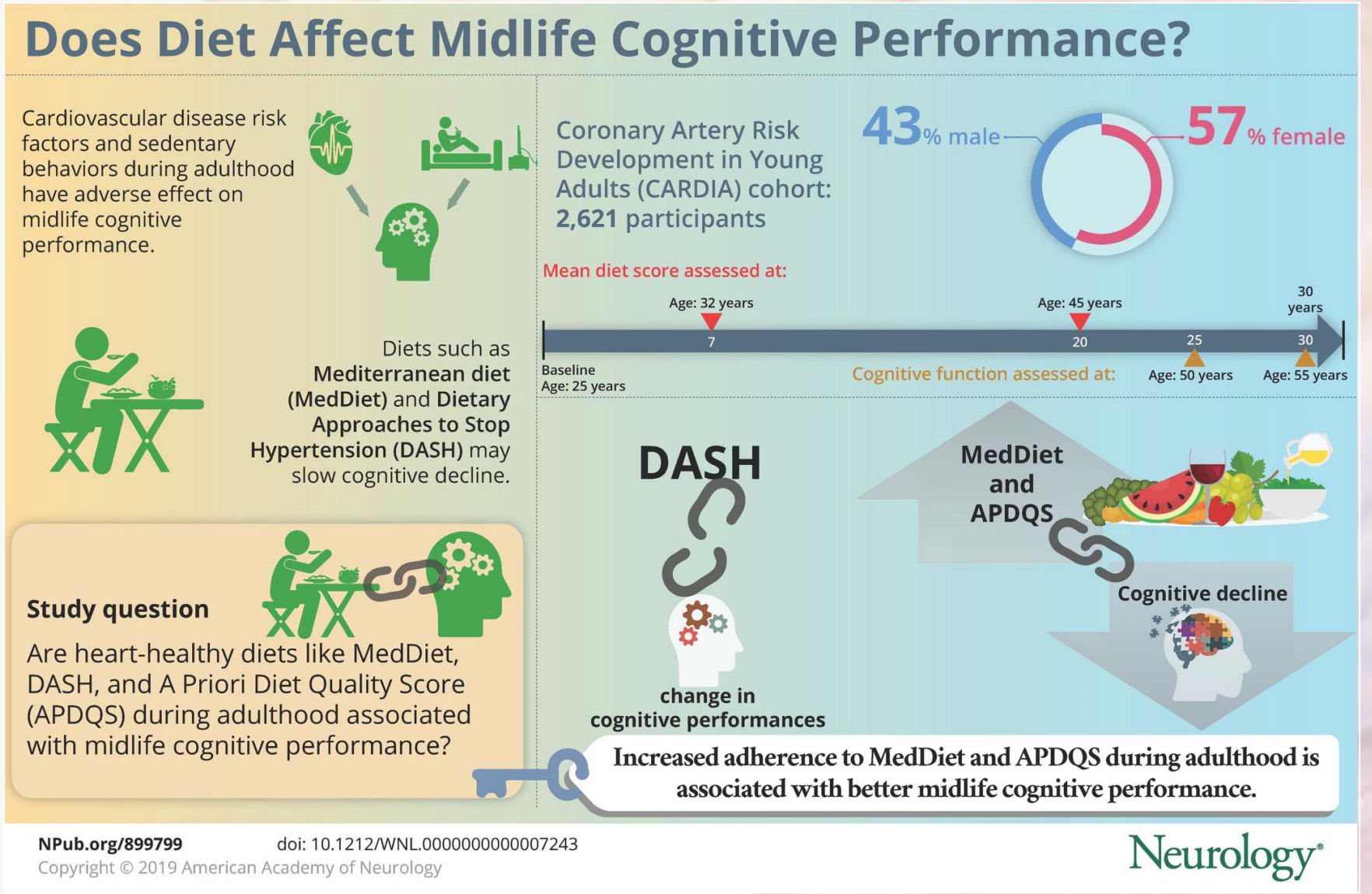
Sara Danuta Petersson[4] and Elena Philippou[4,5]*

[4]*Department of Nutrition and Dietetics, Division of Diabetes and Nutritional Sciences, King's College London, London, United Kingdom; and*
[5]*Department of Life and Health Sciences, School of Sciences and Engineering, University of Nicosia, Nicosia, Cyprus*

ABSTRACT

A growing body of evidence suggests that adherence to the Mediterranean diet (MD) may protect against cognitive decline and dementia. Many epidemiologic studies and several randomized controlled trials (RCTs) have found positive effects of the MD on cognitive function, but findings remain inconsistent. The aim of this systematic review was to provide an update on the current knowledge of the effects of the MD on cognitive function, cognitive impairment, Alzheimer disease (AD), and all-type dementia. Five databases were searched—PubMed, Embase, CINAHL, CENTRAL, and PsycINFO (1806 to 25 May 2015)—with the use of prespecified criteria. Human studies that were published in English without any restriction on study type, population assessed, intervention period, follow-up time, or publication date, and that examined the association between adherence to the MD and cognitive function or dementia symptoms (as measured by cognitive function tests), were included. Only primary publication types were included. Thirty-two studies from 25 unique cohorts, including 5 RCTs and 27 observational studies, met the inclusion criteria. The majority of studies showed that the MD was associated with improved cognitive function, a decreased risk of cognitive impairment or decreased risk of dementia, or AD. Three studies found no correlation between the MD and AD, 3 further studies found no association between the MD and cognitive impairment, and 5 studies found no association between the MD and cognitive function. There was large heterogeneity, and studies differed with regard to quality. Based on the findings and the limitations in study design, we conclude that adherence to the MD is associated with better cognitive performance. However, it should be noted that the majority of findings come from epidemiologic studies that provide evidence for a correlation between the MD and cognition but not for a cause-and-effect relation. More controlled trials are required to establish a causational relation. *Adv Nutr* 2016;7:889–904.

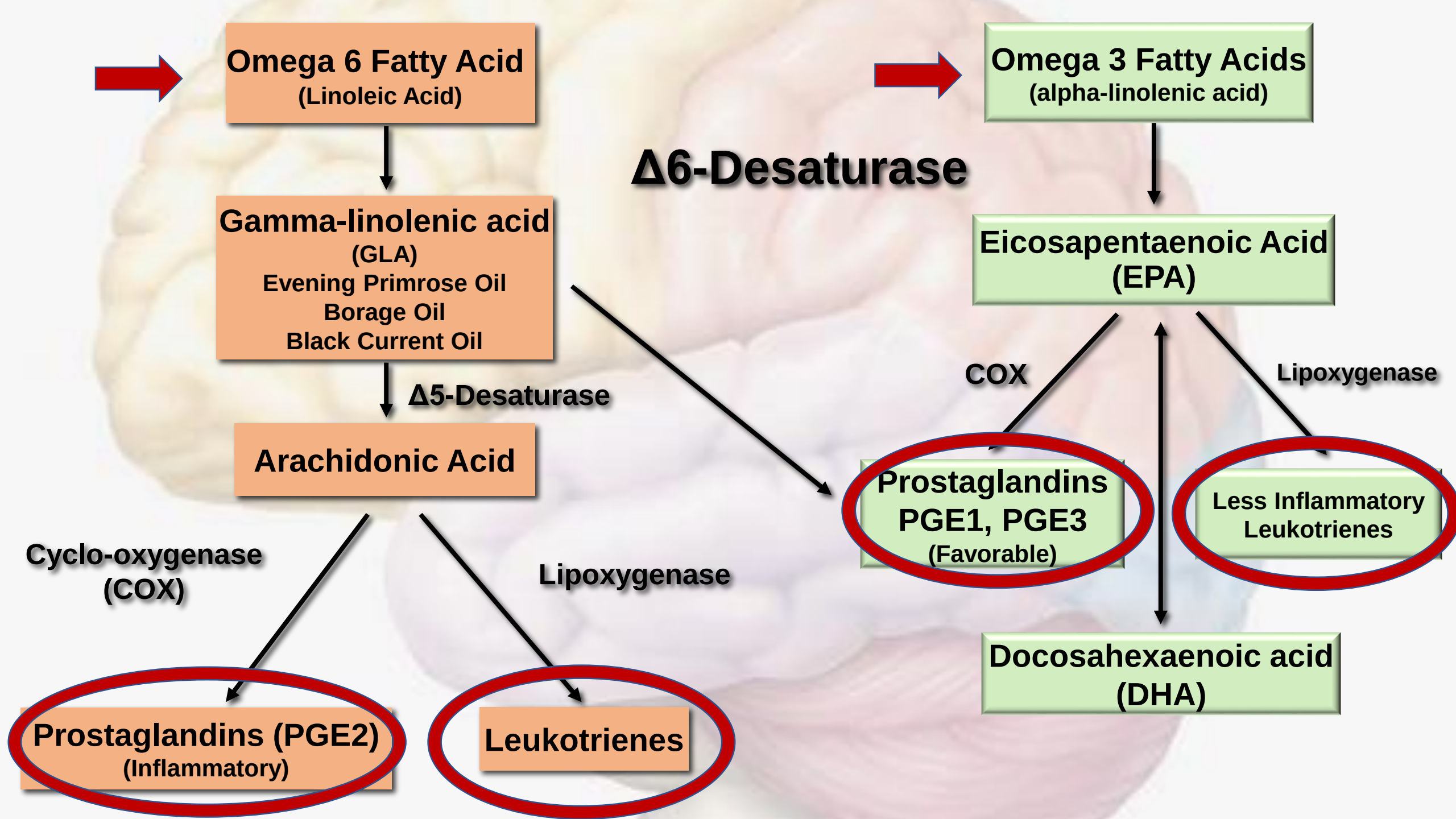
STUDIO CARDIA – *Neurology, 2019*



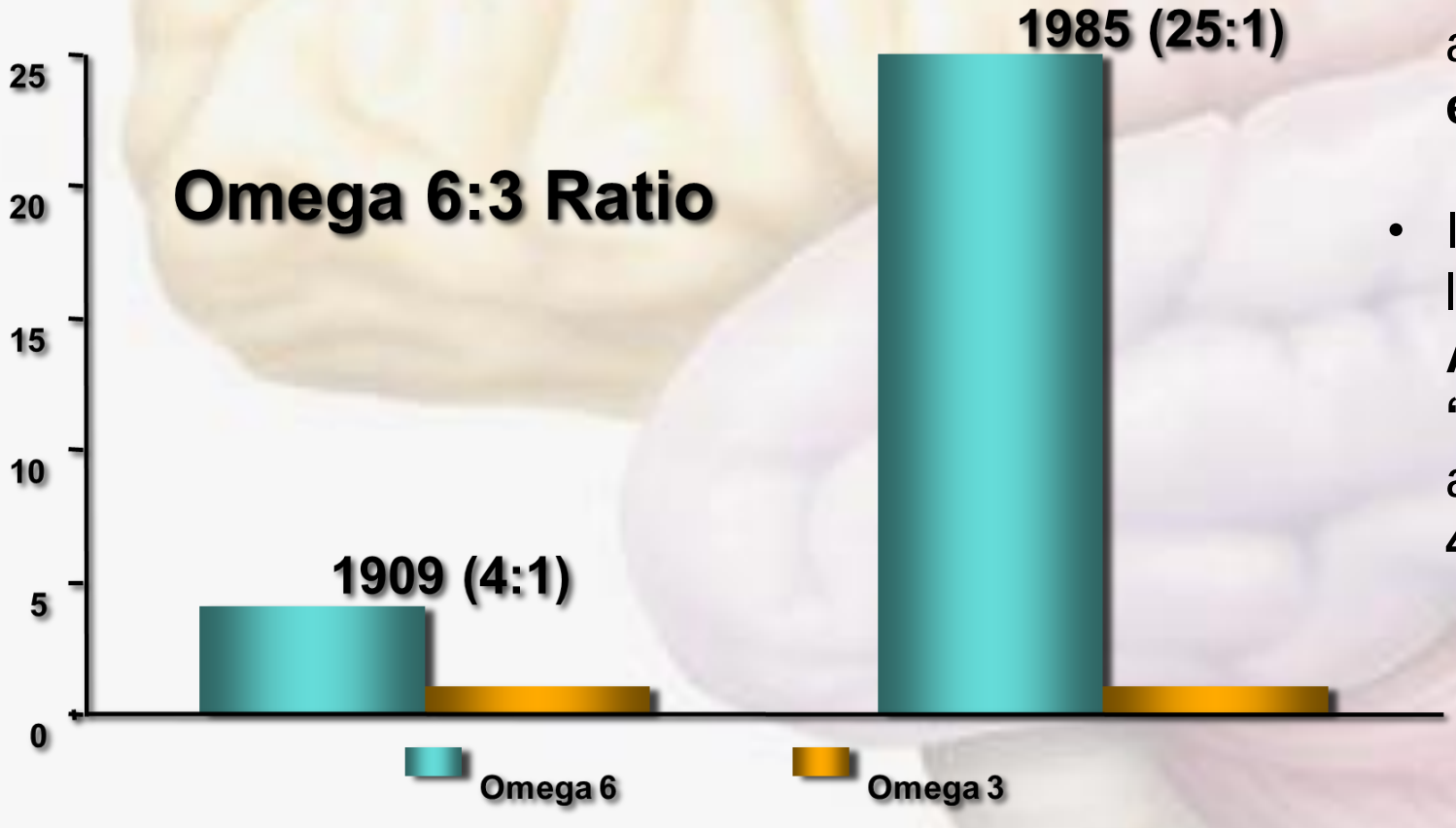
- Circa 2600 partecipanti
- Follow up di 30 anni
- Punteggi più elevati di aderenza alla dieta mediterranea (MedDiet score 0-55) e un maggiore consumo globale di gruppi di alimenti benefici/minor consumo di gruppi di alimenti dannosi (A Priori Diet Quality Score-APDQS) sono associati con migliori performance cognitive in età adulta e tardo-adulta e minor rischio di decadimento cognitivo

OMEGA 3

- Gli **acidi grassi omega-3**, ed in particolare il **DHA e l'EPA** sono importanti componenti strutturali dei fosfolipidi delle membrane cellulari neuronali. Sono in grado di modulare la fluidità di membrana dei neuroni, modificando la funzionalità recettoriale e dei canali ionici e regolare l'espressione genica di proteine coinvolte nella trasduzione del segnale, fattori essenziali ai fini di un adeguato funzionamento neuro-cognitivo.


Omega 6 Fatty Acid
(Linoleic Acid)
Omega 3 Fatty Acids
(alpha-linolenic acid)
Δ6-Desaturase
Gamma-linolenic acid
(GLA)
Evening Primrose Oil
Borage Oil
Black Current Oil
Eicosapentaenoic Acid
(EPA)
COX
Lipoxygenase
Δ5-Desaturase
Arachidonic Acid
Prostaglandins
PGE1, PGE3
(Favorable)
Less Inflammatory
Leukotrienes
Cyclo-oxygenase
(COX)
Lipoxygenase
Docosahexaenoic acid
(DHA)
Prostaglandins (PGE2)
(Inflammatory)
Leukotrienes

IL RAPPORTO ω6:ω3 E' ALTAMENTE SBILANCIATO NEI PAESI INDUSTRIALIZZATI



- Questa sproporzione è una delle cause alla base dell'**eccesso di produzione di eicosanoidi proiinfiammatori**.

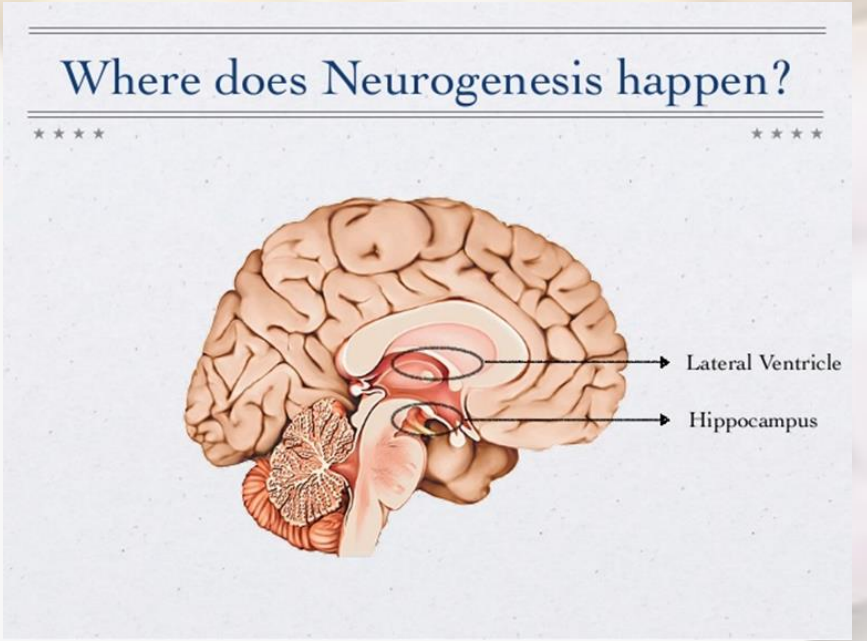
- Il **monitoraggio clinico** è possibile tramite la misurazione dei rapporti **AA/EPA e AA/DHA**. Questo test è oggi definito **"omega screening".** L'OMS suggerisce almeno il raggiungimento di un rapporto di **4:1 e di 2:1.**

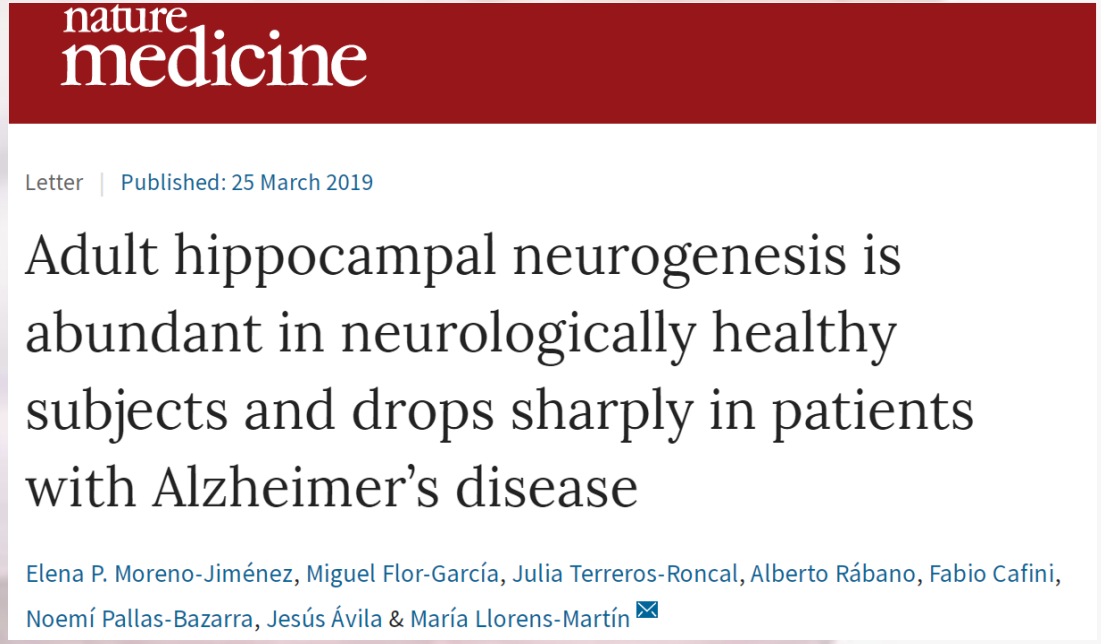
OMEGA 3 E CERVELLO IN MODELLI ANIMALI

- Ratti esposti ad una dieta carente di omega 3 durante la gestazione e il periodo di allattamento presentano una **diminuzione dei livelli cerebrali di DHA e di marcatori plasticità neuronale**. A livello comportamentale questi animali hanno mostrato un aumento di fenotipi simil-ansiosi. **Effetti antidepressivi** sono stati confermati anche in ratti sottoposti a supplementazione con olio di pesce.
- La supplementazione di acido docosapentaenoico (DPA), una molecola intermedia nel metabolismo del DHA dall' EPA, preserva la **funzione ippocampale** in età adulta.
- Una dieta arricchita principalmente in DHA in modelli di topi transgenici di **malattia di Alzheimer** ha notevolmente **ridotto la sintesi di peptidi β-amiloidi** e la formazione di placche amiloidi.
- Uno studio di Jansen e colleghi conferma un **effetto ansiolitico** aggiuntivo di una dieta arricchita con PUFA e fosfolipidi, colina, acido folico, vitamina B6, B12, C, E, il selenio in un modello di topo transgenico di AD.

Omega 3 e neurogenesi adulta

- Il processo di neurogenesi adulta consiste nella proliferazione delle cellule progenitrici neurali residenti in due aree privilegiate del cervello adulto: **la zona subgranulare (SGZ)** nel giro dentato dell'ippocampo e la **zona subventricolare (SVZ)** dei ventricoli laterali e la loro successiva differenziazione. Questi neuroni diventano fisiologicamente maturi e funzionalmente integrati nel circuito.
- Un'adeguata modulazione della neurogenesi adulta potrebba contribuire al rallentamento della progressione di numerose malattie neurodegenerative.




nature medicine

Letter | Published: 25 March 2019

Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease

Elena P. Moreno-Jiménez, Miguel Flor-García, Julia Terreros-Roncal, Alberto Rábano, Fabio Cafini, Noemí Pallas-Bazarra, Jesús Ávila & María Llorens-Martín

Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health. Zainuddin MS, Thuret S. Br Med Bull. 2012 Sep;103(1):89-114. doi: 10.1093/bmb/lds021. Review.

Neurogenesi adulta

E’ implicata in numerosi processi:

- nell'**apprendimento** e nella **memoria**
- nella **regolazione dell'umore** e nell'eziologia della depressione maggiore.
- Nello **stress**
- Nelle patologie neurodegenerative come l'**Alzheimer, il Parkinson e il morbo di Huntington.**
- Nell’**invecchiamento cerebrale.**

- E’ un processo sottoposto a **fine regolazione da parte di fattori esogeni ed endogen**i.
- **Stress cronici, deprivazione di sonno e depressione riducono la neurogenesi adulta**, mentre alcune **classi di antidepressivi e l’esercizio fisico sono in grado di stimolarla**.
- Roditori alimentati con dieta carente di grassi Omega-3 hanno mostrato prestazioni ridotte in compiti di memoria spaziale. **Ratti anziani trattati con DHA presentano una maggiore espressione di proteine sinaptiche così come una maggiore neurogenesi nell'ippocampo.**

Omega 3 e disturbi dell'umore

- Il frequente consumo di pesce è stato associato ad un ridotto rischio di depressione e **diminuita prevalenza di depressione post-partum.**
- Nel sangue dei pazienti depressi sono state rilevate minori concentrazioni di acidi grassi omega 3.
- In pazienti con diagnosi di depressione unipolare, il trattamento con EPA ha diminuito i sintomi della depressione ad con **efficacia simile alla fluoxetina**. Gli effetti del trattamento combinato con EPA e fluoxetina sono stati superiori rispetto alla monoterapia.
- La supplementazione di acidi grassi omega 3 ha **ridotto sintomi ansiosi** anche in soggetti sani senza disturbi dell'umore conclamati.

References

- *D. Jansen, V. Zerbi, I. A. Arnoldussen et al., "Effects of specific multi-nutrient enriched diets on cerebral metabolism, cognition and neuropathology in abetaPPswe-PS1dE9 mice," PLoS ONE, vol. 8, no. 9,Article ID e75393, 2013.*
- *A. Vines, A. M. Delattre, M. M. S. Lima et al., "The role of 5-HT1A receptors in fish oil-mediated increased BDNF expression in the rat hippocampus and cortex: a possible antidepressant mechanism," Neuropharmacology, vol. 62, no. 1, pp. 184–191, 2012.*
- *L. Kelly, B. Grehan, A. D. Chiesa et al., "The polyunsaturated fatty acids, EPA and DPA exert a protective effect in the hippocampus of the aged rat," Neurobiology of Aging, vol. 32, no. 12, pp. 2318.e1–2318.e15, 2011.*
- *Z. Amtul, M. Uhrig, R. F. Rozmahel, and K. Beyreuther, "Structural insight into the differential effects of omega-3 andomega-6 fatty acids on the production of Aβ peptides and amyloid plaques," Journal of Biological Chemistry, vol. 286, no.8, pp. 6100–6107, 2011.*
- *C. A. F. von Arnim,U. Gola, and H. K. Biesalski, "More than the sum of its parts? Nutrition in Alzheimer's disease," Nutrition, vol. 26, no. 7-8, pp. 694–700, 2010.*
- A. Tanskanen, J. R. Hibbeln, J. Hintikka et al., "Fish consumption, depression, and suicidality in a general population,"Archives of General Psychiatry, vol. 58, no. 5, pp. 512–513, 2001.
- K. M. Silvers and K. M. Scott, "Fish consumption and selfreported physical and mental health status," Public Health Nutrition, vol. 5, no. 3, pp. 427–431, 2002.
- J. R. Hibbeln, "Seafood consumption, the DHA content of mothers' milk and prevalence rates of postpartum depression: a cross-national, ecological analysis," Journal of Affective Disorders, vol. 69, no. 1–3, pp. 15–29, 2002.
- P. B. Adams, S. Lawson,A. Sanigorski, andA. J. Sinclair, "Arachidonic acid to eicosapentaenoic acid ratio in blood correlates positively with clinical symptoms of depression," Lipids, vol. 31, supplement, pp. S157–S161, 1996.
- M. Peet, B. Murphy, J. Shay, and D. Horrobin, "Depletion of omega-3 fatty acid levels in red blood cell membranes of depressive patients," Biological Psychiatry, vol. 43, no. 5, pp. 315–319, 1998.
- S. Jazayeri,M. Tehrani-Doost, S. A. Keshavarz et al., "Comparison of therapeutic effects of omega-3 fatty acid eicosapentaenoic acid and fluoxetine, separately and in combination, in major depressive disorder," Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, vol. 42, no. 3, pp. 192–198, 2008.
- J. K. Kiecolt-Glaser, M. A. Belury, R. Andridge,W. B.Malarkey, and R. Glaser, "Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial," Brain, Behavior, and Immunity, vol. 25, no. 8, pp. 1725–1734, 2011.

Omega 3 e performance cognitiva

Studi osservazionali suggeriscono che diete arricchite con omega-3 possono **rallentare il declino cognitivo nella popolazione anziana**

Uno **studio prospettico di 5 anni su una coorte di 210 uomini anziani non dementi** (Età: 70-89) dai Paesi Bassi ha rilevato che, tra gli individui ad alto consumo di pesce, **il declino cognitivo era significativamente più basso.**

La **supplementazione con PUFA in una coorte svedese di 40 soggetti sani** (età media: 63 ± 5 anni), ha significativamente **migliorato la memoria di lavoro**.

In uno studio su una **coorte di 252 partecipanti svedesi sani** con un'età media di 70 anni, Titova e colleghi hanno evidenziato che l'assunzione di EPA e DPA ha influenzato non solo le **prestazioni cognitive**, ma anche il **volume cerebrale**.

Omega 3 e decadimento cognitivo

- Regimi nutrizionali più aderenti alla vera «dieta mediterranea» e ricchi di acidi grassi polinsaturi sono associati a **minor incidenza di AD fino al 13%.** Viceversa il consumo di una dieta ricca di acidi grassi saturi è correlata a tassi di incidenza più elevati.
- In uno **studio prospettico su 815 individui** sani (Età: 65-94) del Chicago Health and Aging Project, l'aumentata assunzione di DHA dopo una media di 3,9 anni di follow-up è stata associata con una **riduzione del rischio di AD**.
- Più di recente, uno studio ha confrontato i livelli plasmatici di EPA e DHA tra individui con deterioramento cognitivo iniziale (n = 55), pazienti con AD (n = 19), e volontari sani (n = 61). I livelli di **assunzione di acidi grassi n-3, ed i livelli plasmatici di DHA ed EPA** sono risultati **positivamente associati alle prestazioni cognitive (memoria verbale e riconoscimento differito).**
- Numerosi trial clinici suggeriscono che la **supplementazione nutrizionale di omega 3 in pazienti con AD in stadio iniziale (MCI) è in grado di migliorare alcune prestazioni cognitive** ai test, mentre ha **scarsa/nulla efficacia nelle fasi più avanzate**

References

- *B. M. van Gelder, M. Tijhuis, S. Kalmijn, and D. Kromhout, "Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study," American Journal of Clinical Nutrition, vol. 85, no. 4, pp. 1142–1147, 2007.*
- *A. Nilsson, K. Radeborg, I. Salo, and I. Bjorck, "Effects of supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids on cognitive performance and cardiometabolic risk markers in healthy 51 to 72 years old subjects: a randomized controlled cross-over study," Nutrition Journal, vol. 11, article 99, 2012.*
- *O. E. Titova, P. Sjogren, S. J. Brooks et al., "Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids is linked to gray matter volume and cognitive function in elderly," Age, vol. 35, no. 4, pp. 1495–1505, 2013.*
- *Biomed Res Int. 2015;2015:172801. Omega-3 Fatty Acids in Early Prevention of Inflammatory Neurodegenerative Disease: A Focus on Alzheimer's Disease. Thomas J, Thomas CJ, Radcliffe J, Itsiopoulos C.*
- *M. C. Morris, D. A. Evans, J. L. Bienias et al., "Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease," Archives of Neurology, vol. 60, no. 7, pp. 940–946, 2003.*
- *M. A. Phillips,C.E.Childs, P. C. Calder, andP. J. Rogers, "Lower omega-3 fatty acid intake and status are associated with poorer cognitive function in older age: a comparison of individuals with and without cognitive impairment and Alzheimer's disease," Nutr Neurosci. 2012 Nov;15(6):271-7.*

Non siamo solo quello che mangiamo, ma anche ciò che assimiliamo!

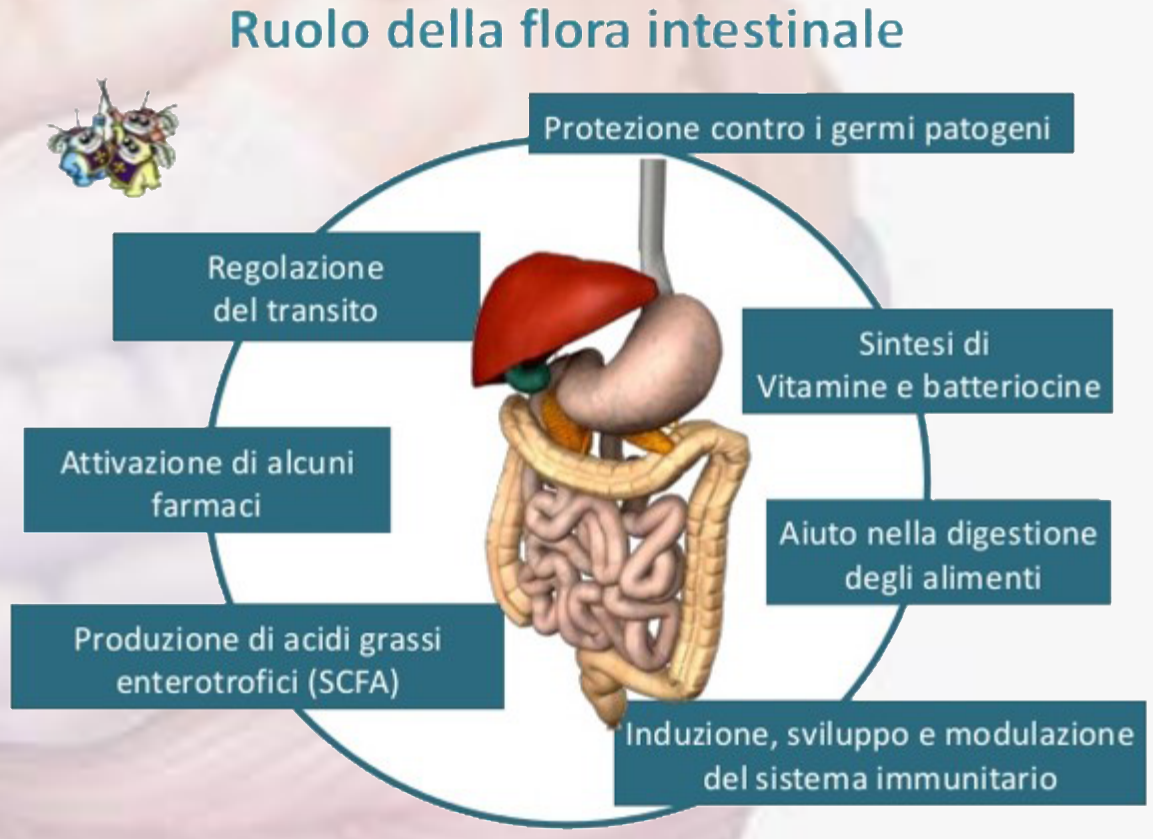
- La barriera intestinale con una superficie > 300 mq ed un ecosistema (**MICROBIOTA**) estremamente complesso, svolge numerose funzioni vitali:

➢ Garantisce l'**assimilazione** delle sostanze nutritive e **l'eliminazione delle tossine**, regola il metabolismo di diversi farmaci.

➢ **Ruolo chiave nel sistema immunitario**: funzione di barriera nei confronti di patogeni e produzione di sostanze immunomodulanti

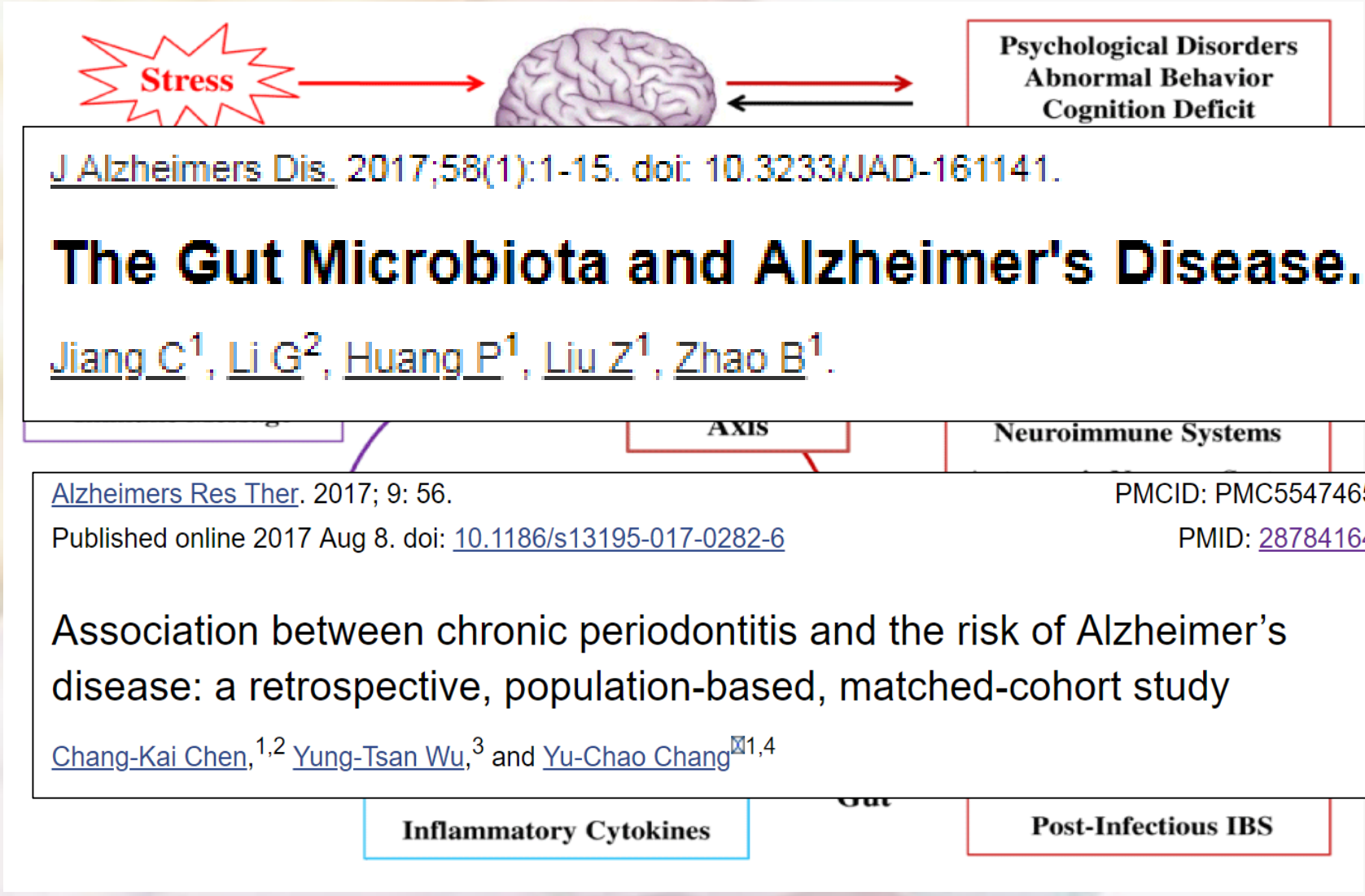
➢ **Sintetizza sostanze** fondamentali (vit.K, vitamine del gruppo B, batteriocine, acidi grassi a catena corta ecc..)

➢ **Produce neurotrasmettitori** come Serotonina e Dopamina e GABA e fattori neurotrofici come il BDNF



Cervello e intestino sono connessi in modo reciproco (**GUT-BRAIN AXIS**) e modulano le rispettive funzioni.

Fattori ambientali (tra cui la dieta, i farmaci, il caffè, il fumo di sigaretta..) ed endogeni (geni, stress, alterazioni endocrine/patologie autoimmuni...) possono provocare una DISBIOSI e modificare la permeabilità intestinale scatenando un'infiammazione sistemica ed incrementare di conseguenza la NEUROINFIAMMAZIONE (INFLAMMAGING).



J Alzheimers Dis. 2017;58(1):1-15. doi: 10.3233/JAD-161141.

The Gut Microbiota and Alzheimer's Disease.

Jiang C[1], Li G[2], Huang P[1], Liu Z[1], Zhao B[1].

Alzheimers Res Ther. 2017; 9: 56.
PMCID: PMC5547465
Published online 2017 Aug 8. doi: 10.1186/s13195-017-0282-6
PMID: 28784164

Association between chronic periodontitis and the risk of Alzheimer's disease: a retrospective, population-based, matched-cohort study

Chang-Kai Chen,[1,2] Yung-Tsan Wu,[3] and Yu-Chao Chang[1,4]

L'alterazione del microbioma sembra correlare con numerose malattie neurodegenerative e neuroinfiammatorie.

Evidenze recenti (classe 1) confermano l'effetto benefico dell'esercizio fisico aerobico (3 volte a settimana per 6 mesi) sulle funzioni cognitive (in particolare beneficio sulle funzioni esecutive)

Neurology. 2019 Jan 15;92(3):e212-e223. doi: 10.1212/WNL.0000000000006784. Epub 2018 Dec 19.

Lifestyle and neurocognition in older adults with cognitive impairments: A randomized trial.

Blumenthal JA[1], Smith PJ[2], Mabe S[2], Hinderliter A[2], Lin PH[2], Liao L[2], Welsh-Bohmer KA[2], Browndyke JN[2], Kraus WE[2], Doraiswamy PM[2], Burke JR[2], Sherwood A[2].

⊕ **Author information**

Abstract

OBJECTIVE: To determine the independent and additive effects of aerobic exercise (AE) and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on executive functioning in adults with cognitive impairments with no dementia (CIND) and risk factors for cardiovascular disease (CVD).

METHODS: A 2-by-2 factorial (exercise/no exercise and DASH diet/no DASH diet) randomized clinical trial was conducted in 160 sedentary men and women (age >55 years) with CIND and CVD risk factors. Participants were randomly assigned to 6 months of AE, DASH diet nutritional counseling, a combination of both AE and DASH, or health education (HE). The primary endpoint was a prespecified composite measure of executive function; secondary outcomes included measures of language/verbal fluency, memory, and ratings on the modified Clinical Dementia Rating Scale.

RESULTS: Participants who engaged in AE (d = 0.32, p = 0.046) but not those who consumed the DASH diet (d = 0.30, p = 0.059) demonstrated significant improvements in the executive function domain. The largest improvements were observed for participants randomized to the combined AE and DASH diet group (d = 0.40, p = 0.012) compared to those receiving HE. Greater aerobic fitness (b = 2.3, p = 0.049), reduced CVD risk (b = 2.6, p = 0.042), and reduced sodium intake (b = 0.18, p = 0.024) were associated with improvements in executive function. There were no significant improvements in the memory or language/verbal fluency domains.

CONCLUSIONS: These preliminary findings show that AE promotes improved executive functioning in adults at risk for cognitive decline.

Durante l'attività fisica, il corpo produce l'ormone irisina, che ha effetto lipolitico (brucia-grassi) e trofico sull'apparato scheletrico.

nature medicine

ARTICLES

https://doi.org/10.1038/s41591-018-0275-4

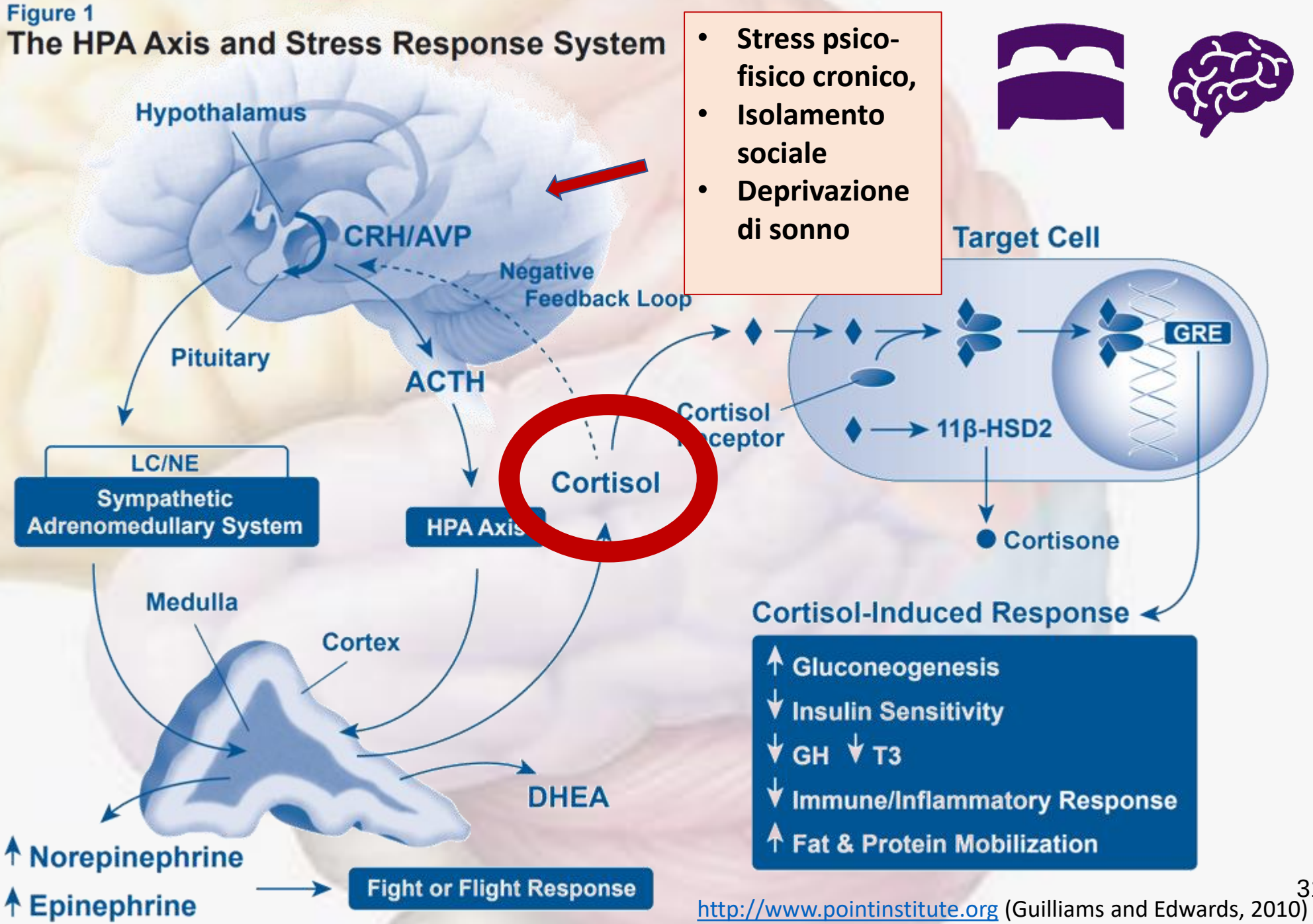
Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models

- In un recentissimo articolo l'irisina ha dismostrato in modelli sperimentali di Alzheimer di essere il potenziale mediatore dell'effetto benefico dell'esercizio fisico sulle capacità cognitive.

- Inoltre l'attività fisica migliora il flusso ematico cerebrale, riducendo il rischio di malattie vascolari e stimola la produzione di endorfine, dopamina, acetilcolina e BDNF che migliorano il tono dell'umore, aiutando i meccanismi di riduzione dello stress

- **Effetto diretto:**
- ✓ Accelerazione del decadimento cognitivo
- ✓ Attivazione dell'eccitotosicità glutammato mediata
- ✓ Riduzione della plasticità sinaptica ippocampale
- ✓ Attivazione della neuroinfiammazione
- **Effetto indiretto:**
- ✓ incremento del rischio cardiovascolare,
- ✓ Promozione dell'insulino resistenza,
- ✓ Alterazione del microbiota

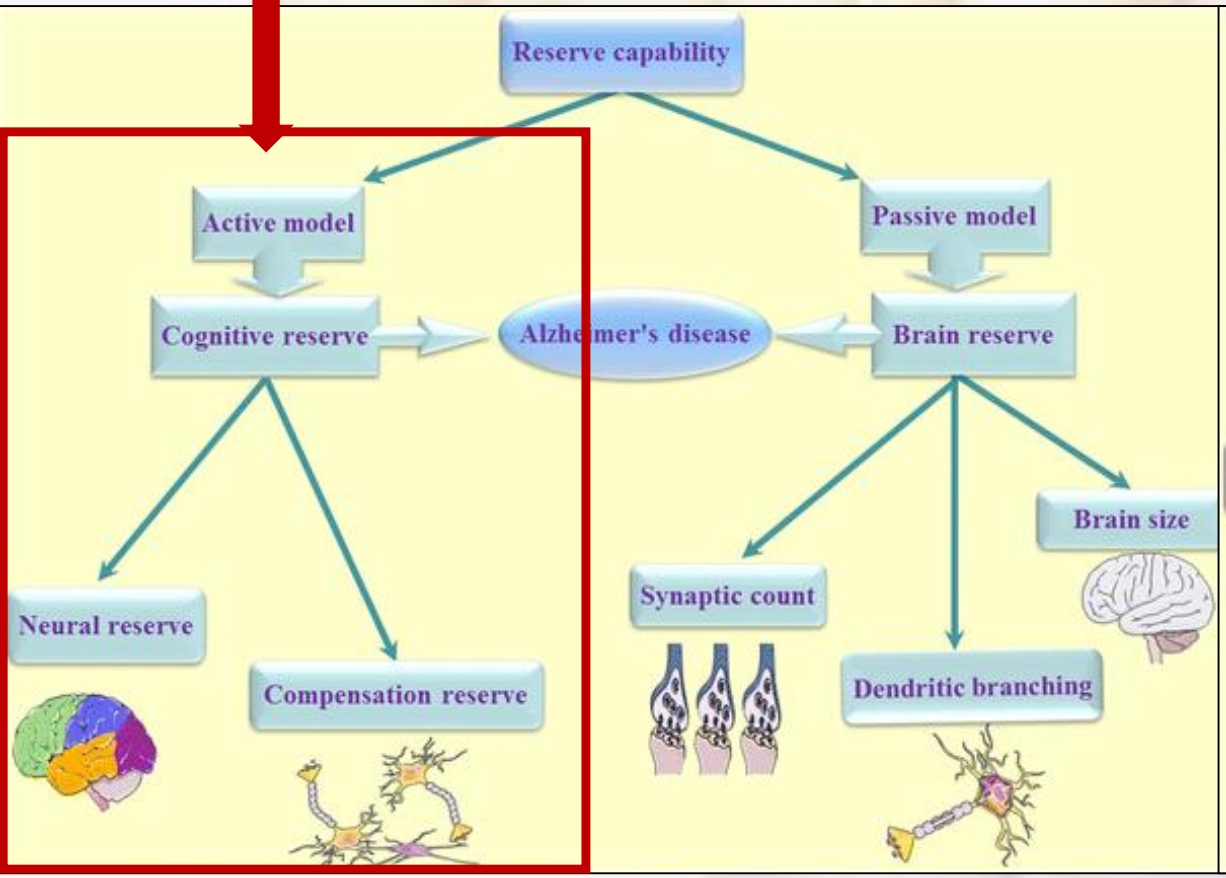
Mravec B et al. Cell Mol Neurobiol. (2018)

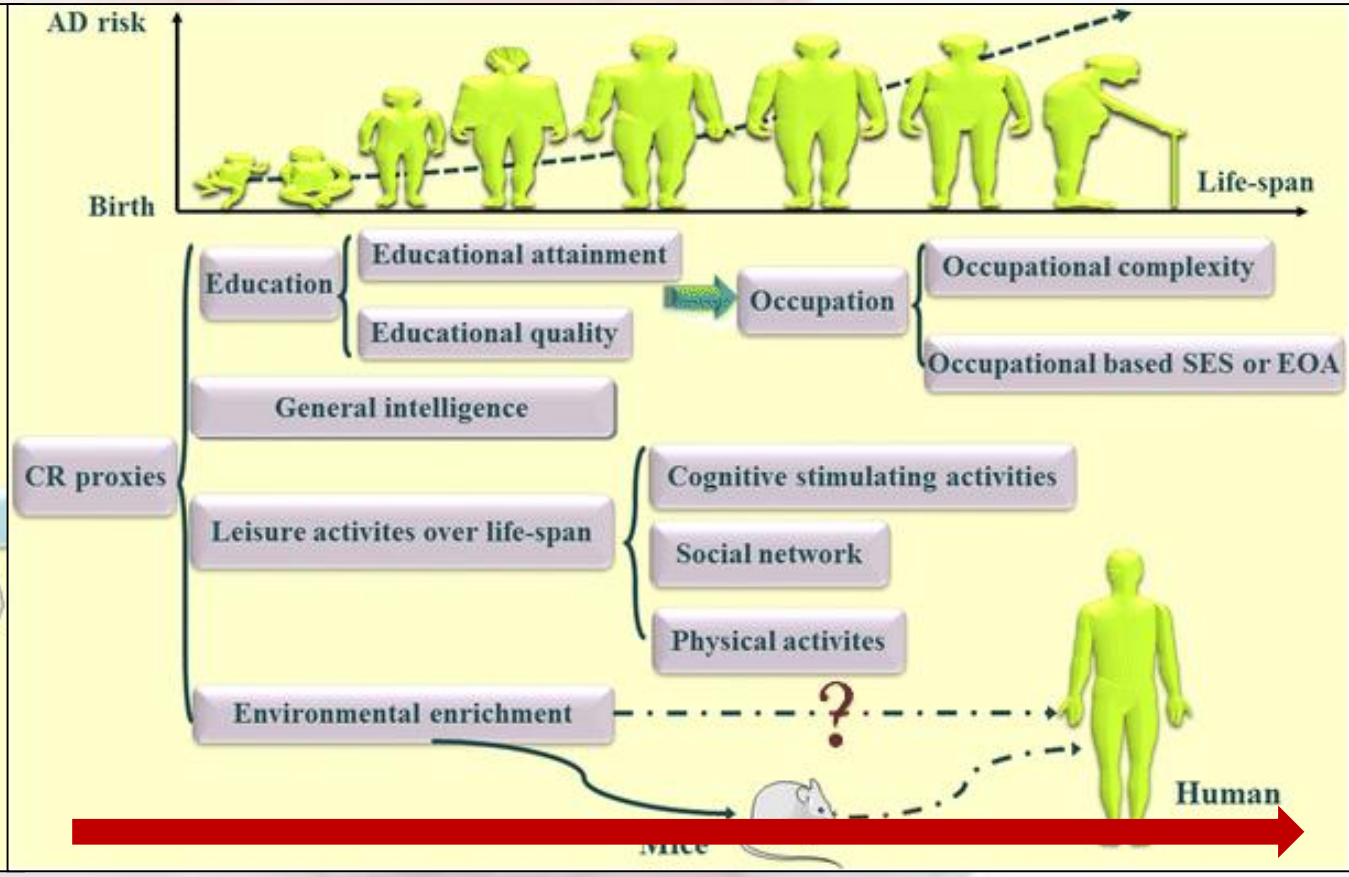


- **Stress psico-fisico cronico,**
- **Isolamento sociale**
- **Deprivazione di sonno**

http://www.pointinstitute.org (Guilliams and Edwards, 2010)

RISERVA COGNITIVA COME FATTORE PROTETTIVO





La riserva cognitiva acquisita (attraverso training specifici, attività intellettive e sociali stimolanti, un più elevato livello di educazione, stimoli ambientali ecc..) facilitano un **utilizzo più efficiente e flessibile di strategie/risorse cognitive alternative, ritardando l'esordio di malattia in presenza di processo neuropatologico che ha già iniziato ad instaurarsi**.

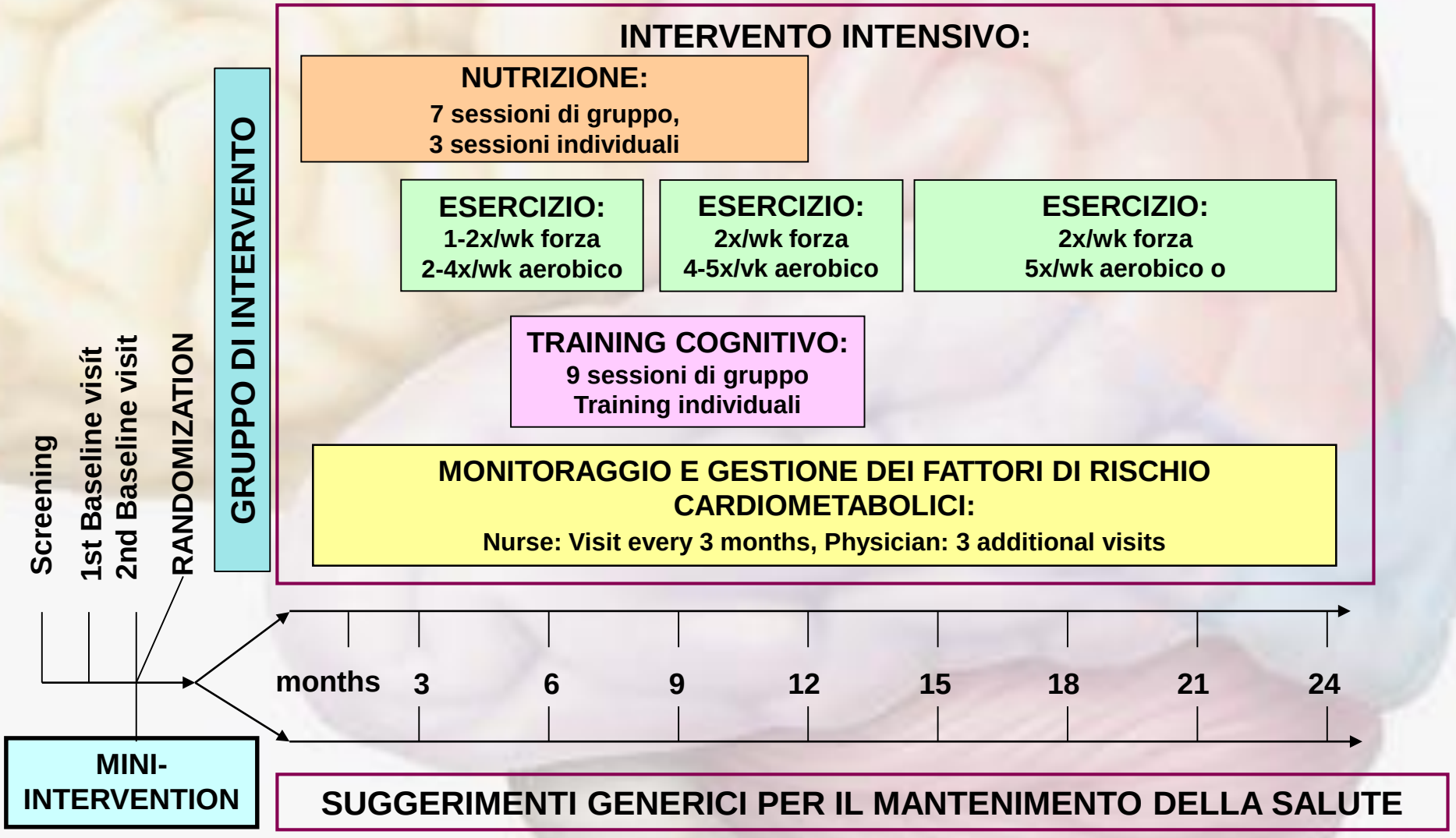
Xu et al., Mol Neurobiol (2015) 51:187–208

FINGER

Karolinska Institutet

- **Obiettivo:** **Riduzione del decadimento cognitivo in una popolazione a rischio attraverso un intervento multifattoriale sugli stili di vita per 2 anni**
- **Popolazione target:** **60-77 anni (n= 1200)**
- **Criteri di Inclusione:** **Dementia Risk Score e performance cognitiva indicativi di aumentato rischio di decadimento cognitivo.**

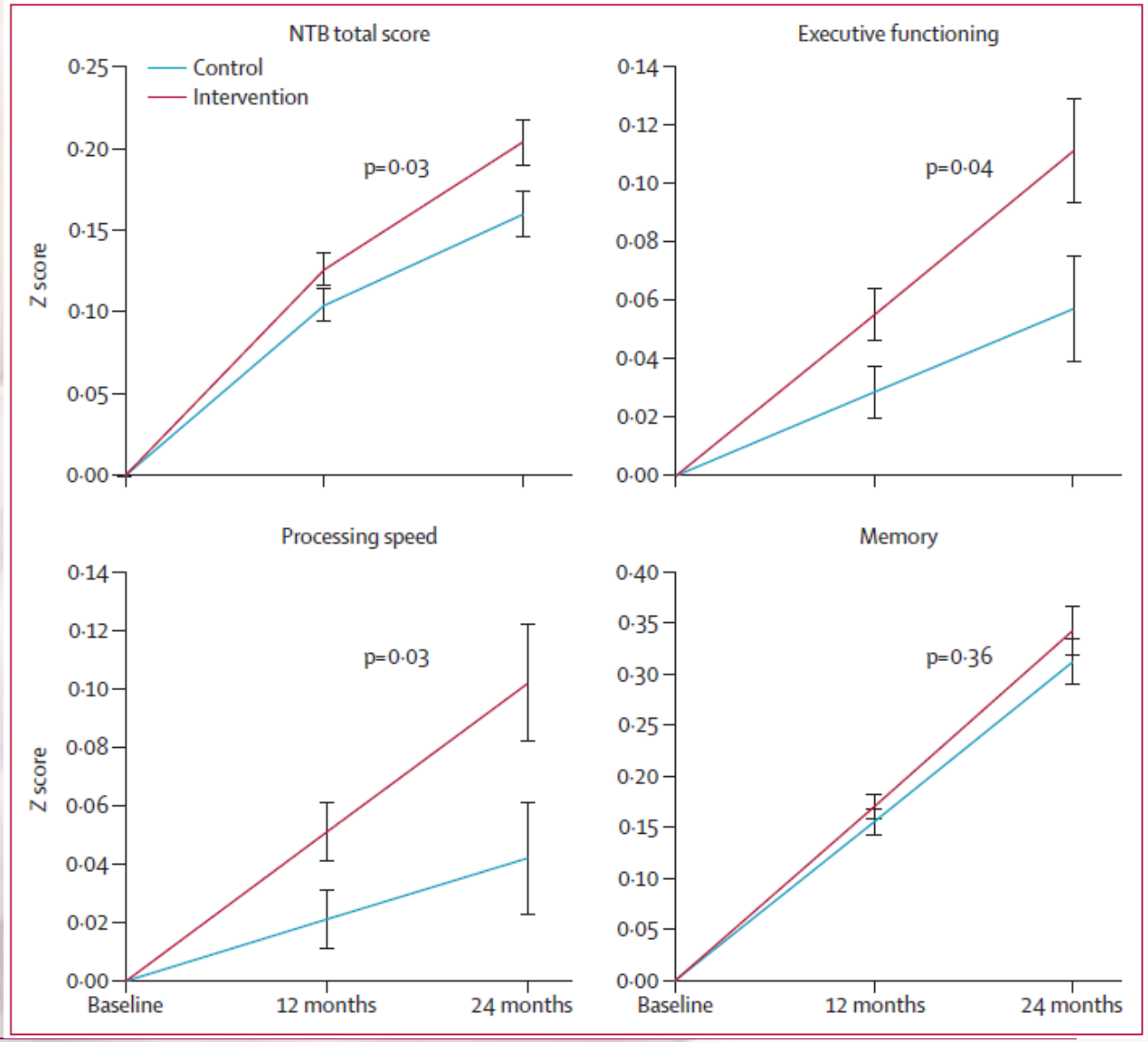
PIANIFICAZIONE DELLO STUDIO



RISULTATI PRELIMINARI

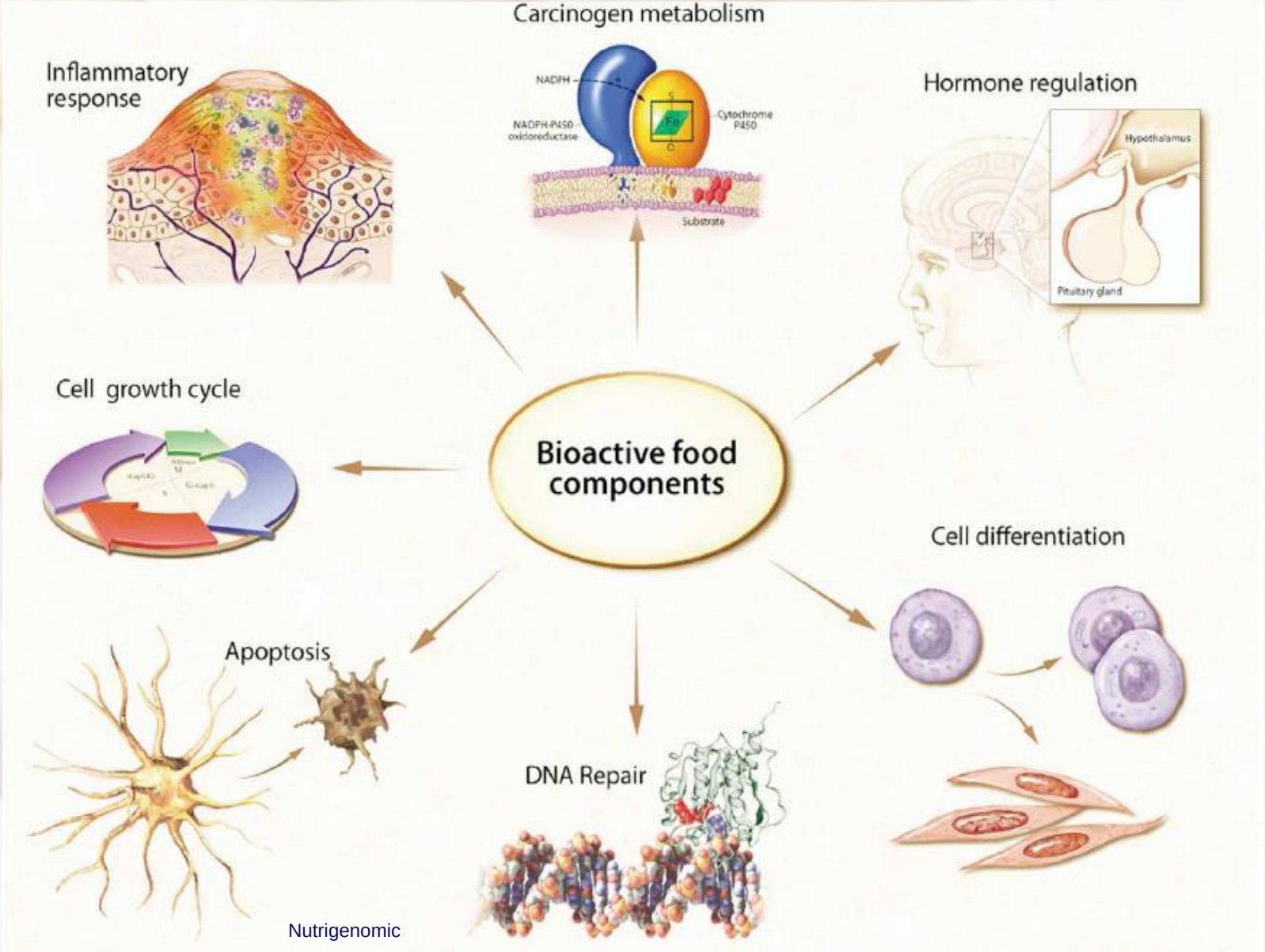
- Miglioramento delle performance cognitive globali del 25%
- Miglioramento delle capacità esecutive dell'85%
- Miglioramento della velocità di processamento delle informazioni del 150%
- Iniziali evidenza di beneficio anche sugli outcome secondari (in particolare BMI e abitudini dietetiche, performance fisica)

- **LO STUDIO VERRA' AMPLIATO CON UN FOLLOW UP A 7 ANNI**
- **SI AUSPICA DI RITARDARE L'ESORDIO DI MALATTIA DI 5 ANNI NEL GRUPPO DI INTERVENTO (SE ESTESO, CORRISPONDEREBBE AD UNA RIDUZIONE COMPLESSIVA DELLA PREVALENZA DI ALZHEIMER DEL 50% NEI PROSSIMI 50 ANNI)**



ACCENNI ALLA NUTRACEUTICA

Nella **nutrigenomica,** i nutrienti sono considerati segnali che comunicano al corpo come comportarsi. Le cellule rispondono a questi segnali modificando l'espressione genica, che può a sua volta modulare la sintesi proteica ed il metabolismo.



CURCUMA LONGA

- La **curcuma longa** è una pianta erbacea, perenne, rizomatosa appartenente alla **famiglia delle Zingiberacee**. La radice, che è la componente di maggiore interesse fitoterapico in virtù del suo alto contenuto in **curcumina**. E' utilizzata nell'alimentazione come spezia, soprattutto nella cucina tradizionale medio-orientale.

- Presenta **ridotta biodisponibilità: l'aggiunta di una modica quantità di pepe ne migliora l'assorbimento.**

- Sono in studio **nuove formulazioni di curcumina, che ne aumentano la biodisponibilità.**

CURCUMA LONGA

- **E’ una molecola altamente pleiotropica**, con spiccata **azione anti-infiammatoria e anti-ossidante.**

- Possiede **proprietà neuro-protettive e neuro-trofiche.**

- Studi su modelli animali hanno sottolineato come la curcuma possa concorrere a contenere la **malattia di Alzheimer (AD)**: la curcumina, ostacolerebbe l’aggregazione della proteina beta-amiloide, implicata nella progressiva degenerazione delle cellule cerebrali. La curcuma longa si verrebbe così ad inquadrare come un **coadiuvante non farmacologico nel trattamento dell’AD**, svolgendo un ruolo attivo nelle strategie volte a prevenirne o a ritardarne l’insorgenza, soprattutto nei soggetti risultati maggiormente a rischio.

- **Promettente biomarcatore di malattia** in soggetti a rischio: la **curcumina resa fluorescente è in grado di legare depositi di Aβ nel cervello e nella retina** capacità che la rende un.

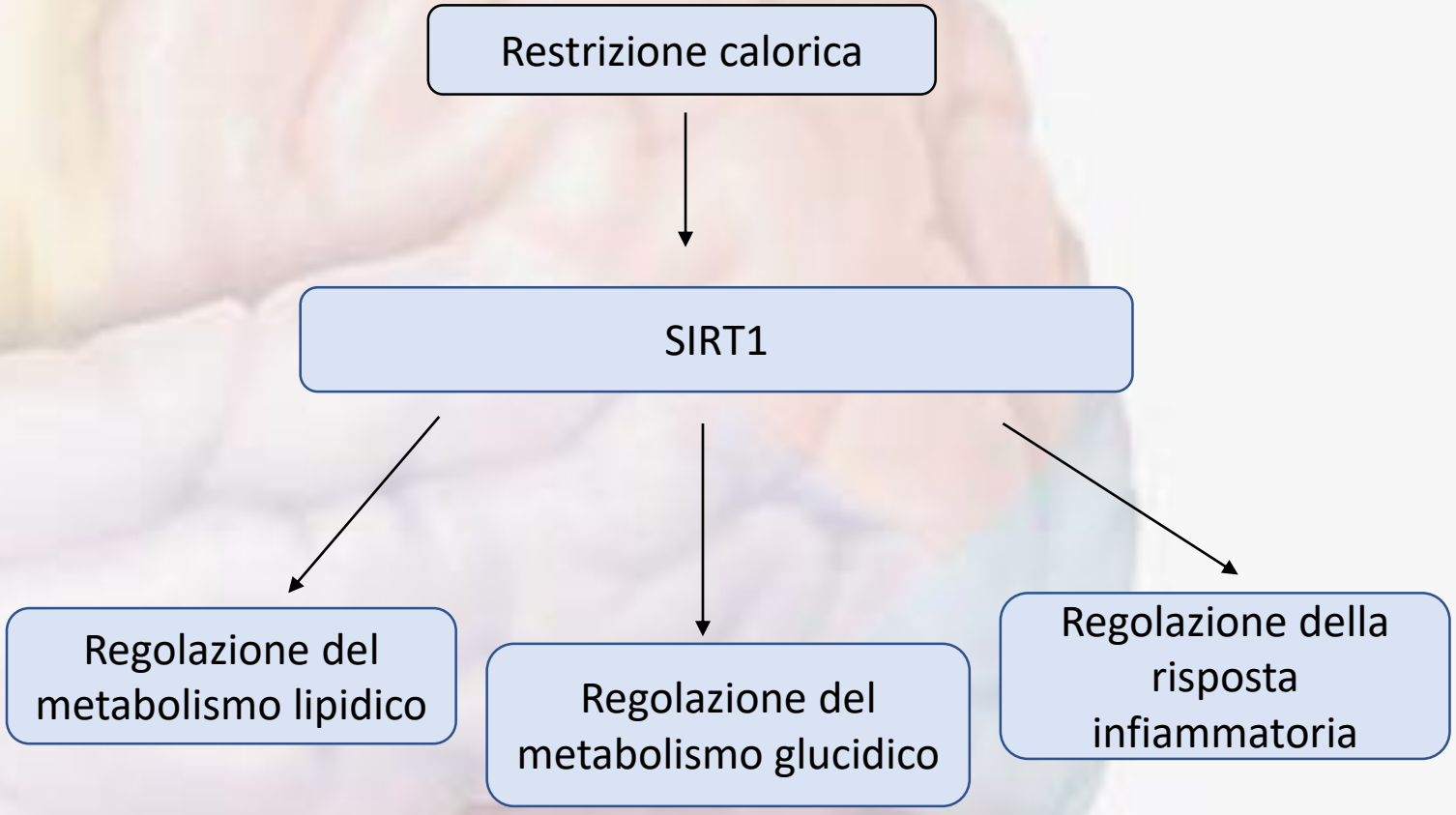
References

- *Sut S et al. Nutraceuticals, a new challenge for medicinal chemistry. Curr Med Chem. 2016 Jun 14.*
- *Espin JC et al. Nutraceuticals: facts and fiction. Phytochemistry. 2007 Nov-Dec;68(22-24):2986-3008.*
- *Boyanapalli SS et al. "Curcumin, the King of Spices": Epigenetic Regulatory Mechanisms in the Prevention of Cancer, Neurological, and Inflammatory Diseases. Curr Pharmacol Rep. 2015 Apr;1(2):129-139. Epub 2015 Jan 30.*
- *Teiten MH et al. Curcumin as a regulator of epigenetic events. Mol Nutr Food Res. 2013 Sep;57(9):1619-29*
- *Ghosh S et al. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. Food Chem Toxicol. 2015 Sep;83:111-24.*
- *Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. Altern Med Rev. 2009 Jun;14(2):141-53.*
- *Goozee KG et al. Examining the potential clinical value of curcumin in the prevention and diagnosis of Alzheimer's disease. Br J Nutr. 2016 Feb 14;115(3):449-65.*
- *Wang Y et al.* ***Amelioration of β-amyloid-induced cognitive dysfunction and hippocampal axon degeneration by curcumin is associated with suppression of CRMP-2 hyperphosphorylation.*** *Neurosci Lett. 2013 Dec 17;557 Pt B:112-7*
- *Hishikawa N et al.* ***Effects of turmeric on Alzheimer's disease with behavioral and psychological symptoms of dementia.*** *Ayu. 2012 Oct;33(4):499-504*
- *Ryu, E.K.; Choe, Y.S.; Lee, K.H.; Choi, Y.; Kim, BT.* ***Curcumin and dehydrozingerone derivatives: Synthesis, radiolabeling, and evaluation for β-amyloid plaque imaging.*** *J. Med. Chem. 2006, 49, 6111–6119.*
- *Koronyo-Hamaoui, M.; Koronyo, Y.; Ljubimov, A.V.; Miller, C.A.; Ko, M.K.; Black, K.L.; Schwartz, M.; Farkas, D.L.* ***Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model****. Neuroimage 2011, 54, S204–S217.*

In che modo la restrizione calorica è correlata alla longevità?

- **Attivazione di SIRT1 (anche detto gene della longevità o vitagene),** in grado modificare proteine che controllano processi cellulari critici come la biogenesi mitocondriale e Il metabolismo energetico

- L'attivatore naturale più potente di SIRT1 è il **resveratrolo**.



POLYGONUM CUSPIDATUM & RESVERATROLO

- Il **Polygonum Cuspidatum** è una delle fonti più ricche in natura di **resveratrolo** (3,5,4'-triidrossi-trans-stilbene).

- Il resveratrolo appartiene alla famiglia di **composti polifenolici** ed è inoltre presente negli acini dell'uva, nel vino, in alcune bacche e semi oleosi (arachide).

- Nell'uva è contenuto solo nella buccia, mentre il contenuto nel vino dipende dalla pianta della vite, dalla locazione geografica di coltivazione e dal tempo di fermentazione.

RESVERATROLO

- Il resveratrolo può essere considerato come **un vero e proprio "*farmaco epigenetico*")** .
- Gli effetti **neuro-protettivi** (riduzione della tossicità da Abeta, destabilizzazione delle placche amiliodi, riduzione della produzione di mediatori infiammatori microgliali) **e neuro-trofici** (miglioramento delle performance cognitive in modelli animali) sono stati oggetti di molteplici studi, sia in vitro che in in vivo [*Ahmed T et al.* ***Resveratrol and Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights.*** *Mol Neurobiol. 2016 Mar 19].*

Reference or ID (Location)	Study Design	Resveratrol Preparation and Dose [...Medication]	Duration	Subjects *n* Age Disorder/Status	Purpose Outcome Measures	Main Results
Witte et al. [113] (Berlin, Germany)	R, DB, PC,	Resveratrol 200 mg/day in a ...rmula with quercetin	26 weeks	46 50–80 years Healthy overweight	To investigate the ability to enhance cognitive performance	Significant retention of ...emory, significant increase of hyppocampal FC, improvement of glucose metabolism	Not assessed

Source: Molecules. 2016 Sep 17;21(9). pii: E1243.

- Uno studio dimostra che incrementa in maniera dose-dipendente il flusso sanguigno cerebrale nella corteccia prefrontale durante task cognitivi, ampliando l'**effetto del resveratrolo sull'emodinamica cerebrale** [*Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, Haskell CF. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. Am J Clin Nutr 2010;91:1590–7*]

References

- *Medina-Aguilar R et al. Methylation Landscape of Human Breast Cancer Cells in Response to Dietary Compound Resveratrol. PLoS One. 2016 Jun 29;11(6):e0157866.*
- *Borra MT et al. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. J Biol Chem. 2005 Apr 29;280(17):17187-95.*
- *Jang JH, Surh YJ. Protective effect of resveratrol on beta-amyloid-induced oxidative PC12 cell death. Free Radic Biol Med 2003;34:1100–10*
- *Han YS, Zheng WH, Bastianetto S, Chabot JG, Quirion R. Neuroprotective effects of resveratrol against beta-amyloid-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons: involvement of protein kinase C. Br J Pharmacol 2004;141:997–1005*
- *Chen J, Zhou Y, Mueller-Steiner S, Chen LF, Kwon H, Yi S, Mucke L, Gan L. SIRT1 protects against microglia-dependent amyloid-beta toxicity through inhibiting NF-kappaB signaling. J Biol Chem 2005;280:40364–74*
- *Ono K, Naiki H, Yamada M. The development of preventives and therapeutics for Alzheimer's disease that inhibit the formation of beta-amyloid fibrils (fAbeta), as well as destabilize preformed fAbeta. Curr Pharm Des 2006;12:4357–75*
- *Ono K, Yamada M. Antioxidant compounds have potent anti-fibrillogenic and fibril-destabilizing effects for alpha-synuclein fibrils in vitro. J Neurochem 2006;97:105–15*
- *Bi XL, Yang JY, Dong YX, Wang JM, Cui YH, Ikeshima T, Zhao YQ, Wu CF. Resveratrol inhibits nitric oxide and TNF-alpha production by lipopolysaccharide-activated microglia. Int Immunopharmacol 2005;5:185–93*
- *Meng XL, Yang JY, Chen GL, Wang LH, Zhang LJ, Wang S, Li J, Wu CF. Effects of resveratrol and its derivatives on lipopolysaccharide-induced microglial activation and their structure-activity relationships. Chem Biol Interact 2008;174:51–9*
- *Zhang F, Liu J, Shi JS. Anti-inflammatory activities of resveratrol in the brain: role of resveratrol in microglial activation. Eur J Pharmacol 2010;636:1–7*

Ginko Biloba

- Il ginko biloba **combina le attività antiossidanti dei flavonoidi con quelle antinfiammatorie dei terpenoidi.**
- Una **recente meta-analisi** (21 studi RCT, 2600 pz, benefici su scale cognitive e

Front Aging Neurosci. 2016 Dec 6;8:276. doi: 10.3389/fnagi.2016.00276. eCollection 2016.

An Overview of Systematic Reviews of Ginkgo biloba Extracts for Mild Cognitive Impairment and Dementia.

Zhang HF[1], Huang LB[1], Zhong YB[2], Zhou QH[1], Wang HL[1], Zheng GQ[1], Lin Y[1].

respectively. Medication with GBEs showed improvement in cognition, neuropsychiatric symptoms, and daily activities, and the effect was dose-dependent. Efficacy was convincingly demonstrated only when high daily dose (240 mg) was applied. Compared with placebo, overall adverse events and serious adverse events were at the same level as placebo, with less adverse events in favor of GBE in the subgroup of Alzheimer's disease patients, and fewer incidences in vertigo, tinnitus, angina pectoris, and headache. In conclusion, there is clear evidence to support the efficacy of GBEs for MCI and dementia, whereas the question on efficacy to prevent cognitive decline is still open. In addition, GBEs seem to be generally safe.

Neuropsychiatr Dis Treat. 2017 Feb 16;13:483-490. doi: 10.2147/NDT.S120790. eCollection 2017.

Efficacy and safety of Ginkgo biloba standardized extract in the treatment of vascular cognitive impairment: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial.

Demarin V[1], Bašić Kes V[2], Trkanjec Z[2], Budišić M[2], Bošnjak Pašić M[3], Črnac P[4], Budinčević H[5].

WITHANIA SOMNIFERA

- La **Withania somnifera,** nota anche come **Ashwagandha**, viene largamente utilizzata nell'ambito dell'antiaging medicine comme **adattogeno e tonico**, dalle **proprietà immuno-modulanti ed anti-infiammatorie.**
- I principi chimici attivi e utili sono contenuti soprattutto nelle sue *radici*;
- Tra i principali metaboliti derivati dalla Withania il **Withaferin A (WS-1) e il Withanone (WS-2)** composti bioattivi che agiscono sull'espressione di geni antiossidanti, citoprotettivi e della fase II di detossificazione.
- Ha **ampiamente dimostrato efficacia neuroprotettiva** principalmente **in modelli in vitro e modelli animali di decadimento cognitivo, Parkinson, e patologie infiammatorie croniche.**

Studi clinici pilota su piccoli gruppi nel corso del 2017 hanno riportato efficacia e sicurezza in pazienti MCI (mild cognitive impairment) e con ipotiroidismo subclinico.

BACOPA MONNIERI

- **La Bacopa Monnieri** è ampiamente impiegata nella medicina Ayurvedica, in particolare per le sue proprietà **nootrope**. E' una pianta a foglie spesse, originaria dell'Asia orientale.
- I componenti principali a cui sono ascrivibili gli effetti farmacologici della Bacopa includono **steroli, alcaloidi e saponine.**
- L'evidenza attuale suggerisce che la BM abbia anche un'azione modulante sulla **trasmissione neurotrasmettitoriale colinergica.**
- Recenti evidenze riportano **effetti benefici sulle capacità cognitive** ed in particolare sulla "working memory", sulle funzioni mnesiche, sull'attenzione e l'elaborazione cognitiva oltre che come promettente **coadiuvante nella prevenzione e nel trattamento precoce del decadimento cognitivo**.

Kongkeaw C, Dilokthornsakul P, Thanarangsarit P, Limpeanchob N, Norman Scholfield C. Meta-analysis of randomized controlled trials on cognitive effects of Bacopa monnieri extract. J Ethnopharmacol. 2014;151(1):528-35. doi: 10.1016/j.jep.2013.11.008.

Cicero AF, Bove M, Colletti A, Rizzo M, Fogacci F, Giovannini M, Borghi C. Short-Term Impact of a Combined Nutraceutical on Cognitive Function, Perceived Stress and Depression in Young Elderly with Cognitive Impairment: A Pilot, Double-Blind, Randomized Clinical Trial. J Prev Alzheimers Dis. 2017;4(1):12-15. doi: 10.14283/jpad.2016.10.

Peth-Nui T et al. Effects of 12-Week Bacopa monnieri Consumption on Attention, Cognitive Processing, Working Memory, and Functions of Both Cholinergic and Monoaminergic Systems in Healthy Elderly Volunteers. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:606424.

UN ESEMPIO DI APPROCCIO INTEGRATO
Protocollo ReCODE – Dale Bredesen

- Dr. Dale Bredesen ha creato **il protocollo ReCODE** che interviene con **strategie multiple** per far fronte a tutte le alterazioni fisiopatologiche che contribuiscono all'insorgenza della malattia di Alzheimer (AD). L'effetto di ciascun intervento viene **monitorato nel tempo mirando ad ottenere valori OTTIMALI ai test** e non semplicemente a farli rientrare nei range di valori normali.

- L'analogia che usa è quella di accostare la malattia ad un soffitto che gocciola- ci sono almeno 36 zone di perdita su cui bisogna intevenire. Non tutti i pazienti presentano le stesse perdite, e **il protocollo è personalizzato** sulla base della genetica, dello stato di salute globale e dello stile di vita.

Protocollo ReCODE – Dale Bredesen

- **Strategie dietetiche**

✓ Ottimizzazione della dieta

✓ Incremento dell'autofagia e della chetogenesi

✓ Miglioramento della salute gastrointestinale (Sindrome dell'intestino permeabile, sensibilità al glutine, autoanticorpi, microbioma)

- **Stili di vita**

✓ Riduzione dello stress

✓ Miglioramento del sonno

✓ Esercizio fisico

✓ Risoluzione delle apnee notturne

✓ Ottimizzazione della funzione mitocondriale

- **Esami di lab da monitorare e su cui intervenire**

✓ Omocisteina

✓ Vitamine (Vit. B6, B12, folati, Vit. C, D, E, B1)

✓ Infiammazione (PCR, Omega-6: omega-3 ratio, A/G ratio)

✓ Sensibilità all'insulina (insulina e glucosio ematico)

✓ Metabolismo lipidico (LDL-p o LDL ossidate, Colesterolo, HDL, trigliceridi)

✓ Ormoni (T3-T4, estrogeni, progesterone, testosterone, DHEA, cortisolo)

✓ Zn:Cu ratio

✓ Vitamina D

✓ Escludere tossicità da metalli pesanti

✓ Ottimizzazione livelli di antiossidanti (glutatione)

- **Strategie cognitive**

✓ Stimolazione cerebrale mirata

✓ Potenziamento cognitivo

✓ Incremento NGF

✓ Supporto della funzionalità sinaptica

✓ Incermento delle capacità attentive

✓ Incremento della funzione di SIRT1

www.impactaging.com AGING, September 2014, Vol 6 N 9

Review

Reversal of cognitive decline: A novel therapeutic program

Dale E. Bredesen[1, 2]

Abstract: This report describes a novel, comprehensive, and personalized therapeutic program that is based on the underlying pathogenesis of Alzheimer's disease, and which involves multiple modalities designed to achieve metabolic enhancement for neurodegeneration (MEND). The first 10 patients who have utilized this program include patients with memory loss associated with Alzheimer's disease (AD), amnestic mild cognitive impairment (aMCI), or subjective cognitive impairment (SCI). Nine of the 10 displayed subjective or objective improvement in cognition beginning within 3-6 months, with the one failure being a patient with very late stage AD. Six of the patients had had to discontinue working or were struggling with their jobs at the time of presentation, and all were able to return to work or continue working with improved performance. Improvements have been sustained, and at this time the longest patient follow-up is two and one-half years from initial treatment, with sustained and marked improvement. These results suggest that a larger, more extensive trial of this therapeutic program is warranted. The results also suggest that, at least early in the course, cognitive decline may be driven in large part by metabolic processes. Furthermore, given the failure of monotherapeutics in AD to date, the results raise the possibility that such a therapeutic system may be useful as a platform on which drugs that would fail as monotherapeutics may succeed as key components of a therapeutic system.

www.impactaging.com AGING, June 2016, Vol 8 No 6

Research Paper

Reversal of cognitive decline in Alzheimer's disease

Dale E. Bredesen[1,2], Edwin C. Amos[3], Jonathan Canick[4], Mary Ackerley[5], Cyrus Raji[6], Milan Fiala[7], and Jamila Ahdidan[8]

Abstract: Alzheimer's disease is one of the most significant healthcare problems nationally and globally. Recently, the first description of the reversal of cognitive decline in patients with early Alzheimer's disease or its precursors, MCI (mild cognitive impairment) and SCI (subjective cognitive impairment), was published [1]. The therapeutic approach used was programmatic and personalized rather than monotherapeutic and invariant, and was dubbed metabolic enhancement for neurodegeneration (MEND). Patients who had had to discontinue work were able to return to work, and those struggling at work were able to improve their performance. The patients, their spouses, and their co-workers all reported clear improvements. Here we report the results from quantitative MRI and neuropsychological testing in ten patients with cognitive decline, nine ApoE4+ (five homozygous and four heterozygous) and one ApoE4-, who were treated with the MEND protocol for 5-24 months. The magnitude of the improvement is unprecedented, providing additional objective evidence that this programmatic approach to cognitive decline is highly effective. These results have far-reaching implications for the treatment of Alzheimer's disease, MCI, and SCI; for personalized programs that may enhance pharmaceutical efficacy; and for personal identification of ApoE genotype.

Journal of
Alzheimer's Disease & Parkinsonism

Bredesen et al., J Alzheimers Dis Parkinsonism 2018, 8:5
DOI: 10.4172/2161-0460.1000450

Case Report Open Access

Reversal of Cognitive Decline: 100 Patients

Dale E Bredesen[1*], Kenneth Sharlin[2], David Jenkins[3], Miki Okuno[3], Wes Youngberg[4], Sharon Hausman Cohen[5], Anne Stefani[5], Ronald L Brown[6], Seth Conger[6], Craig Tanio[7], Ann Hathaway[8], Mikhail Kogan[9], David Hagedorn[10], Edwin Amos[11], Amylee Amos[12], Nathaniel Bergman[13], Carol Diamond[14], Jean Lawrence[15], Ilene Naomi Rusk[16], Patricia Henry[16] and Mary Braud[16]

Abstract

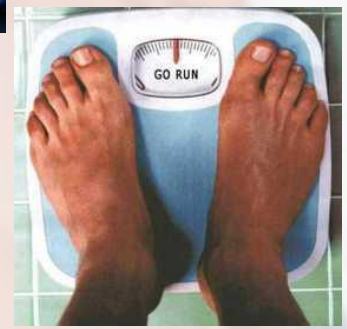
The first examples of reversal of cognitive decline in Alzheimer's disease and the pre-Alzheimer's disease conditions MCI (Mild Cognitive Impairment) and SCI (Subjective Cognitive Impairment) have recently been published. These two publications described a total of 19 patients showing sustained subjective and objective improvement in cognition, using a comprehensive, precision medicine approach that involves determining the potential contributors to the cognitive decline (e.g., activation of the innate immune system by pathogens or intestinal permeability, reduction in trophic or hormonal support, specific toxin exposure, or other contributors), using a computer-based algorithm to determine subtype and then addressing each contributor using a personalized, targeted, multi-factorial approach dubbed ReCODE for reversal of cognitive decline.

An obvious criticism of the initial studies is the small number of patients reported. Therefore, we report here 100 patients, treated by several different physicians, with documented improvement in cognition, in some cases with documentation of improvement in electrophysiology or imaging, as well. This additional report provides further support for a randomized, controlled clinical trial of the protocol and the overall approach.

TAKE HOME MESSAGES

IL DECADIMENTO COGNITIVO E LA DEMENZA SONO SITUAZIONI CLINICHE COMPLESSE E NELLA LORO EZIOPATOGENESI CONCORRONO NUMEROSI FATTORI (GENETICI, INFIAMMATORI, AMBIENTALI, INFETTIVI ETC.); QUALUNQUE APPROCCIO PREVENTIVO E/O TERAPEUTICO NON PUÒ PRESCINDERE DA QUESTA COMPLESSITÀ.

1. **Interventi preventivi multifattoriali**
2. **Individualizzazione degli interventi preventivi**
3. **Gestione dei fattori di rischio vascolari**
4. **Stile di vita mentalmente, socialmente e fisicamente attivo**
5. **Cambiamenti da instaurare precocemente e mantenere per l'intero corso della vita.**



MULTIPLE, INDIVIDUALIZED and INTEGRATED STRATEGIES AIMED TO CULTIVATE HEALTHY MIND AND SPIRIT IN A HEALTHY BODY ARE THE REAL KEYS FOR A SUCCESSFUL BRAIN AGING

ctalessia@gmail.com
alessia.catania@istituto-besta.it

MISURE DI OUTCOME

- **Primaria:**
  - → **Impairment cognitivo (misurato con batterie di test dedicate - Neuropsychological Test Battery, Trail Making & Stroop tests)**

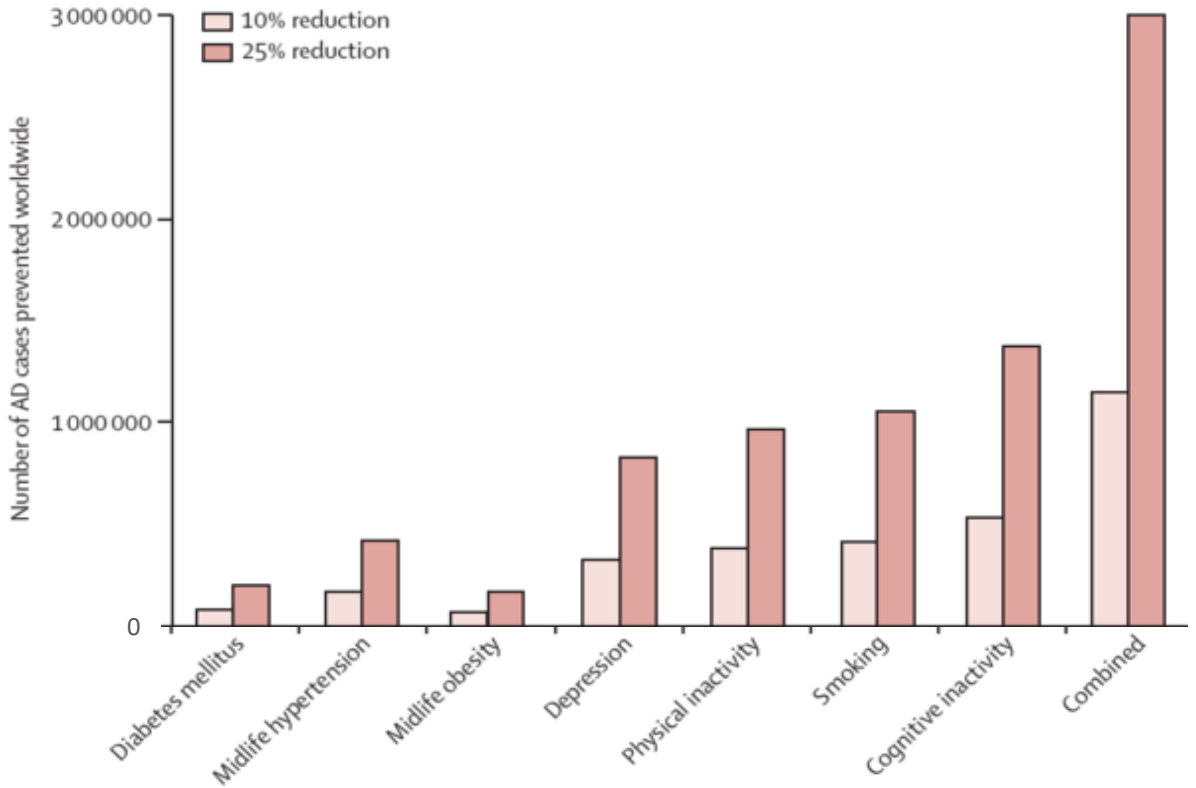
- **Secondarie:**
  - → **Sintomi depressivi (Zung scale)**
  - → **Fattori di rischio vascolari, morbidità e mortalità**
  - → **Disabilità (ADL + IADL)**
  - → **Quality of life (RAND-36, 15D)**
  - → **Utilizzo di servizi sanitari**
  - → **Markers ematochimici (i.e. infiammazione, stress ossidativo, metabolismo del glucosio e dei lipidi, metabolomica)**
  - → **Parametri di RMN cerebrale (n=100) e PET (n=90)**

Patient	Diagnosis	ApoE Genotype	Treatment Outcome[1]
66yoM	MCI, type 1 (inflammatory)	3/4	Marked subjective improvement, hippocampal volume increase 17th->75th %ile
69yoM	AD, type 2 (atrophic)	3/4	Marked subjective improvement, quantitative neuropsychological testing improvement
49yoF	MCI, type 2 (and possibly type 3 (toxic))	4/4	Marked subjective improvement, neuropsychological testing improvement
49yoF	MCI, type 2	2/4	Marked subjective improvement, neuropsychological testing improvement
55yoF	MCI, type 2	4/4	Marked subjective improvement, neuropsychological testing improvement
74yoM	AD, type 1	4/4	Subjective improvement, MMSE 23->30
62yoM	AD, type 1.5 (glycotoxic)	4/4	Subjective improvement, MMSE 22->29
68yoM	MCI, type 1.5	3/4	Subjective improvement, neuropsychological testing improvement
54yoF	AD, type 3	3/3	Clear subjective improvement, MoCA 19->21
54yoF	MCI, type 2	4/4	Subjective improvement, neuropsychological testing improvement

The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence

Deborah E Barnes, Kristine Yaffe

Karolinska Institutet



A 10–25% reduction in all seven risk factors could potentially prevent 1.1–3.0 million AD cases worldwide.

THE LANCET Neurology July 2011

Take home messages

1. What?

- Multifactorial interventions
- Vascular risk factors
- Active lifestyle

2. When?

- At middle age
- Critical time window
- Life-course perspective

3. Who?

- Identifying risk groups
- Multimorbidity
- Mixed neuropathology

Gli studi di "genome wide association" e AD

- Studi di genetica molto complessi: centinai di migliaia di SNP in decine di migliaia di casi e controlli.
- Trovati numerosi nuovi geni associati alla malattia.
- Tuttavia la forza di associazione OR è risultata sempre molto limitata (massimo OR = 1.4).
- Quindi la relazione associativa non può essere di causa ed effetto.
- Molti di questi geni hanno funzione immuno-regolatoria.

Conclusioni per lo stato dell'arte

- La demenza di tipo Alzheimer è ancora oggi una malattia incurabile (non sono ancora disponibili farmaci efficaci).
- La tendenza dei maggiori centri clinici internazionali è di individuare i soggetti con MCI /(CIND) e su questi concentrare gli interventi preventivi e/o terapeutici.
- Il decadimento cognitivo e la demenza sono situazioni cliniche complesse e nella loro eziopatogenesi concorrono numerosi fattori (genetici, infiammatori, ambientali, infettivi etc.).
- A third of dementia may be preventable by addressing modifiable risk factors
- Observational evidence is not translating into RCTs, but many difficulties
- **Ne consegue quindi che qualunque approccio preventivo e/o terapeutico non può prescindere da questa complessità** (difficile immaginare la "pillola miracolosa")

GINKGO BILOBA

- Una **recente meta-analisi** (15 studi RCT, 2600 pz, benefici su scale cognitive e funzionali) ha evidenziato l'efficacia e la buona tollerabilità del ginkgo biloba come coadiuvante dei **trattamenti per la demenza**. Più in generale, vari studi scientifici hanno evidenziato una sua **azione pro-mnesica e neurotrofica**; l'espletamento di un'**attività sia antiossidante che anti-infiammatoria**; un'azione **fluidificante la circolazione**, legata al fatto che il **ginkolide B** è ritenuto un antagonista del platelet activating factor (PAF), un mediatore intracellulare implicato nei processi di aggregazione piastrinica e formazione del trombo.

- *[Gauthier S et al. **Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials.** Clin Interv Aging. 2014 Nov 28;9:2065-2077. Collection 2014. Solfrizzi V et al. **Plant-Based Nutraceutical Interventions against Cognitive Impairment and Dementia: Meta-Analytic Evidence of Efficacy of a Standardized Gingko biloba Extract.** J Alzheimers Dis. 2015;43(2):605-11. Apetz N et al. **Natural compounds and plant extracts as therapeutics against chronic inflammation in Alzheimer's disease--a translational perspective.** CNS Neurol Disord Drug Targets. 2014;13(7):1175-91. Thanoon JA et al. **Oxidative Stress and C-Reactive Protein in Patients with Cerebrovascular Accident (Ischaemic Stroke): The role of Ginkgo biloba extract.** Sultan Qaboos Univ Med J. 2012 May;12(2):197-205. Kim YS et al. **Antiplatelet and antithrombotic effects of a combination of ticlopidine and ginkgo biloba ext (EGb 761).** Thromb Res. 1998 Jul 1;91(1):33-8. Di Pierro F et al. **Interaction between ticlopidine or warfarin or cardioaspirin with a highly standardized deterpened Ginkgo biloba extract (VR456) in rat and human.** Acta Biomed. 2010 Dec;81(3):196-203.*

Ginko Biloba

- Il ginko biloba **combina le attività antiossidanti dei flavonoidi con quelle antinfiammatorie dei terpenoidi** ed è stato proposto per la prevenzione del deterioramento cognitivo.
- In uno **studio clinico preliminare randomizzato in doppio cieco, un estratto standardizzato di Ginkgo biloba (Egb 761),** alla dose giornaliera di 120 mg per 52 settimane, ha dato risultati superiori al placebo nel trattamento di pazienti con demenza di Alzheimer o multiinfartuale di grado da lieve a marcato, soprattutto in rapporto alla performance cognitiva, al comportamento sociale ed a quello nella vita quotidiana.

JAMA. 1997 Oct 22-29;278(16):1327-32.

A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group.

Le Bars PL[1], Katz MM, Berman N, Itil TM, Freedman AM, Schatzberg AF.

DESIGN: A 52-week, randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter study.

PATIENTS: Mildly to severely demented outpatients with Alzheimer disease or multi-infarct dementia, without other significant medical conditions.

INTERVENTION: Patients assigned randomly to treatment with EGb (120 mg/d) or placebo. Safety, compliance, and drug dispensation were monitored every 3 months with complete outcome evaluation at 12, 26, and 52 weeks.

PRIMARY OUTCOME MEASURES: Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive subscale (ADAS-Cog), Geriatric Evaluation by Relative's Rating Instrument (GERRI), and Clinical Global Impression of Change (CGIC).

RESULTS: From 309 patients included in an intent-to-treat analysis, 202 provided evaluable data for the 52-week end point analysis. In the intent-to-treat analysis, the EGbgroup had an ADAS-Cog score 1.4 points better than the placebo group (P=.04) and a GERRI score 0.14 points better than the placebo group (P=.004). The same patterns were observed with the evaluable data set in which 27% of patients treated with EGb achieved at least a 4-point improvement on the ADAS-Cog, compared with 14% taking placebo (P=.005); on the GERRI, 37% were considered improved with EGb, compared with 23% taking placebo (P=.003). No difference was seen in the CGIC. Regarding the safety profile of EGb, no significant differences compared with placebo were observed in the number of patients reporting adverse events or in the incidence and severity of these events.

CONCLUSIONS: EGb was safe and appears capable of stabilizing and, in a substantial number of cases, improving the cognitive performance and the social functioning of demented patients for 6 months to 1 year. Although modest, the changes induced by EGb were objectively measured by the ADAS-Cog and were of sufficient magnitude to be recognized by the caregivers in the GERRI.

Studi Preclinici

- Studi su cellule PC12 hanno dimostrato che EGb761®**migliora significativamente la permeabilità della membrana mitocondriale e ripristina i livelli di ATP** in seguito ad induzione di danno mitocondriale. Effetti simili sono stati riscontrati su cellule nervose isolate e su mitocondri isolati (Eckertetal., 2005). Su modelli animali il **trattamento con EGb761®(100mg/kg) per 14 giorni migliora in maniera significativa l'attività dei complessi I,IV, e V e riduce lo stress nitrosativo** (Abdel-Kader et al., 2007), effetto probabilmente legato alla presenza di terpenolattoni che agiscono da ROS scavengers. Più recentemente EGb761® si è dimostrato in grado di **migliorare la neuroplasticità, il potenziamento a lungo termine, la densità delle spine dendritiche e la neurogenesi** (Müller etal., 2012).

- *AbdelKader,R.,Hauptmann,S.,Keil,U.,Scherping,I.,Leuner,K.,Eckert,A.,etal. (2007). Stabilizationofmitochondrialfunctionby Ginkgobiloba extract(EGb761). Pharmacol.Res. 56, 493–502.doi:10.1016/j.phrs.2007.09.011*
- *Müller,W.E.,Heiser,J.,andLeuner,K.(2012).Effectsofthestandardized Ginkgo biloba extractEGb761®onneuroplasticity. Int.Psychogeriatr. 24, S21–S24*

GINKO BILOBA

- In **medicina antiaging** viene soprattutto impiegato **per contrastare l'invecchiamento cerebrale** e **per mantenere** maggiormente **fluida la massa circolante**, così da svolgere un fattivo ruolo benefico a livello cardio- e cerebro-vascolare. Indirettamente il paziente trae anche beneficio dalla sua **azione anti-infiammatoria ed antiossidante**. *[Dong LY et al. **Anti-aging action of the total lactones of ginkgo on aging mice.** Yao Xue Xue Bao. 2004 Mar;39(3):176-9. Ukraintseva SV et al. **Antiaging treatments have been legally prescribed for approximately thirty years.** Ann N Y Acad Sci. 2004 Jun;1019:64-9. Amen DG et al. **Effects of brain-directed nutrients on cerebral blood flow and neuropsychological testing: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial.** Adv Mind Body Med. 2013 Spring;27(2):24-33.*

- Ampi sono i margini di sicurezza e di non tossicità legati alla sua assunzione come integratore. I limiti, già segnalati, sono dati in particolare dall'eventuale concomitante uso di farmaci ad azione anticoagulante. Il **range** classico, per un effettivo beneficio clinico in vivo, rientra **tra i 90 ed i 250 mg al giorno**, suddivisi **in due/tre assunzioni**. In genere se ne suggerisce un impiego ciclico: due/tre mesi a cui far seguire un mese di wash out e quindi ripresa del ciclo di trattamento secondo necessità ed indicazioni mediche.

Int J Geriatr Psychiatry. 2014 Oct;29(10):1087-95. doi: 10.1002/gps.4103. Epub 2014 Mar 16.

Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial.

Gavrilova SI[1], Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N; GIMCIPlus Study Group.

Author information

Abstract

OBJECTIVE: The study was conducted to explore the effects of EGb 761 (Dr. Willmar Schwabe GmbH & Co. KG, Karlsruhe, Germany) on neuropsychiatric symptoms (NPS) and cognition in patients with mild cognitive impairment (MCI).

METHODS: One hundred and sixty patients with MCI who scored at least 6 on the 12-item Neuropsychiatric Inventory (NPI) were enrolled in this double-blind, multi-center trial and randomized to receive 240 mg EGb 761 daily or placebo for a period of 24 weeks. Effects on NPS were assessed using the NPI, the state sub-score of the State-Trait Anxiety Inventory and the Geriatric Depression Scale. Further outcome measures were the Trail-Making Test (A/B) for cognition and global ratings of change. Statistical analyses followed the intention-to-treat principle.

RESULTS: The NPI composite score decreased by 7.0 ± 4.5 (mean, standard deviation) points in the EGb 761-treated group and by 5.5 ± 5.2 in the placebo group ($p = 0.001$). Improvement by at least 4 points was found in 78.8% of patients treated with EGb 761 and in 55.7% of those receiving placebo ($p = 0.002$). Superiority of EGb 761 over placebo ($p < 0.05$) was also found for the State-Trait Anxiety Inventory score, the informants' global impression of change, and both Trail-Making Test scores. There were statistical trends favoring EGb 761 in the Geriatric Depression Scale and the patients' global impression of change. Adverse events (all non-serious) were reported by 37 patients taking EGb 761 and 36 patients receiving placebo.

CONCLUSIONS: EGb 761 improved NPS and cognitive performance in patients with MCI. The drug was safe and well tolerated.

J Nutr Health Aging. 2015 Dec;19(10):1009-11. doi: 10.1007/s12603-015-0582-0.

Analysing Time to Event Data in Dementia Prevention Trials: The Example of the GuidAge Study of EGb761.

Scherrer B[1], Andrieu S, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, Pasquier F, Piette F, Robert P, Touchon J, Garnier P, Mathiex-Fortunet H, Vellas B.

Author information

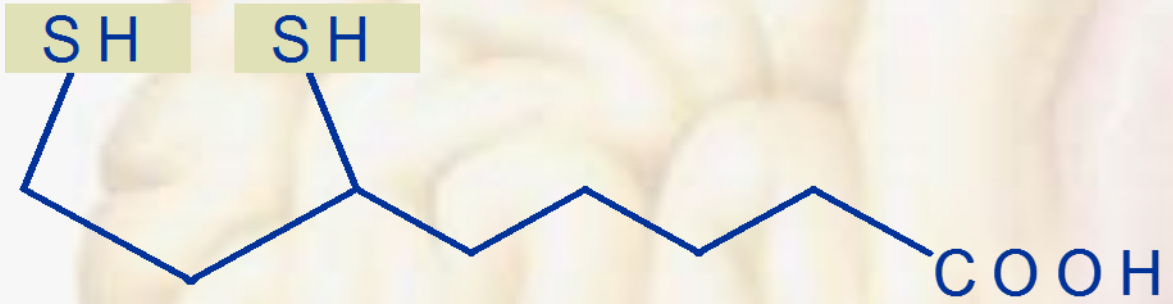
Abstract

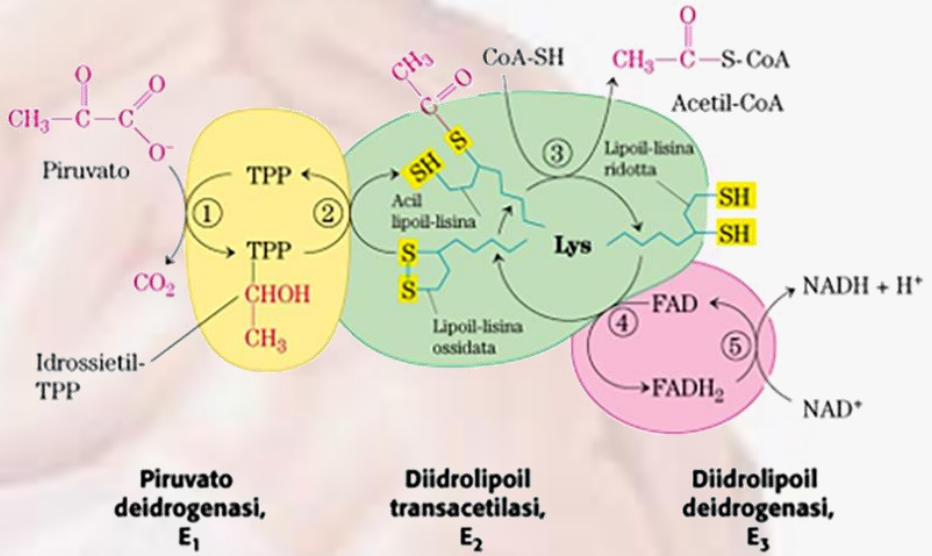
Time-to-event analysis is frequently used in medical research to investigate potential disease-modifying treatments in neurodegenerative diseases. Potential treatment effects are generally evaluated using the logrank test, which has optimal power and sensitivity when the treatment effect (hazard ratio) is constant over time. However, there is generally no prior information as to how the hazard ratio for the event of interest actually evolves. In these cases, the logrank test is not necessarily the most appropriate to use. When the hazard ratio is expected to decrease or increase over time, alternative statistical tests such as the Fleming-Harrington test, provide a better sensitivity. An example of this comes from a large, five-year randomised, placebo-controlled prevention trial (GuidAge) in 2854 community-based subjects making spontaneous memory complaints to their family physicians, which evaluated whether treatment with EGb761 can modify the risk of developing AD. The primary outcome measure was the time to conversion from memory complaint to Alzheimer's type dementia. Although there was no significant difference in the hazard function of conversion between the two treatment groups according to the preplanned logrank test, a significant treatment-by-time interaction for the incidence of AD was observed in a protocol-specified subgroup analysis, suggesting that the hazard ratio is not constant over time. For this reason, additional post hoc analyses were performed using the Fleming-Harrington test to evaluate whether there was a signal of a late effect of EGb761. Applying the Fleming-Harrington test, the hazard function for conversion to dementia in the placebo group was significantly different from that in the EGb761 treatment group ($p = 0.0054$), suggesting a late effect of EGb761. Since this was a post hoc analysis, no definitive conclusions can be drawn as to the effectiveness of the treatment. This post hoc analysis illustrates the interest of performing another randomised clinical trial of EGb761 explicitly testing the hypothesis of a late treatment effect, as well as of using of better adapted statistical approaches for long term preventive trials when it is expected that prevention cannot have an immediate effect but rather a delayed effect that increases over time.

Randomized double-blind, placebo-controlled trials of endogenous compounds in cognitive neurodegenerative conditions[1]

Study Design	Location	Dose	Duration	Population	Status/Outcome	Miscellaneous	Reference
Acetyl-L-carnitine							
R, DB, PC	Italy	2 g/d	6 mo	Probable AD	Improved cognitive performance		82
R, DB, PC	Italy	2 g/d	6 mo	Probable AD	Improved cognitive performance		83
R, DB, PC	Italy	3 g/d	6 mo	Mild dementia	Improved cognitive performance		84
R, DB, PC	Italy	3 g/d	12 wk	Probable AD	Improved cognitive performance		85
R, DB, PC	United Kingdom	2 g/d	6 mo	Mild dementia	Improved cognitive performance		86
R, DB, PC	Italy	2.5 or 3 g/d	6 mo	Mild dementia	Improved cognitive performance		87
R, DB, PC	Italy	3 g/d	6 mo	Mild dementia	Improved cognitive performance		88
R, DB, PC	United States	2.5 or 3g/d	6 mo	Probable AD	Improved cognitive performance		89
R, DB, PC	Italy	2 g/d	16 wk	Probable AD	Improved cognitive performance		90
NR, DB, PC	Pennsylvania	3 g/d	1 y	Probable AD	Improved cognitive performance		91
R, DB, PC	Germany	1.5 g/d	12 wk	Mild-to-moderate AD	Significant difference in ≥1 subgroups of clinical global impression		80
R, DB, PC	United Kingdom	2 g/d	6 mo	Mild-to-moderate AD	No significant difference in cognitive performance		92
R, DB, PC	Germany	3 g/d	1 y	Mild-to-moderate AD	Improved cognitive performance in both treatment and placebo		80
R, DB, PC	Wales	2 g/d	6 mo	Mild AD	Significant difference in ≥1 subgroups of clinical global impression		80
R, DB, PC	United Kingdom	2 g/d	6 mo	Mild AD	No significant difference in cognitive performance		93
R, DB, PC	United States	3 g/d	1 y	Probable AD	No significant difference in cognitive performance		94
R, DB, PC	United States	3 g/d	1 y	Probable AD	No significant difference in cognitive performance		95
R, DB, PC	United States	3 g/d	1 y	Probable AD (subset of younger patients)	Improved cognitive performance		96
ω-3 PUFAs							
R, DB, PC	United States	9 mg/d	6 mo	Healthy individuals with age-related cognitive decline	Improved learning and memory function		124
R, DB, PC	Stockholm, Sweden	1.7 g DHA plus 0.6 g EPA/d	6 mo	Diagnosed AD	Positive effects on cognition (MMSE) in mild AD only		125
R, DB, PC	Taipei, Taiwan	1.8 g/d	6 mo	Mild-to-moderate AD	Significant cognitive improvement (ADAS-cog) in mild AD only		126
R, DB, PC	Portland, Oregon	2 g/d	18 mo	Mild-to-moderate AD	No significant difference in cognitive performance		127
T, R, DB, PC	Portland, Oregon	675 mg DHA plus 975 mg EPA/d	1 y	Probable AD or MCI	Stabilization in cognitive performance (MMSE)	+/− ALA	129

ACIDO ALPHA-LIPOICO





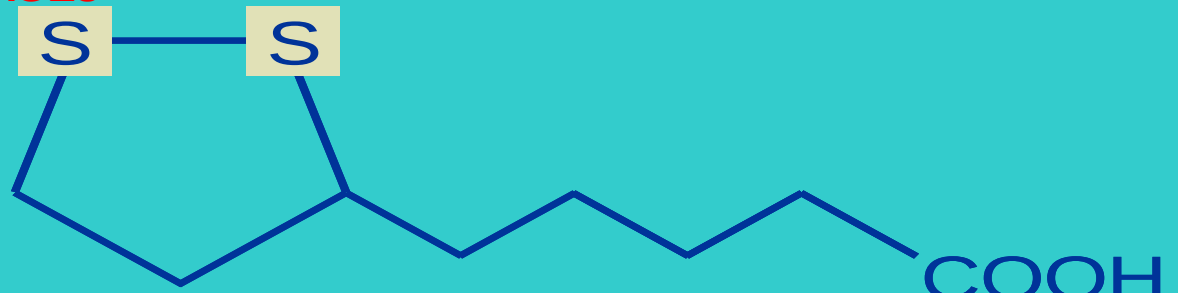
PIRUVATO DEIDROGENASI

- Sostanza a basso peso molecolare, anfipatica
- **Scavenger** nei confronti di vari ossidanti ($HO^{\bullet}$, O_2*, HClO) e **Chelante** nei confronti dei metalli di transizione (Fe, Cu)
- Consente la rigenerazione delle **vitamine C ed E e del glutatione** nelle loro forme attive
- Prodotto nell'organismo, è **coinvolto nel complesso della piruvato deidrogenasi e potenzia la percorribilità del ciclo di Krebs, funzionando da accettore di elettroni e contemporaneamente agendo da induttore di fase II contiene l'eccessiva produzione di ROS.**
- **Grazie al suo ponte disolfuro, reattivo. E' cofattore di svariati enzimi, prevalentemente responsabili del catabolismo del glucosio, degli acidi grassi e di altre molecole coinvolte nel trasporto dell'energia.**
- **Aumenta il reclutamento dei recettori GLUT-4** a livello di membrana: utile nel trattamento dell'**insulino resistenza, della cataratta e ai fini della riduzione della formazione di AGEs**

Acido lipoico

- Sostanza a basso peso molecolare, relativamente idrofila
- **Scavenger** nei confronti di vari ossidanti ($HO^{\bullet}$, O_2*, HClO)
- **Chelante** nei confronti dei metalli di transizione (Fe, Cu)
- Consente la rigenerazione delle **vitamine C ed E e del glutatione** nelle loro forme attive
- Prodotto nell'organismo, è **coinvolto nel complesso della piruvato deidrogenasi, funzionando da accettore di elettroni, grazie al suo ponte disolfuro, reattivo. E' cofattore di svariati enzimi, prevalentemente responsabili del catabolismo del glucosio, degli acidi grassi e di altre molecole coinvolte nel trasporto dell'energia.**
- **Aumenta il reclutamento dei recettori GLUT-4** a livello di membrana: utile nel trattamento dell'**insulino resistenza, della cataratta e ai fini della riduzione della formazione di AGEs**

Forma ridotta (attiva)



Forma ossidata

Principali caratteristiche

ACIDO ALPHA-LIPOICO

L'acido alpha lipoico è anche conosciuto come acido tiotico, ALA e lipoato. E' una **molecola anfipatica di piccole dimensioni**, costituita da otto atomi di carbonio, due di ossigeno nel gruppo carbossilico e due di zolfo nella parte terminale.

Data la sua particolare configurazione molecolare può andare incontro sia a reazioni di ossido-riduzione, che fungere da trasportatore di elettroni o di gruppi acetilici. **E' facilmente assorbibile** attraverso la membrana cellulare e data che è **sia idrosolubile che liposolubile** è in grado di svolgere la sua azione antiossidante sia all'interno che all'esterno della cellula. Inoltre la disponibilità di acido lipoico a livello cellulare, **aumenta la percorribilità del ciclo di Krebs** e conseguentemente anche l'efficienza dell'intero processo metabolico.

Data la sua capacità di attraversare la barriera ematoencefalica, affianca **un'azione neurotrofica e neuro-protettiva**, proteggendo anche dalle eccitotossine. Ad esempio, 1 μM di acido alpha lipoico, addizionato ad una coltura di neuroni dell'ippocampo di ratto, ha protetto dal danno cellulare indotto da 1 mM di glutammato e 18-20 ore dopo trattamento con glutammato, il 91% delle cellule non trattate con acido alpha lipoico erano danneggiate contro solo l'8% delle trattate. Inoltre la somministrazione di acido alpha lipoico (10 mg/Kg per 10 giorni) **ha ridotto le lesioni da eccitotossine nello striatum del ratto**, che influenzano i recettori NMDA e che potrebbero portare ad un afflusso di calcio, generazione di NO e di radicali liberi.

ACIDO ALPHA-LIPOICO – nota bibliografica

Zhao R et al. ***Effects of alpha-lipoic acid on spatial learning and memory, oxidative stress and central cholinergic system in a rat model of vascular dementia.*** *Neurosci Lett. 2014 Dec 19.*

Muller U et al. ***Prolonged pretreatment with alpha-lipoic acid protects cultured neurons against hypoxic, glutamate-, or iron-induced injury.*** *J Cereb Blood Flow Metab. 1995 Jul;15(4):624-30.*

Greenamyre JT et al. ***The endogenous cofactors, thioctic acid and dihydrolipoic acid, are neuroprotective against NMDA and malonic acid lesions of striatum.*** *Neurosci Lett. 1994 Apr 25;171(1-2):17-20.*

J Neural Transm Suppl. 2007;(72):189-93.

Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease--a 48 months follow-up analysis.

Hager K[1], Kenklies M, McAfoose J, Engel J, Münch G.

Author information

Abstract

Oxidative stress and neuronal energy depletion are characteristic biochemical hallmarks of Alzheimer's disease (AD). It is therefore conceivable that pro-energetic and antioxidant drugs such as alpha-lipoic acid might delay the onset or slow down the progression of the disease. In a previous study, 600mg alpha-lipoic acid was given daily to nine patients with AD (receiving a standard treatment with choline-esterase inhibitors) in an open-label study over an observation period of 12 months. The treatment led to a stabilization of cognitive functions in the study group, demonstrated by constant scores in two neuropsychological tests (the mini mental state exam, MMSE and the Alzheimer's disease assessment score cognitive subscale, ADAScog). In this report, we have extended the analysis to 43 patients over an observation period of up to 48 months. In patients with mild dementia (ADAScog < 15), the disease progressed extremely slowly (ADAScog: +1.2 points/year, MMSE: -0.6 points/year), in patients with moderate dementia at approximately twice the rate. However, the progression appears dramatically lower than data reported for untreated patients or patients on choline-esterase inhibitors in the second year of long-term studies. Despite the fact that this study was not double-blinded, placebo-controlled and randomized, our data suggest that treatment with alpha-lipoic acid might be a successful 'neuroprotective' therapy option for AD. However, a state-of-the-art phase II trial is needed urgently.

PMID: 17982894

ACIDO ALPHA-LIPOICO

- le **sue peculiarità**: **versatilità**, per le sue intrinseche caratteristiche di solubilità; **elevata assorbibilità**, date le sue minute dimensioni; **ampio spettro d'azione**; **complementarietà**, essendo in grado di donare il suo elettrone alle forme ossidate e quindi non più attive del glutatione, e della vitamina C, ne consente la rigenerazione a glutatione ridotto e ad acido ascorbico, che in forma ridotta a sua volta consente di riattivare la forma ossidata della vitamina E, riducendola nella forma attiva e cioè a tocoferolo; **ottimizzazione del potere antiossidante**, che è presente sia nella sua forma ridotta che in quella ossidata, anche se la prima risulta maggiormente attiva; **bilanciamento energetico, in quanto la disponibilità di acido lipoico, sebbene aumenti la percorribilità del ciclo di Krebs ed il conseguente rendimento energetico, incrementa anche il contenimento dei radicali liberi in formazione nel corso dell'intero processo ed in tal modo viene garantito un sufficiente effetto protettivo, anche in condizioni di elevato rendimento energetico.**

ACIDO ALPHA-LIPOICO

- **E’ contenuto in fonti alimentari frequentemente complessato con lipolisina, che lo rende meno biodisponibile.**
- Generalmente è sufficiente un apporto relativamente ridotto, all’interno di un **range posologico** che va dai **50 ai 100 mg al giorno**, soprattutto se abbinato con altre molecole anti-ossidanti o anti-infiammatorie. Per un’azione anti-glicante così come per i disturbi collegati all’intolleranza al glucosio sono invece suggeriti dai 200 ai 600 mg/die. **L’azione epigenetica e neuro-protettiva si attua con dosaggi proporzionalmente maggiore, da 300 a 900 mg/die.**
- **Tali dosaggi elevati sono però da assumersi sotto stretto controllo medico e per periodi di tempo limitati. In questi casi infatti, la somministrazione di alte dosi di acido alfa lipoico può diminuire il fabbisogno di altri farmaci in grado di abbassare il livello di glucosio nel sangue.**

POLYGONUM CUSPIDATUM & RESVERATROLO

- Ampi sono i margini di sicurezza e non tossicità legati alla sua assunzione come integratore in medicina anti-aging.
- Tuttavia, le ragioni che limitano in vivo l'efficacia d'azione del resveratrolo sono: il **dosaggio e la sua biodisponibilità**. La biodisponibilità del resveratrolo è infatti molto bassa, in quanto **viene metabolizzato assai velocemente a glicuronide** . La biodisponibilità del resveratrolo è incrementata dalla produzione dei succhi gastrici e quindi si consiglia la sua **assunzione durante i pasti** . Ampi sono i margini di sicurezza e non tossicità. Il range posologico migliore, per un effettivo beneficio clinico in vivo, rientra **tra i 250 ed i 500 mg al giorno** .

GANODERMA LUCIDUM

Uno dei funghi con la più alta

Neural Regen Res.

Neuroprote
neuronal ap

Sun XZ[1], Liao Y[2,

Heart Int. 2017 Ap

The inhibi
atheroscle

Wihastuti TA[1], H

Biochem Biophys R

Ganoderm
inhibiting V

Zhang Y[1].

Pharm Biol. 2017 Dec;55(1):1041-1046. doi: 10.1080/13880209.2017.1288750.

Triterpenoids and polysaccharide peptides-enriched Ganoderma lucidum: a randomized, double-blind placebo-controlled crossover study of its antioxidation and hepatoprotective efficacy in healthy volunteers.

Chiu HF[1], Fu HY[2], Lu YY[3], Han YC[2], Shen YC[4], Venkatakrishnan K[2], Golovinskaia O[5], Wang CK[2].

Author information

Abstract

CONTEXT: Ganoderma lucidum (Leyss: Fr) Karst. (Polyporaceae) is an oriental medicinal fungus, commonly used in traditional Chinese medicine (TCM) for treating various condition or diseases such as hypertension, hyperglycaemia, hepatitis and cancer.

OBJECTIVE: The current study examines whether triterpenoids and polysaccharide-enriched G. lucidum (GL) influence antioxidation and hepatoprotective efficacy by suppressing oxidative stress.

MATERIALS AND METHODS: Forty-two healthy subjects (22 male and 20 female) were recruited and segregated into two groups as experimental or placebo and requested to intake GL (n = 21) or placebo (n = 21) capsule (225 mg; after lunch or dinner) for six consecutive months and vice versa with one month washout period in between. The anthropometric analysis and biochemical assays, as well as abdominal ultrasonic examination were performed.

RESULTS: Consumption of GL substantially improved ($p < 0.05$) the total antioxidant capacity (TEAC; 79.33-84.04), total thiols and glutathione content (6-8.05) in plasma as well as significant ($p < 0.05$) enhanced the activities of antioxidant enzymes. Whereas, the levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS; 3.37-2.47), 8-hydroxy-deoxy-guanosine (8-OH-dG; 15.99-11.98) and hepatic marker enzymes (glutamic-oxaloacetic transaminase; GOT and glutamic-pyruvic transaminase; GPT) were concomitantly reduced (42 and 27%) on treatment with GL. Furthermore, the abdominal ultrasonic examination in GL subjects displayed a notable alteration on hepatic condition by reversing from mild fatty liver condition (initial) to normal condition.

DISCUSSION AND CONCLUSION: The outcome of the present intervention demonstrated the antioxidation, anti-aging and hepatoprotective nature of GL by effectively curbing oxidative stress.

- Ha dim… …enerative e infiamm… …**trato chiari effetti a…**

CURCUMA LONGA

- Una **osservazione critica** all'impiego della curcuma longa nelle malattie neurodegenerative è **legata alla sua ridotta complessiva biodisponibilità**, solo in parte aggirata dalla possibilità di utilizzare alti dosaggi di principio attivo, in relazione alla sua scarsissima tossicità. Infatti, se da un lato l'idrofobicità della curcumina favorisce il passaggio della barriera ematoencefalica ed il successivo accumulo nel cervello, dall'altro la curcumina **mostra una estremamente bassa biodisponibilità**, principalmente a causa della sua scarsa solubilità in acqua, della sua scarsa stabilità in soluzione, e di un primo passaggio intestinale e metabolizzazione epatica rapidi.
- Il **range posologico terapeutico è molto ampi**o, proprio per la sua ridotta biodisponibilità. La ricerca farmacologica è indirizzata a migliorare questo aspetto, che costituisce il limite intrinseco sia della molecola in toto che dei suoi singoli principi attivi. Il **dosaggio giornaliero** consigliabile **va da 400 ai 1.500 mg,** divisi in due/tre somministrazioni giornaliere. Sempre indicato un impiego ciclico, ad esempio tre mesi di assunzione, seguiti da un mese di wash out e quindi eventuale ripresa del protocollo.
- In farmacologia, per superare queste difficoltà si usa un "**adiuvante"** per bloccare le vie metaboliche. Nel nostro caso l'adiuvante è rappresentato dalla **piperina, il principio attivo estratto dal pepe nero**, il quale rallenta le reazioni di inattivazione che avvengono nel fegato. Somministrata in concomitanza con la curcumina, la piperina ne ha aumentato la biodisponibilità di parecchie volte, con maggiore efficacia sull'uomo rispetto ai topi.
- Un'altra via per rendere questa molecola più assimilabile è quella di **sfruttare la sua altissima liposolubilità, inglobandola in microparticelle di sostanze grasse**: complessi di fosfolipidi, acido stearico, olio di oliva, burro chiarificato, acidi grassi, omega-3, o con lo stesso olio estratto dalla curcuma. Strategie di delivery con **nanoparticelle e complessi micellari** sono in corso di sviluppo.

Table 1. Clinical trials on the effects of curcumin on cognitive function.

Reference and/or ID (Location)	Study Design Phase	Curcumin Preparation and Dose [Other Medication]	Duration	Subjects *n* Age Disorder/Status	Primary Purpose	Main Results	Adverse Events	Status
Baum et al. [96] (Hong Kong, China) NCT00164749	R, DB, PC NR	Curcumin 1 or 4 g/day (standardized ginkgo extract 120 mg/day)	6 months	34 ≥50 years Probable or possible AD	Effect in AD	No significant differences between curcumin and PL	No differences between curcumin and PL	Published
Ringman et al. [97] (Westwood, CA, USA) NCT00099710	R, DB, PC Phase 2	Curcumin C3 Complex® 2 or 4 g/day (1.9 or 3.8 g/day curcuminoids) [a] (AchE-Is and memantine)	24 weeks with an open-label extension to 48 weeks	36 ≥49 years Mild-to-moderate AD	Safety and efficacy with regard to cognition	No significant differences between curcumin and PL	No significant differences between curcumin and PL	Published
Hishikawa et al. [98] (Kariya, Japan)	Single cases	Turmeric 764 mg/day (curcumin 100 mg/day) (Yokukansan 2/3 subjects; donezepil 3/3)	12 weeks	3 79–83-84 years Progressive dementia	Effect on some symptoms of AD	Improvement in behavioral symptoms and quality of life	NR	Published
Cox et al. [99] (Melbourne, Australia) ACTRN12612001027808	R, DB, PC Phase 3/Phase 4	Longvida® Optimized Curcumin 400 mg (80 mg curcumin)	4 weeks	60 60–85 years Healthy	Effect on cognitive function	Improvement of cognitive functions	Treatment was well tolerated	Published
Rainey-Smith et al. [100] (Jondalup, Australia) ACTRN12611000437965	R, DB, PC	BCM-95®CG (Biocurcumax™) 1500 mg/day (1320 mg/day curcuminoids)	12 months	160 40–90 years Healthy	Prevention of cognitive decline	No changes in cognitive performance	Gastrointestinal complaints in 23 subjects	Published
NCT00595582 [101] Shreveport, LA, USA	Open-label NR	Curcumin 5.4 g/day (bioperine)	24 months	10 55–85 years MCI or mild AD	Effect on MCI or mild AD	None patient terminated the study	Two patients showed dyspepsia	Terminated
NCT01001637 [102] (Mumbai, Maharashtra, India)	R, DB, PC Phase 2	Longvida® 4 or 6 g/day	2 months	26 50–80 years Probable AD	Safety and effect on AD	-------	-------	Unknown
NCT01383161 [103] (Los Angeles, CA, USA)	R, DB, PC Phase 2	Theracurmin™ 2.79 g/day (180 mg/day curcumin)	18 months	132 50–90 years MCI	Effect on age-related cognitive impairment	-------	-------	Active, not recruiting
NCT01811381 [104] (Los Angeles, CA, USA)	R, DB, PC Phase 2	Longvida Curcumin® (800 mg/day of curcumin)	12 months	80 55–90 years MCI	Effect of curcumin alone or combined with yoga on AD	-------	-------	Recruiting
ACTRN12616000484448 [105] (Hawthorn, Australia)	R, DB, PC Phase 3/Phase 4	Longvida® Optimized Curcumin 400 mg/day (80–90 mg curcumin)	12 weeks	80 50–85 years Healthy	Effects on cognition, mood and well-being	-------	-------	Not yet recruiting
ACTRN12613000681752 [106] (NSW, Australia)	R, DB, PC Phase 2	Curcumin (Biocurcumax™): from 500 mg/day then 1 g/day then 1.5 g/day onwards	12 months	100 65–90 years Healthy but at high risk of AD	Prevention of AD	-------	-------	Recruiting
ACTRN12614001024639 [107] (sub study of ACTRN12613000681752) [106] (NSW, Australia)	R, B, PC Phase 2	Curcumin 1.5 g/day	3–6 months	48 65–90 years Healthy and MCI	Influence on the expression of inflammatory genetic markers	-------	-------	Not yet recruiting
ACTRN12613000367741 [108] (Nedlands, Australia)	Open study, not randomized Phase 2	Curcumin 20 gm/day (Vitamin E 500 IU/day)	7 days	40 ≥50 years AD, MCI, and healthy	Earlier detection of AD	-------	-------	Not yet recruiting
ACTRN12615000465550 [109] (Nedlands, Australia)	Open study, not randomised, unblended Phase 2/Phase 3	Longvida® 20 g/day (4 g/day curcumin) (Vitamin E 500 IU/day for 8 days)	7 days	100 ≥50 years Healthy and MCI	Earlier detection of AD	-------	-------	Recruiting
ACTRN12615000677505 [110] (Nedlands, Australia)	Open study, not randomised, Phase 2	Longvida® 20 g/day (containing 4 g curcumin)for 7 days (Vitamin E 500 IU/day for 8 days)	7 days	40 40–60 years Healthy	Earlier detection of AD	-------	-------	Not yet recruiting

LAC (L-acetil carnitina)

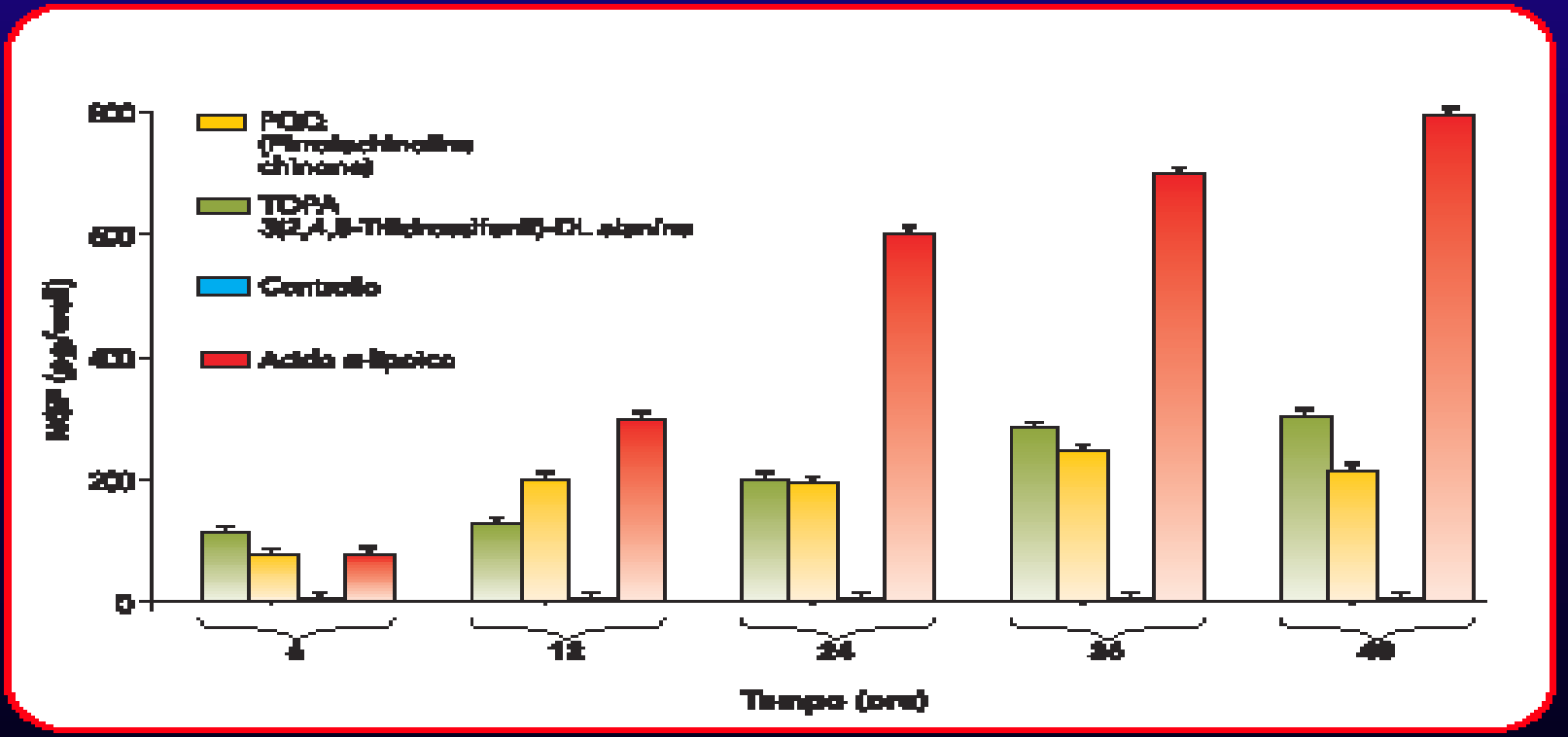
- **Carnitina e i suoi derivati rappresentano cofattori obbligati della beta ossidazione mitocondriale degli acidi grassi**. Durante l'esercizio fisico e per facilitare l'utilizzo degli acidi grassi, L-carnitina e acetil-CoA vengono convertiti in ALCAR all'interno dei mitocondri dalla carnitina-O-acetiltransferasi. Inoltre, il sistema della carnitina è coinvolto nella stabilizzazione di membrana, nel trasferimento di gruppi acilici, da cui dipende l'ossidazione perossisomale degli acidi grassi e il metabolismo degli amminoacidi a catena ramificata. Diversi studi hanno dimostrato la capacità della carnitina di interferire con i cambiamenti dello stato pro-ossidante/antiossidante. Infine, per le sue analogie con la struttura dell'acetilcolina, l'acetilcarnitina è anche dotata di **effetti colinomimetici.**

- In combinazione con acido lipoico, **ALCAR determina diminuzione della disfunzione mitocondriale ROS-mediata e migliora le funzioni cognitive e motorie nei ratti, riduce la tossicità da Abeta ed eccitotossine**. È interessante notare che in modelli cellulari di AD, la somministrazione di ALCAR aumentava l'attività delle α-secretasi facilitando il rilascio di frammenti di APP non amiloidogenici Come verosimile meccanismo supplementare di neuroprotezione, sia ALCAR che LA sarebbero in grado di ripristinare i livelli di enzimi antiossidanti mitocondriali aumentando la traslocazione nucleare del nuclear factor erythroid-related factor 2(Nrf2), che può a sua volta upregolare la trascrizione di geni che codificano per enzimi antiossidanti tra cui l'HO-1. **Una meta-analisi di studi clinici, il trattamento con ALCAR in pazienti affetti da MCI e AD lieve ha mostrato un miglioramento dello score in scale cliniche e test neuropsicologici.**

- Long, J.; Gao, F.; Tong, L.; Cotman, C. W.; Ames, B. N.; Liu, J. Mitochondrial decay in the brains of old rats: ameliorating effect of alpha-lipoic acid and acetyl-Lcarnitine. Neurochem. Res. 34:755–763; 2009.
- Kobayashi S, Iwamoto M, Kon K, Waki H, Ando S, Tanaka Y. Acetyl-L-carnitine improves aged brain function. Geriatr Gerontol Int 2010;10(Suppl 1):S99–106
- Epis, R.; Marcello, E.; Gardoni, F.; Longhi, A.; Calvani, M.; Iannuccelli, M.; Cattabeni, F.; Canonico, P. L.; Di Luca, M. Modulatory effect of acetyl-L-carnitine on amyloid precursor protein metabolism in hippocampal neurons. Eur. J. Pharmacol. 597:51–56; 2008.
- Dumont M, Beal MF. Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease. Free Radic Biol Med. 2011 Sep 1;51(5):1014-26.
- Montgomery, S. A.; Thal, L. J.; Amrein, R. Meta-analysis of double blind randomized controlled clinical trials of acetyl-L-carnitine versus placebo in the treatment of mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease. Int. Clin. Psychopharmacol. 18:61–71; 2003.
- Aliev G, Liu J, Shenk JC, Fischbach K, Pacheco GJ, Chen SG, Obrenovich ME, Ward WF, Richardson AG, Smith MA, et al. Neuronal mitochondrial amelioration by feeding acetyl-L-carnitine and lipoic acid to aged rats. J Cell Mol Med 2009;13:320–33
- Shenk JC, Liu J, Fischbach K, Xu K, Puchowicz M, Obrenovich ME, Gasimov E, Alvarez LM, Ames BN, Lamanna JC, et al. The effect of acetyl-L-carnitine and R-alpha-lipoic acid treatment in ApoE4 mouse as a model of human Alzheimer's disease. J Neurol Sci 2009;283:199–206

L'acido α-lipoico è in grado di stimolare la sintesi/secrezione degli NGF

Confronto tra Acido α-lipoico, altri coenzimi e controllo nell'induzione dell'aumento della produzione degli NGF nelle cellule astrogliali



K. Murase et al. (1993)
Biochem and Molecular Biology Int. 30: 615-621

Available online at www.sciencedirect.com
SCIENCE DIRECT®
ELSEVIER
Biochemical and Biophysical Research Communications 341 (2006) 1046–1052
BBRC
www.elsevier.com/locate/ybbrc

α-Lipoic acid exhibits anti-amyloidogenicity for β-amyloid fibrils in vitro

Kenjiro Ono, Mie Hirohata, Masahito Yamada *

Department of Neurology and Neurobiology of Aging, Kanazawa University Graduate School of Medical Science, Kanazawa 920-8640, Japan

Received 22 December 2005
Available online 25 January 2006

Abstract

Inhibition of the formation of β-amyloid fibrils (fAβ), as well as the destabilization of preformed fAβ in the CNS would be attractive therapeutic targets for the treatment of Alzheimer's disease (AD). Using fluorescence spectroscopic analysis with thioflavin T and electron microscopic studies, we examined the effects of α-lipoic acid (LA) and the metabolic product of LA, dihydrolipoic acid (DHLA), on the formation, extension, and destabilization of fAβ at pH 7.5 at 37 °C in vitro. LA and DHLA dose-dependently inhibited fAβ formation from amyloid β-protein, as well as their extension. Moreover, they destabilized preformed fAβs. LA and DHLA could be key molecules for the development of therapeutics for AD.
© 2006 Elsevier Inc. All rights reserved.

Keywords: Alzheimer's disease; α-Lipoic acid; β-Amyloid fibrils; Thioflavin T; Electron microscopy

Inibizione formazione di beta amiloide

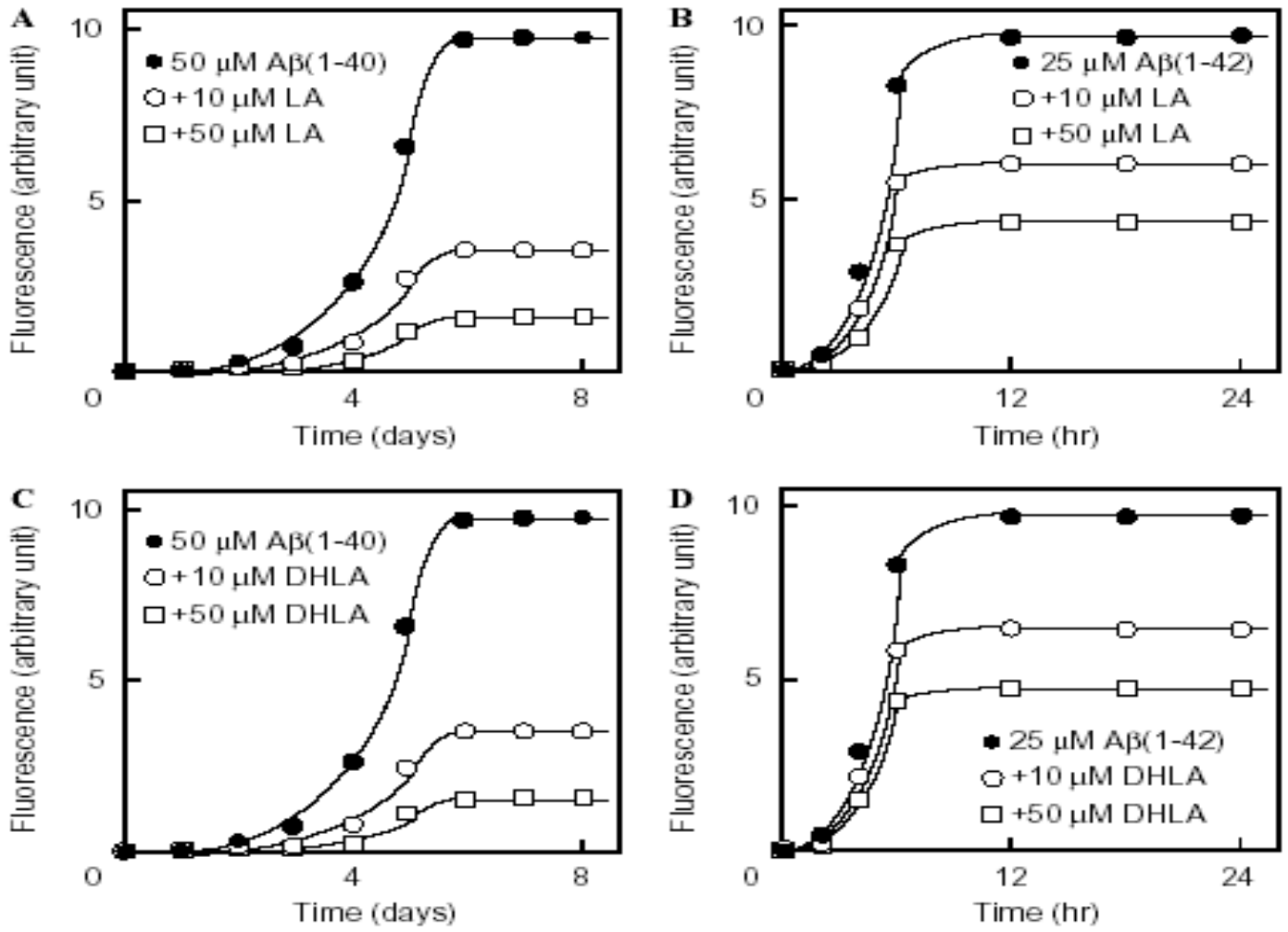


Fig. 2. Effects of LA (A,B) and DHLA (C,D) on the kinetics of formation of fAβ(1–40) (A,C) and fAβ(1–42) (B,D) from fresh Aβ(1–40) and Aβ(1–42), respectively. The reaction mixtures containing 50 μM Aβ(1–40) (A,C) or 25 μM Aβ(1–42) (B,D), 50 mM phosphate buffer, pH 7.5, 100 mM NaCl, and 0 (●), 10 (○), or 50 μM (□) of LA (A,B) or DHLA (C,D) were incubated at 37 °C for the indicated times. Each figure shows a representative pattern of three independent experiments.

Destabilizzazione di beta amiloide preformata

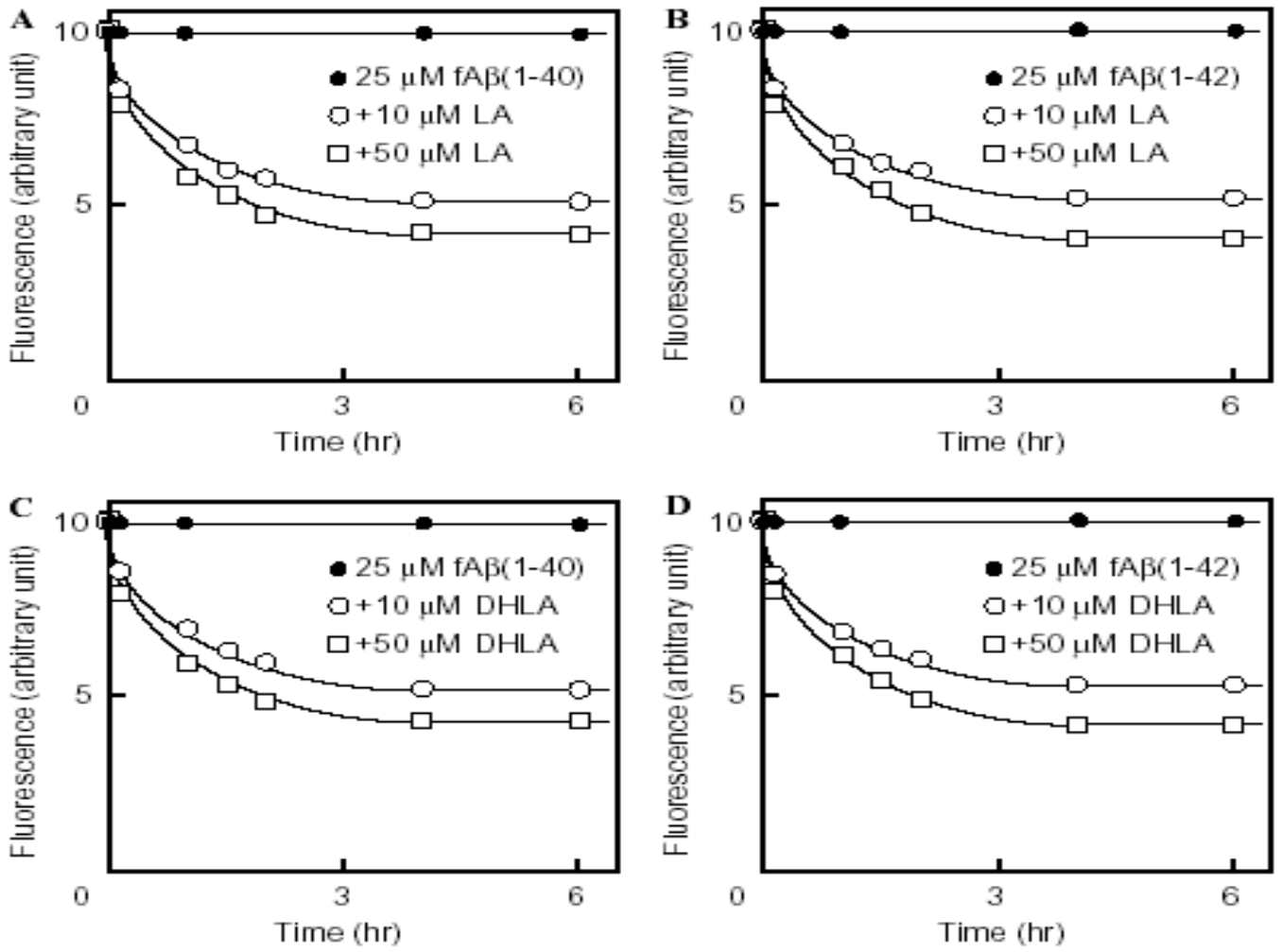


Fig. 4. Effects of LA (A,B) and DHLA (C,D) on the kinetics of destabilization of fAβ(1–40) (A,C) and fAβ(1–42) (B,D). The reaction mixtures containing 25 μM fAβ(1–40) (A,C) or fAβ(1–42) (B,D), 50 mM phosphate buffer, pH 7.5, 100 mM NaCl, and 0 (●), 10 (○), or 50 μM (□) of LA (A,B) or DHLA (C,D) were incubated at 37 °C for the indicated times. Each figure shows a representative pattern of three independent experiments.

RESVERATROLO

- Alla luce di quanto sopra, il resveratrolo può essere considerato come **un epidrug dietetico (letteralmente: "*farmaco epigenetico*")** .
- Il resveratrolo **promuove anche l'attivazione delle sirtuine**, in sinergia con la melatonina.
- Il suo meccanismo d'azione epigenetico ne conferisce indicazione anche nel **trattamento delle malattie neuro-degenerative**. Infatti gli effetti **neuro-protettivi** (riduzione della tossicità da Abeta, destabilizzazione delle placche amiliodi, riduzione della produzione di mediatori infiammatori microgliali) **e neuro-trofici** (miglioramento delle performance cognitive in modelli animali) indotti dal resveratrolo sono stati oggetti di molteplici studi, sia in vitro che in in vivo, e lo rendono a sua volta un *epidrug dietetico* nei trattamenti coadiuvanti e di prevenzione di queste patologie [*Ahmed T et al.* ***Resveratrol and Alzheimer's Disease: Mechanistic Insights.*** *Mol Neurobiol. 2016 Mar 19].*
- Uno studio dimostra un aumento dose-dipendente (250-500 mg / d) del flusso sanguigno cerebrale nella corteccia prefrontale durante task cognitivi, ampliando l'**effetto del resveratrolo sull'emodinamica cerebrale** (*Kennedy DO, Wightman EL, Reay JL, Lietz G, Okello EJ, Wilde A, Haskell CF. Effects of resveratrol on cerebral blood flow variables and cognitive performance in humans: a double-blind, placebo-controlled, crossover investigation. Am J Clin Nutr 2010;91:1590–7*)

Table 2. Clinical trials on the effects of resveratrol on cognitive function.

Reference or ID (Location)	Study Design	Resveratrol Preparation and Dose [Other Medication]	Duration	Subjects *n* Age Disorder/Status	Purpose Outcome Measures	Main Results	Adverse Events	Status
Kennedy et al. [111] (Newcastle upon Tyne, UK)	R, DB, PC, CO	*Trans*-resveratrol from Biotivia Bioceuticals (Vienna, Austria) 250 mg or 500 mg	21 days	24 18–25 years Healthy 9 further subjects underwent bioavailability assessment	To investigate the ability to modulate mental function and increase cerebral blood flow	Cognitive function not affected. Increase in cerebral flow	Not assessed	Published
Wong et al. [112] (Adelaide, Australia) ACTRN12611000060943	R, DB, PC, CO	Resvida (resveratrol 75 mg/day)	12 weeks	28 45–70 years Obese but otherwise healthy	Effects of resveratrol on circulatory function and cognitive performance in	Increase of circulatory function. No effects on blood pressure, arterial compliance, and cognitive function	Resveratrol appears safe and well tolerated	Published
Witte et al. [113] (Berlin, Germany)	R, DB, PC,	Resveratrol 200 mg/day in a formula with quercetin	26 weeks	46 50–80 years Healthy overweight	To investigate the ability to enhance cognitive performance	Significant retention of memory, significant increase of hyppocampal FC, improvement of glucose metabolism	Not assessed	Published
Wightman et al. [114] (Newcastle upon Tyne, UK)	R, DB, PC, CO	*Trans*-resveratrol 250 mg/day or *trans*-resveratrol 250 mg/day with 20 mg piperine	21 days	19–34 years Healthy 6 healthy men underwent bioavailability assessment	To assess if piperine affects the efficacy and bioavailability of resveratrol	Piperine henances the effect of resveratrol on cerebral blood flow but not the cognitive performance and bioavailability	Not assessed	Published
Turner et al. [115] (Georgetown, USA) NCT01504854	R, DB, PC, MC Phase 2	Resveratrol 500 mg/day with dose excalation by 500 mg increments ending with 2 g/day	52 weeks	119 >49 years Mild-to-moderate AD	To assess safety and efficacy	Decrease of CSF and plasma $A\beta_{40}$ levels. No significant effects on cognitive score	Resveratrol appears safe and well tolerated	Published
Wong et al. [116] ACTRN12614000891628 (Newcastle, Australia)	R, DB, PC, CO Phase 2	Resvida 75 mg/day, 150 mg/day, 300 mg/day	4 weeks	36 40–80 years Type 2 diabetes mellitus	Improvement of cerebrovascular responsiveness	Increase of cerebrovascular responsiveness	None	Published
NCT00743743 [117] (Milwaukee, WI, USA)	R, DB, PC Phase 3	Longevinex brand resveratrol supplement (resveratrol 215 mg/day)	52 weeks	50 50–90 years Mild-to-moderate AD on standard therapy	Effects on cognitive and global functioning	-------	-------	Withdrawn prior to enrollment
NCT00678431 [118] (Bronx, NY, USA)	R, DB, PC Phase 3	Resveratrol with glucose and malate	12 months	27 50–90 years Mild-to-moderate AD	To assess the ability to slow the progression of AD	Not available	Not available	Completed in June 2011
NCT01126229 [119] (Gainesville, FL, USA)	R, DB, PC Phase 1	Resveratrol 300 mg/day or 1000 mg/day	12 weeks	32 ≥65 years old	longer-term safety (3 months) and efficacy on age-related health conditions	Not available	Resveratrol appears safe and well tolerated [120]	Completed in December 2012
NCT01794351 [121] (Newcastle upon Tyne, UK)	R, DB, PC, CO	*Trans*-resveratrol 500 mg in unique dose	14 days	50 18–35 years Healthy	To assess the potential cognitive enhancement	Not available	-------	Completed in December 2012
NCT01219244 [122] (Berlin, Germany)	R, DB, PC Phase 4	Resveratrol or omega-3 supplementation or caloric restriction	6 months	330 50–80 years MCI	Effects on brain functions	-------	-------	Recruiting
NCT01766180 [123] (Lutherville, MD, USA)	R, DB, PC	ResVida (resveratrol 150 mg/day) alone or associated with Fruitflow ª-II 150 mg/day	3 months	80 50–80 years Subjects with memory impairment	Efficacy in treating memory problems	-------	-------	Recruiting
NCT02621554 [124] (Leipzig, Germany)	R, DB, PC Phase 2/Phase 3	Resveratrol (dose not reported)	12 months	60 ≥50 years Healthy or with subjective memory complaints	Effects on memory and on brain structures and functions	-------	-------	Recruiting
NCT02502253 [125] (Baltimore, MD, USA)	R, DB Phase 1	Bioactive Dietary Polyphenol Preparation (BDPP) at low, moderate and high dose	4 months	48 55–85 years MCI	Safety and efficacy in treating mild cognitive impairment and prediabetes	-------	-------	Recruiting
ACTRN12611001288910 [126] (Hawthorn, Australia)	R, DB, PC, CO Phase 1/Phase 2	100mg of grape derived resveratrol in 100ml red wine	8 days (washout 7 days)	20 ≥65years Healthy	To assess the effect of resveratrol in red wine on cognitive function in older adults	-------	-------	Recruitment completed

RESVERATROLO

- Oltre al suo diretto effetto antiossidante, il resveratrolo **regola anche l'espressione genica degli enzimi pro-ossidanti e anti-ossidanti; SOD1 e GPX1** sono rafforzati dal resveratrolo in modo concentrazione-dipendente. Pertanto, la **soppressione dell'espressione dei geni pro-ossidativi** (come la NADPH ossidasi) e **l'induzione di enzimi antiossidanti** (come la SOD1 e la GPX1) risulta essere una componente importante dell'effetto protettivo antiossidante indotto dal resveratrolo.
- Inoltre, iperstimolando la **tetraiddrobiopterina-GTP-cicloiddrolasi,** aumenta l'espressione di una varietà di enzimi antiossidanti. Parte degli effetti dei geni che regolano del resveratrolo sono mediati **dall'attivazione del network delle sirtuine**.

Spanier G et al. ***Resveratrol reduces endothelial oxidative stress by modulating the gene expression of superoxide dismutase 1 (SOD1), glutathione peroxidase 1 (GPx1) and NADPH oxidase subunit (Nox4).*** *J Physiol Pharmacol. 2009 Oct;60 Suppl 4:111-6.*

Xia N et al. ***Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system.*** *Br J Pharmacol. 2016 Apr 5. doi: 10.1111/bph.13492.*

RESVERATROLO

Fondamentale il suo ruolo di **“modulatore dell’apoptosi cellulare”.** L’apoptosi cellulare promossa da questo stilbene può infatti risultare mediata da molteplici meccanismi: attivazione dei mitocondri e della cascata delle caspasi; upregulation degli inibitori delle chinasi ciclina-dipendenti, delle citochine apoptosi-inducenti e dei relativi recettori; downregulation di proteine di sopravvivenza cellulare, quali survivina, cFLIP, cIAPs XIAP, Bcl-2, Bcl-XL; inibizione della chinasi di sopravvivenza delle cellule (ad esempio, MAPKs, AKT/phosphoinositide 3-chinasi (PI3K), PKC, EGFR chinasi) e di fattori di sopravvivenza della trascrizione (fattore nucleare-kB, AP-1, HIF-1alfa, trasduttore di segnale e attivatore della trascrizione (STAT3), etc). L’induzione di una di queste vie da parte del resveratrolo porta alla morte cellulare (apoptosi).

Il resveratrolo **induce l'autofagia inibendo direttamente la via mTOR** grazie all’interazione con la tasca ATP-binding di mTOR (vale a dire che entra in diretta concorrenza con l’ATP). Induce inoltre la morte delle cellule tumorali anche grazie all’inibizione della via mTORC1. Occorre ricordare come il gene TOR e la proteina espressa mTOR siano modulati dai nutrienti e regolino la crescita, la proliferazione, la motilità e la sopravvivenza delle cellule, la sintesi proteica e la trascrizione, agendo come una specie di modulatori centralizzati di svariati segnali metabolici.

Shakibaei M et al. ***Resveratrol addiction: to die or not to die.*** *Mol Nutr Food Res. 2009 Jan;53(1):115-28.*

Park D et al. ***Resveratrol induces autophagy by directly inhibiting mTOR through ATP competition.*** *Sci Rep. 2016 Feb 23;6:21772.*

Taniguchi T et al. ***Resveratrol directly targets DDX5 resulting in suppression of the mTORC1 pathway in prostate cancer.*** *Cell Death Dis. 2016 May 5;7:e2211.*

POLYGONUM CUSPIDATUM & RESVERATROLO

- Il resveratrolo è quindi una molecola pleiotropica che estremamente promettente in ambito clinico. In sintesi le più importanti e scientificamente dimostrate azioni del resveratrolo (e dei suoi analoghi più di recente affacciatisi alla ribalta della scienza medica) nell'ambito della **medicina anti-aging preventiva, rigenerativa e potenziativa** possono così essere schematicamente sintetizzate:

Antiossidante

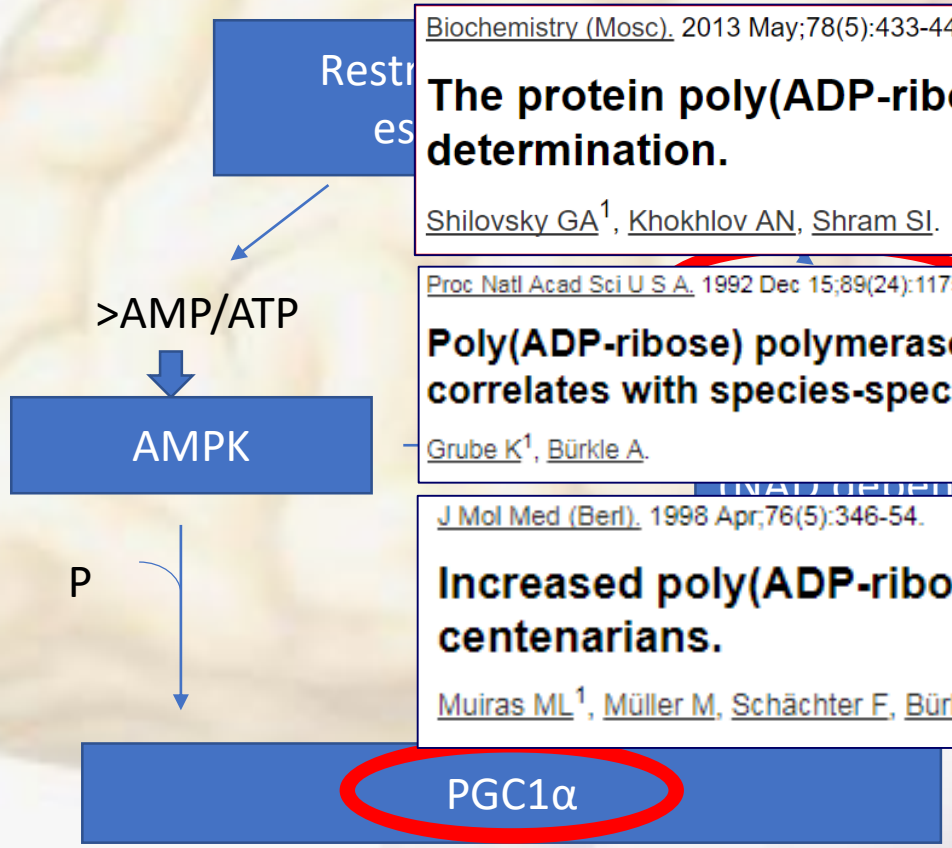
Anti-infiammatoria

Vasoprotettrice

Sirtuino-modulante

Anti neuro-degenerativa

2) Potenziamento della biogenesi mitocondriale (PGC-1α)



Biochemistry (Mosc). 2013 May;78(5):433-44. doi: 10.1134/S0006297913050015.

The protein poly(ADP-ribosyl)ation system: its role in genome stability and lifespan determination.

Shilovsky GA[1], Khokhlov AN, Shram SI.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1992 Dec 15;89(24):11759-63.

Poly(ADP-ribose) polymerase activity in mononuclear leukocytes of 13 mammalian species correlates with species-specific life span.

Grube K[1], Bürkle A.

J Mol Med (Berl). 1998 Apr;76(5):346-54.

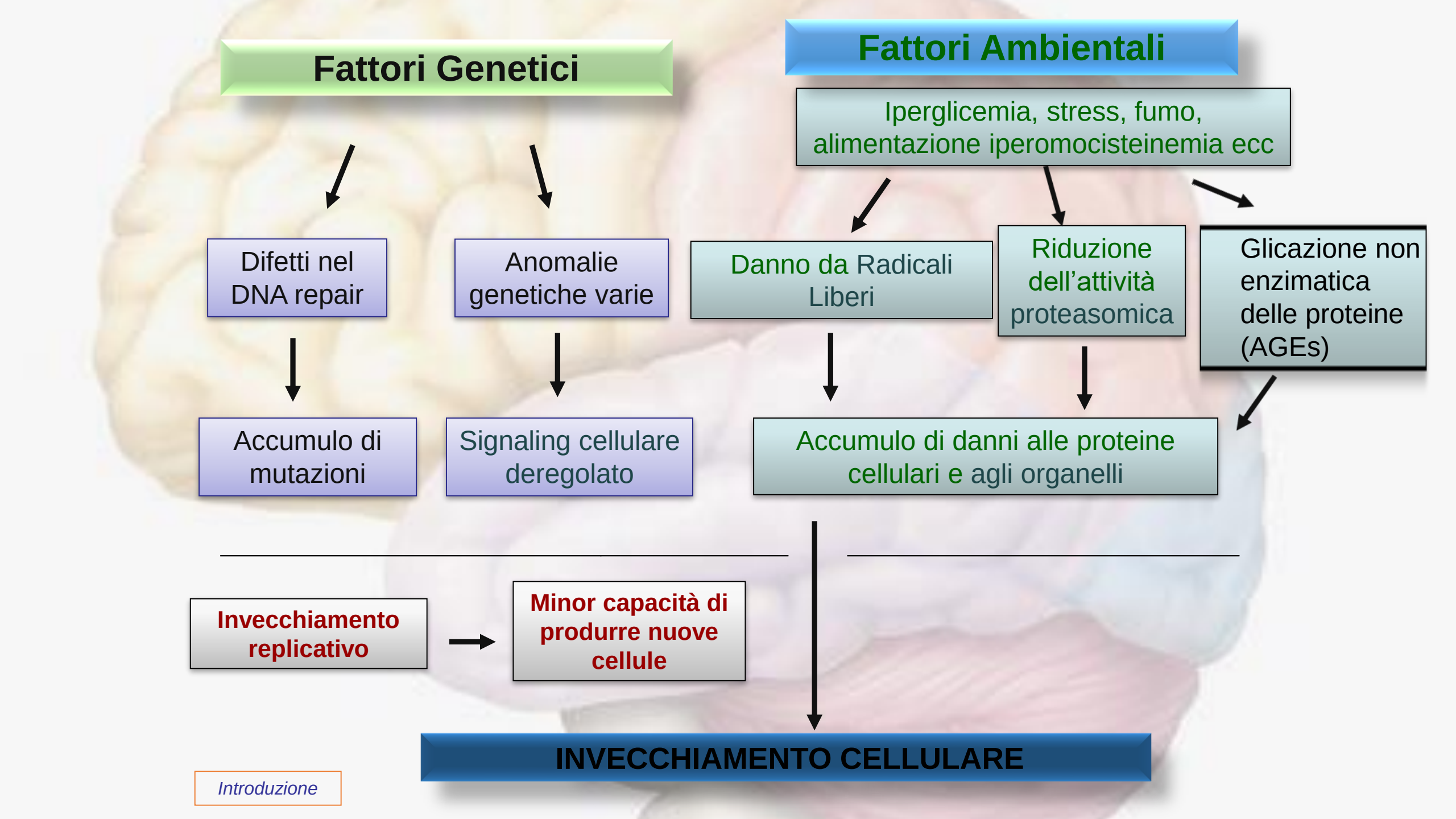
Increased poly(ADP-ribose) polymerase activity in lymphoblastoid cell lines from centenarians.

Muiras ML[1], Müller M, Schächter F, Bürkle A.

della mobilizzazione dei lipidi

Promozione della biogenesi mitocondriale, regolazione della dinamica, stimolazione della sintesi di enzimi e fattori coinvolti nel ciclo di Krebs, nella beta-ossidazione, nella respirazione mitocondriale e nella detossificazione da ROS

PGC-1α appresenta il **mediatore comune** attraverso cui stimoli esterni (disponibilità energetica, ritmi circadiani, calcio intracellulare, fluttuazioni ormonali, stress ossidativo, citochine ecc), comunicano con i mitocondri, **garantendo una risposta coordinata globale e strettamente tessuto-specifica**


Fattori Genetici
Fattori Ambientali
Iperglicemia, stress, fumo, alimentazione iperomocisteinemia ecc
Difetti nel DNA repair
Anomalie genetiche varie
Danno da Radicali Liberi
Riduzione dell'attività proteasomica
Glicazione non enzimatica delle proteine (AGEs)
Accumulo di mutazioni
Signaling cellulare deregolato
Accumulo di danni alle proteine cellulari e agli organelli
Invecchiamento replicativo
Minor capacità di produrre nuove cellule
INVECCHIAMENTO CELLULARE

Shared factors in dementia and cardio/ cerebrovascular disease?

Risk factors

- Cerebrovascular disorders
- Hypertension
- Hypercholesterolemia
- Obesity
- Diabetes mellitus
- **Homocysteine**
- **Smoking**
- **Depression/stress**
- Head trauma
- …….

Protective factors

- High education
- Physical activity
- Active lifestyle
- Moderate alcohol intake
- **Antioxidants**
- **Fish oils**
- Coffee
- Antihypertensives
- Statins
- NSAIDs?
- Estrogen?
- …….

PLoS One. 2014 Oct 13;9(10):e105311. doi: 10.1371/journal.pone.0105311. eCollection 2014.

Withanolide A prevents neurodegeneration by modulating hippocampal glutathione biosynthesis during hypoxia.

Baitharu I[1], Jain V[2], Deep SN[2], Shroff S[3], Sahu JK[4], Naik PK[5], Ilavazhagan G[6].

Author information

Abstract

Withania somnifera root extract has been used traditionally in ayurvedic system of medicine as a memory enhancer. Present study explores the ameliorative effect of withanolide A, a major component of withania root extract and its molecular mechanism against hypoxia induced memory impairment. Withanolide A was administered to male Sprague Dawley rats before a period of 21 days pre-exposure and during 07 days of exposure to a simulated altitude of 25,000 ft. Glutathione level and glutathione dependent free radicals scavenging enzyme system, ATP, NADPH level, γ-glutamylcysteinyl ligase (GCLC) activity and oxidative stress markers were assessed in the hippocampus. Expression of apoptotic marker caspase 3 in hippocampus was investigated by immunohistochemistry. Transcriptional alteration and expression of GCLC and Nuclear factor (erythroid-derived 2)-related factor 2 (Nrf2) were investigated by real time PCR and immunoblotting respectively. Exposure to hypobaric hypoxia decreased reduced glutathione (GSH) level and impaired reduced gluatathione dependent free radical scavenging system in hippocampus resulting in elevated oxidative stress. Supplementation of withanolide A during hypoxic exposure increased GSH level, augmented GSH dependent free radicals scavenging system and decreased the number of caspase and hoescht positive cells in hippocampus. While withanolide A reversed hypoxia mediated neurodegeneration, administration of buthionine sulfoximine along with withanolide A blunted its neuroprotective effects. Exogenous administration of corticosterone suppressed Nrf2 and GCLC expression whereas inhibition of corticosterone synthesis upregulated Nrf2 as well as GCLC. Thus present study infers that withanolide A reduces neurodegeneration by restoring hypoxia induced glutathione depletion in hippocampus. Further, Withanolide A increases glutathione biosynthesis in neuronal cells by upregulating GCLC level through Nrf2 pathway in a corticosterone dependenet manner.

WITHANIA SOMNIFERA

- La **Withania somnifera,** nota anche come **Ashwagandha**, viene largamente utilizzata nell'healthy-aging medicine per le più svariate patologie. I principi chimici attivi e utili sono soprattutto nelle sue radici; i più presenti sono da un lato dei lattoni non steroidei, chiamati **witanolidi**, dalle **proprietà** essenzialmente **anti-infiammatorie** e dall'altro alcuni alcaloidi, la ***witanina***, la ***witaninina*****,** la ***witasomnina*** (quest'ultima favorirebbe la regolarità del sonno), miste a tracce di *scopoletina e nicotina*. E' principalmente impiegato nell'ambito della **medicina ajurvedica** come **adattogeno e tonico** rigenerante sul piano psico-fisico, dalle **proprietà immuno-modulanti ed anti-infiammatorie.**
- Uno dei principali metaboliti derivati dalla Withania è il **Withaferin A (WA),** un composto bioattivo in grado di esercitare un ampio spettro di effetti di promozione della salute. RNA microarray analisi hanno dimostrato, dopo sua somministrazione, una **maggiore espressione del gene anti-ossidante eme-ossigenasi (HO-1)**. La regolazione trascrizionale di questo gene è fortemente dipendente dal **fattore di trascrizione NF-E2-correlato fattore 2 (Nrf2),** che rileva cambiamenti chimici nella cellula e che coordina le risposte trascrizionali per mantenere l'omeostasi chimica attraverso l'espressione di geni antiossidanti, citoprotettivi e della fase II di detossificazione. WA induce la concentrazione-dipendente HO-1 nelle cellule endoteliali attraverso un meccanismo di up-regolazione e una maggiore traslocazione nucleare di Nrf2.
- E' **controindicata in gravidanza** ed il **range posologico** varia **dai 400 ai 1200 mg** al giorno, divisi in due o tre somministrazioni.

- Ha **ampiamente dimostrato efficacia neuroprotettiva** principalmente **in modelli in vitro e modelli animali di decadimento cognitivo e Parkinson indotto da eccitossine**, ma al momento non è mai stato testato in trial clinici.

References

- *Vetvicka V et al. Immune enhancing effects of WB365, a novel combination of Ashwagandha (Withania somnifera) and Maitake (Grifola frondosa) extracts. N Am J Med Sci. 2011 Jul;3(7):320-4.*
- *Kuboyama T et al. Effects of Ashwagandha (roots of Withania somnifera) on neurodegenerative diseases. Biol Pharm Bull. 2014;37(6):892-7.*
- *Heyninck K et al. Withaferin A induces heme oxygenase (HO-1) expression in endothelial cells via activation of the Keap1/Nrf2 pathway. Biochem Pharmacol. 2016 Jun 1;109:48-61.*
- *Kataria H, Wadhwa R, Kaul SC, Kaur GWater extract from the leaves of Withania somnifera protect RA differentiated C6 and IMR-32 cells against glutamate-induced excitotoxicity. PLoS One. 2012;7(5):e37080.*
- *De Rose F, Marotta R, Poddighe S, Talani G, Catelani T, Setzu MD, Solla P, Marrosu F, Sanna E, Kasture S, Acquas E, Liscia A. Functional and Morphological Correlates in the Drosophila LRRK2 loss-of-function Model of Parkinson's Disease: Drug Effects of Withania somnifera (Dunal) Administration. PLoS One. 2016 Jan 4;11(1):e0146140.*
- *Prakash J, Yadav SK, Chouhan S, Singh SP.Neuroprotective role of Withania somnifera root extract in maneb-paraquat induced mouse model of parkinsonism. Neurochem Res. 2013 May;38(5):972-80.*
- *Ahmed ME, Javed H, Khan MM, Vaibhav K, Ahmad A, Khan A, Tabassum R, Islam F, Safhi MM, Islam F.Attenuation of oxidative damage-associated cognitive decline by Withania somnifera in rat model of streptozotocin-induced cognitive impairment. Protoplasma. 2013 Oct;250(5):1067-78.*
- *Kataria H, Wadhwa R, Kaul SC, Kaur G. Water extract from the leaves of Withania somnifera protect RA differentiated C6 and IMR-32 cells against glutamate-induced excitotoxicity. PLoS One. 2012;7(5):e37080.*

PLoS One. 2014 Oct 13;9(10):e105311. doi: 10.1371/journal.pone.0105311. eCollection 2014.

Withanolide A prevents neurodegeneration by modulating hippocampal glutathione biosynthesis during hypoxia.

Baitharu I[1], Jain V[2], Deep SN[2], Shroff S[3], Sahu JK[4], Naik PK[5], Ilavazhagan G[6].

Author information

Abstract

Withania somnifera root extract has been used traditionally in ayurvedic system of medicine as a memory enhancer. Present study explores the ameliorative effect of withanolide A, a major component of withania root extract and its molecular mechanism against hypoxia induced memory impairment. Withanolide A was administered to male Sprague Dawley rats before a period of 21 days pre-exposure and during 07 days of exposure to a simulated altitude of 25,000 ft. Glutathione level and glutathione dependent free radicals scavenging enzyme system, ATP, NADPH level, γ-glutamylcysteinyl ligase (GCLC) activity and oxidative stress markers were assessed in the hippocampus. Expression of apoptotic marker caspase 3 in hippocampus was investigated by immunohistochemistry. Transcriptional alteration and expression of GCLC and Nuclear factor (erythroid-derived 2)-related factor 2 (Nrf2) were investigated by real time PCR and immunoblotting respectively. Exposure to hypobaric hypoxia decreased reduced glutathione (GSH) level and impaired reduced gluatathione dependent free radical scavenging system in hippocampus resulting in elevated oxidative stress. Supplementation of withanolide A during hypoxic exposure increased GSH level, augmented GSH dependent free radicals scavenging system and decreased the number of caspase and hoescht positive cells in hippocampus. While withanolide A reversed hypoxia mediated neurodegeneration, administration of buthionine sulfoximine along with withanolide A blunted its neuroprotective effects. Exogenous administration of corticosterone suppressed Nrf2 and GCLC expression whereas inhibition of corticosterone synthesis upregulated Nrf2 as well as GCLC. Thus present study infers that withanolide A reduces neurodegeneration by restoring hypoxia induced glutathione depletion in hippocampus. Further, Withanolide A increases glutathione biosynthesis in neuronal cells by upregulating GCLC level through Nrf2 pathway in a corticosterone dependenet manner.

CURCUMA LONGA

- **La curcumina, composto polifenolico**, è un agente **anti-infiammatorio, anti-ossidante e anti-lipidemico** ed è stato recentemente dimostrata la sua capacità di modulare diverse patologie tramite meccanismi di **modulazione e regolazione epigenetica**. Molti studi recenti hanno dimostrato un suo ruolo in qualità di "inattivatore epigenetico" di geni chiave che regolano patologie umane, come le malattie neuro-degenerative, l'inflammaging, il cancro.

- Nell'insieme i meccanismi d'azione epigenetici della curcuma includono:

- **inibizione della DNA metiltransferasi (DNMTs), agente ipometilante**;

- modificazioni degli istoni tramite **regolazione sia della istone acetiltransferasi (HATs) che della istone deacetilasi (HDACs);**

- **modulazione di micro RNA** (miR-15a, miR-16, miR-21, miR-22, miR-26, miR-101, miR-146, miR-200, miR-203, and let-7) .

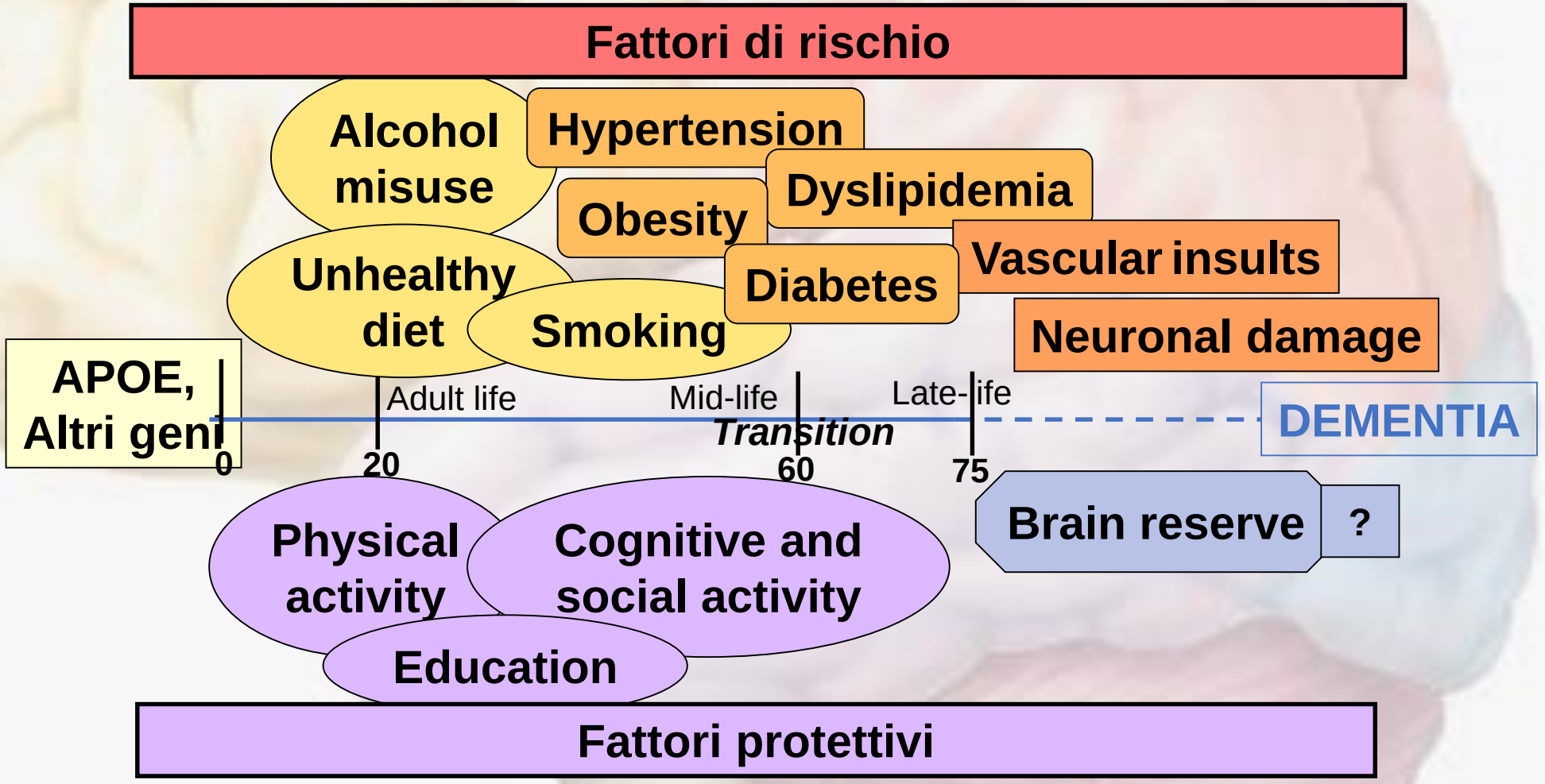
- **Attivazione di fattori di trascrizione**, di chemochine, di citochine, **di geni oncosoppressori** .

Studi preclinici

- Uno studio su cellule neuronali ha dimostrato che la curcumina (25 mmol/l) **mantiene il potenziale redox e la funzionalità mitocondriale dopo trattamento con HNE** (Raza et al., 2008). Un altro studio su un modello di ratto con iperomocisteinemia ha dimostrato che la curcumina (5, 15 o 45mg/kg) **riduce in modo significativo i livelli di anione superossido e di MDA** determinando un **miglioramento di apprendimento e memoria** (Ataie et al., 2010).
- Un altro studio in vivo in un modello di disfunzione mitocondriale mostra che la curcumina è in grado di **incrementare memoria ed attività dei complessi ETC riducendo i ROS** (Kumar et al., 2011).

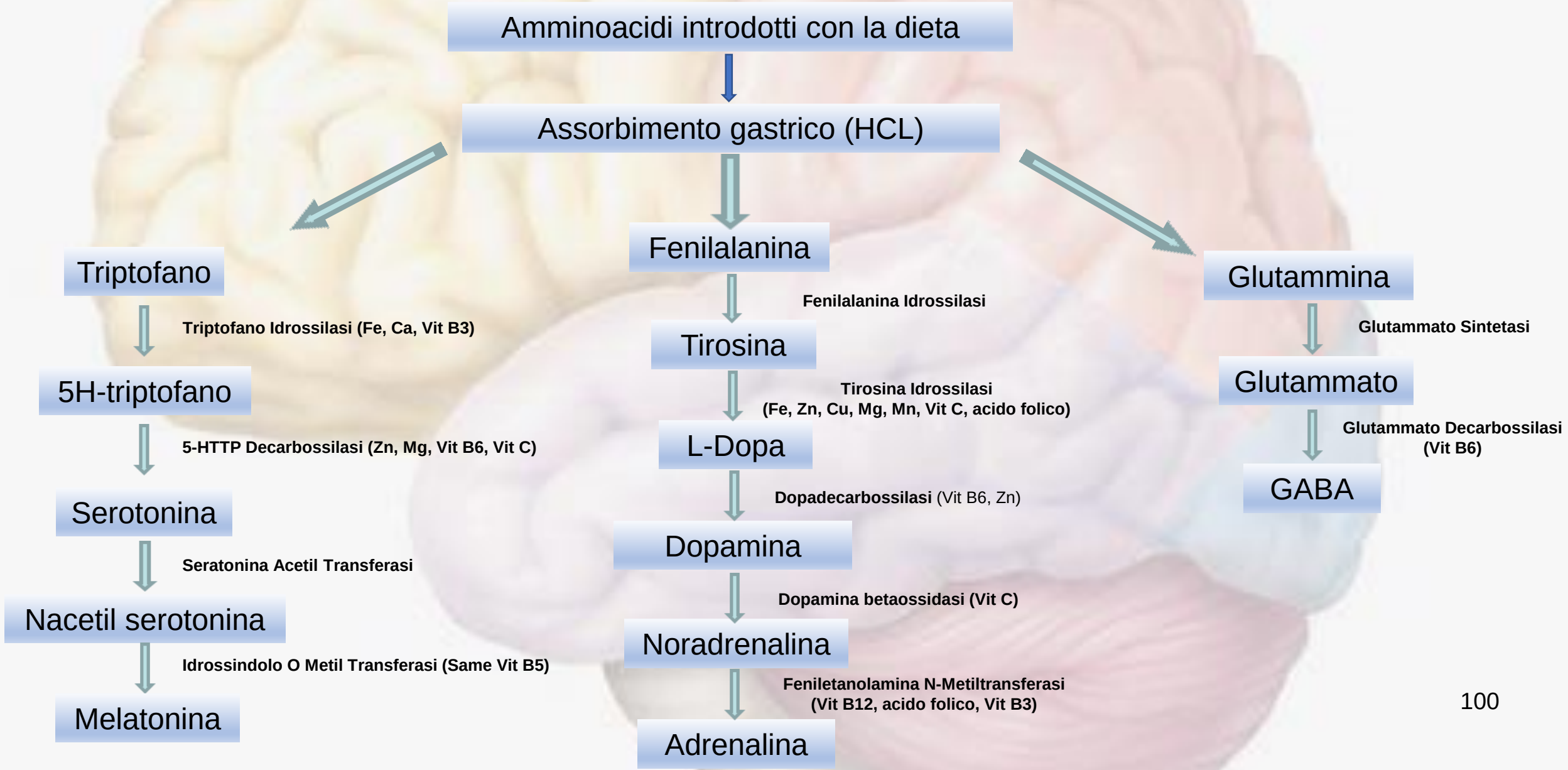
- *Raza,H.,John,A.,Brown,E.M.,Benedict,S.,andKambal,A.(2008).Alterations in mitochondrialrespiratoryfunctions,redoxmetabolismandapoptosisby oxidant4-hydroxynonenalandantioxidantscurcuminandmelatoninin PC12 cells. Toxicol.Appl.Pharmacol. 226, 161–168.doi:10.1016/j.taap.2007.09.002*
- *Ataie,A.,Sabetkasaei,M.,Haghparast,A.,Moghaddam,A.H.,andKazeminejad, B.(2010).Neuroprotectiveeffectsofthepolyphenolicantioxidantagent, Curcumin,againsthomocysteine-inducedcognitiveimpairmentand oxidativestressintherat. Pharmacol.Biochem.Behav. 96, 378–385.doi: 10.1016/j.pbb.2010.06.009*
- *Kumar,A.,Prakash,A.,andDogra,S.(2011).Protectiveeffectofcurcumin (Curcumalonga) against □-galactose-inducedsenescenceinmice. J.Asian.Nat. Prod.Res. 13, 42–55.doi:10.1080/10286020.2010.544253*

Importanza di un approccio multifattoriale



Mangialasche, Kivipelto et al., 2012

Macro e micronutrienti sono necessari per la sintesi dei neurotrasmettitori



Dementia prevention: pharmacological and non-pharmacological RCT's

- **Antihypertensive drugs**
- **Statins**
- **Hormone replacement therapy**
- **NSAIDs**
- **Nutraceuticals (folate, vitamin B12, vitamin E, vitamin C, ginkgo biloba)**

- **Physical activity**
- **Cognitive training**

Mangialasche, Kivipelto et al., 2012

Study design Duration Population (n, mean age/age range)	Dietary intake measures	Measures of cognitive decline	Outcome
Longitudinal study 18 mths "early stage" AD (36, ≥65 yrs) cognitively intact (58, >65 yrs)	Food records 24-hr diet recalls	MMSE score or Reisber Global Deterioration Scale	Nutrient intakes significantly lower in patients with early stage AD included omega-3 fatty acids and omega-6 fatty acids
Longitudinal study 3.9 yrs cognitively intact (2148, ≥65 yrs)	FFQ	Neuropsychological battery and evidence o cognitive deficit	Dietary pattern exhibiting a lower risk on AD incidence included higher intake of nuts and fish
Longitudinal study 21 yrs healthy participants (1449, 65–79 yrs)	FFQ	DSMMD, 4th edition	Polyunsaturated fats associated with decreased rates of dementia and AD. Saturated fats associated with an increase in rates of dementia and AD
Case-cohort study (266, 65–100 yrs) 42 with dementia 30 with possible/ probable AD	FFQ	MMSE, Trail making test–part B, HVRT, CF BSRT	Reduction in odds of developing AD in those with the highest tertile of dietary DHA. Fish intake associated with lower odds of developing AD, but did not reach statistical significance
Prospective cohort 4 yrs nondemented (980, >65 yrs)	FFQ	DSMMD, 4th Edition	Consumption of up to three servings of wine daily was associated with a lower risk of AD in elderly
Longitudinal study 4 yrs nondemented (2258, 77 yrs)	FFQ	DSMMD, Revised 3rd Edition	Higher adherence to the MD was associated with lower risk for AD
Systematic review 6 studies various (16995, various)	FFQ	Various	Higher adherence to the MD associated with a lower risk of dementia or AD than subjects in the lowest tertile of adherence
Meta-analysis 3 studies various (133626, various)	Various	Various	Adherence to MD led to a 13% lower incidence of neurodegenerative diseases such as AD
Dietary intervention 4 wks healthy participants (20, 69 yrs) aMCI (29, 68 yrs)	Daily food diary	Immediate and delayed memory test, executive function test, motor speed test	Diet low in saturated fat and GI decreased markers associated with risk of AD compared to the high fat and GI intervention
Dietary intervention single meal healthy males (20, 23 yrs)	Single meal delivered	Not measured	High fat meal caused a decrease in circulating brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

J Alzheimers Dis. 2017;59(3):815-849. doi: 10.3233/JAD-170248.

Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review.

Solfrizzi V[1], Custodero C[1], Lozupone M[2], Imbimbo BP[3], Valiani V[1], Agosti P[1], Schilardi A[1], D'Introno A[1], La Montagna M[4], Calvani M[2], Guerra V[5], Sardone R[5], Abbrescia DI[5], Bellomo A[4], Greco A[6], Daniele A[7], Seripa D[6], Logroscino G[2,8], Sabbá C[1], Panza F[2,6,8].

Author information

Abstract

In the last decade, the association between diet and cognitive function or dementia has been largely investigated. In the present article, we systematically reviewed observational studies published in the last three years (2014-2016) on the relationship among dietary factors and late-life cognitive disorders at different levels of investigation (i.e., dietary patterns, foods and food-groups, and dietary micro- and macronutrients), and possible underlying mechanisms of the proposed associations. From the reviewed evidence, the National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for Alzheimer's disease (AD) and cognitive decline due to AD pathology introduced some evidence suggesting a direct relation between diet and changes in the brain structure and activity. There was also accumulating evidence that combinations of foods and nutrients into certain patterns may act synergistically to provide stronger health effects than those conferred by their individual dietary components. In particular, higher adherence to a Mediterranean-type diet was associated with decreased cognitive decline. Moreover, also other emerging healthy dietary patterns such as the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) and the Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) diets were associated with slower rates of cognitive decline and significant reduction of AD rate. Furthermore, some foods or food groups traditionally considered harmful such as eggs and red meat have been partially rehabilitated, while there is still a negative correlation of cognitive functions with saturated fatty acids and a protective effect against cognitive decline of elevated fish consumption, high intake of monounsaturated fatty acids and polyunsaturated fatty acids (PUFA), particularly n-3 PUFA.

Eur J Epidemiol. 2018 Feb;33(2):223-234. doi: 10.1007/s10654-017-0330-3. Epub 2017 Nov 17.

Adherence to Mediterranean diet and subjective cognitive function in men.

Bhushan A[1,2], Fondell E[3], Ascherio A[4,3], Yuan C[4,3], Grodstein F[5,4], Willett W[4,3].

Author information

Abstract

Benefits of a Mediterranean diet for cognition have been suggested, but epidemiologic studies have been relatively small and of limited duration. To prospectively assess the association between long-term adherence to a Mediterranean dietary pattern and self-reported subjective cognitive function (SCF). Prospective observational study. The Health Professionals' Follow-up Study, a prospective cohort of 51,529 men, 40-75 years of age when enrolled in 1986, of whom 27,842 were included in the primary analysis. Mediterranean diet (MD) score, computed from the mean of five food frequency questionnaires, assessed every 4 years from 1986 to 2002. Self-reported SCF assessed by a 6-item questionnaire in 2008 and 2012, and validated by association with genetic variants in apolipoprotein-4. Using the average of 2008 and 2012 SCF scores, 38.0% of men were considered to have moderate memory scores and 7.3% were considered to have poor scores. In a multivariate model, compared with men having a MD score in the lowest quintile, those in the highest quintile had a 36% lower odds of a poor SCF score (odds ratio 0.64, 95% CI 0.55-0.75; P, trend < 0.001) and a 24% lower odds of a moderate SCF score (OR 0.76, 95% CI 0.70-0.83; P, trend < 0.001). Both remote and more recent diet contributed to this relation. Associations were only slightly weaker using baseline dietary data and a lag of 22 years. Long-term adherence to the Mediterranean diet pattern was strongly related to lower subjective cognitive function. These findings provide further evidence that a healthy dietary pattern may prevent or delay cognitive decline.

PLoS One. 2017 Aug 1;12(8):e0182048. doi: 10.1371/journal.pone.0182048. eCollection 2017.

Mediterranean diet and cognitive health: Initial results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Ageing and Diet.

Anastasiou CA[1,2], Yannakoulia M[1], Kosmidis MH[3], Dardiotis E[4], Hadjigeorgiou GM[4], Sakka P[5], Arampatzi X[3], Bougea A[6], Labropoulos I[7], Scarmeas N[2,8].

RESULTS: Among 1,865 individuals (mean age 73±6 years, 41% male), 90 were diagnosed with dementia and 223 with mild cognitive impairment. Each unit increase in the Mediterranean dietary score (MedDietScore) was associated with a 10% decrease in the odds for dementia. Adherence to the MeDi was also associated with better performance in memory, language, visuospatial perception and the composite cognitive score; the associations were strongest for memory. Fish consumption was negatively associated with dementia and cognitive performance positively associated with non-refined cereal consumption.

CONCLUSIONS: Our results suggest that adherence to the MeDi is associated with better cognitive performance and lower dementia rates in Greek elders. Thus, the MeDi in its a priori constructed prototype form may have cognitive benefits in traditional Mediterranean populations.

Alzheimers Dement. 2015 Sep;11(9):1007-14. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009. Epub 2015 Feb 11.

MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease.

Morris MC[1], Tangney CC[2], Wang Y[3], Sacks FM[4], Bennett DA[5], Aggarwal NT[5].

Author information

Abstract

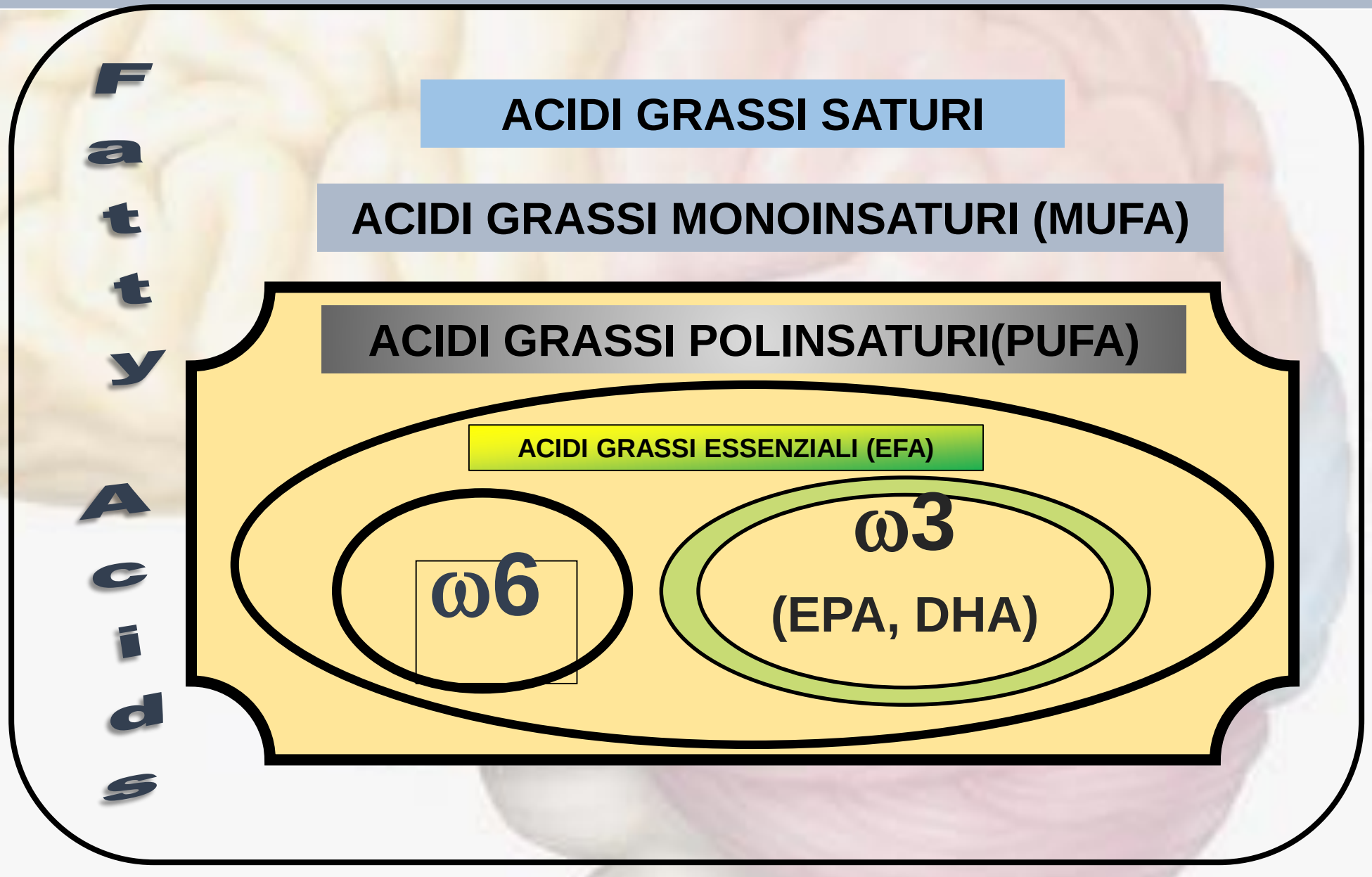
INTRODUCTION: In a previous study, higher concordance to the MIND diet, a hybrid Mediterranean-Dietary Approaches to Stop Hypertension diet, was associated with slower cognitive decline. In this study we related these three dietary patterns to incident Alzheimer's disease (AD).

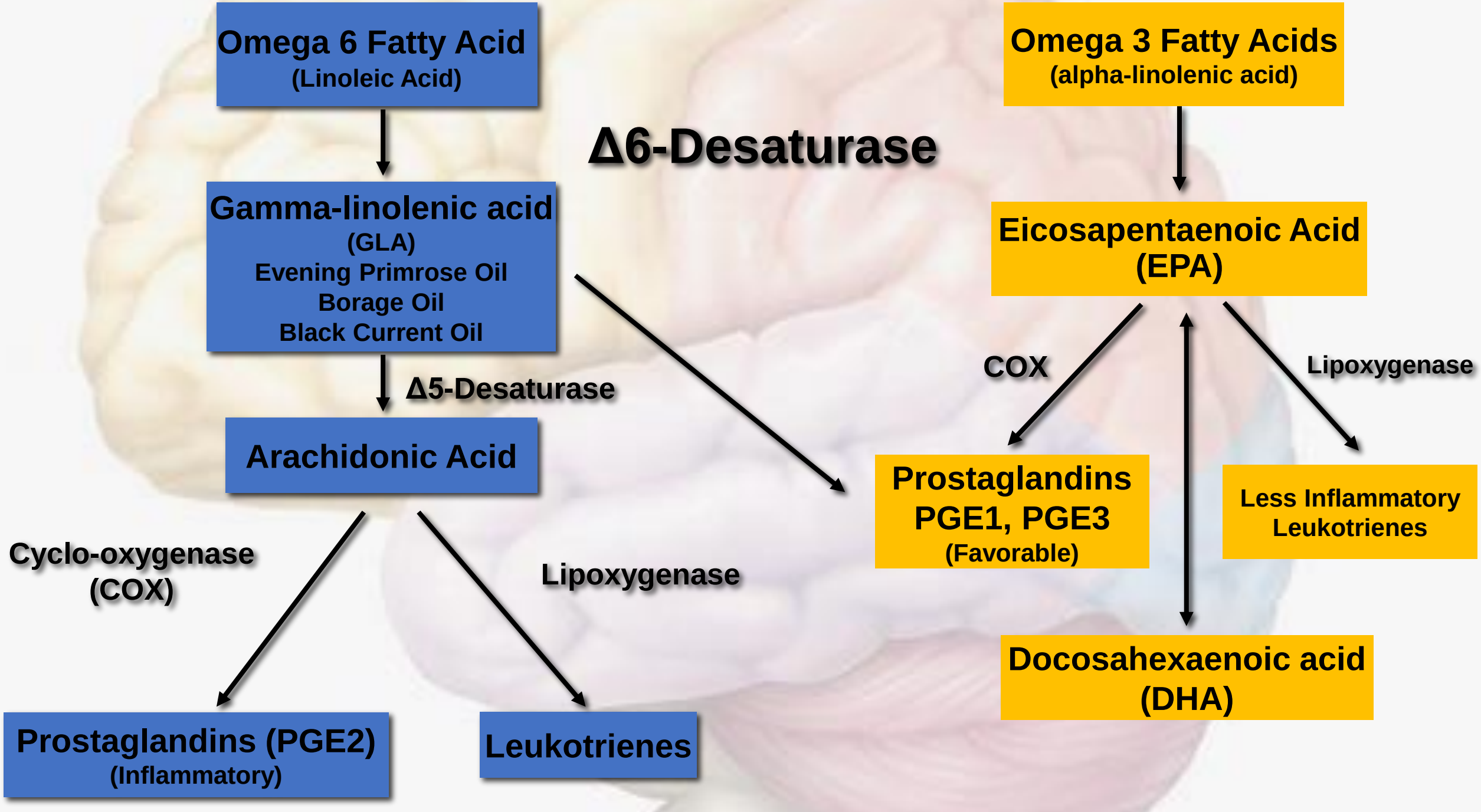
METHODS: We investigated the diet-AD relations in a prospective study of 923 participants, ages 58 to 98 years, followed on average 4.5 years. Diet was assessed by a semiquantitative food frequency questionnaire.

RESULTS: In adjusted proportional hazards models, the second (hazards ratio or HR = 0.65, 95% confidence interval or CI 0.44, 0.98) and highest tertiles (HR = 0.47, 95% CI 0.26, 0.76) of MIND diet scores had lower rates of AD versus tertile 1, whereas only the third tertiles of the DASH (HR = 0.61, 95% CI 0.38, 0.97) and Mediterranean (HR = 0.46, 95% CI 0.26, 0.79) diets were associated with lower AD rates.

DISCUSSION: High adherence to all three diets may reduce AD risk. Moderate adherence to the MIND diet may also decrease AD risk.

SCHEMA CLASSIFICATIVO DEGLI ACIDI GRASSI




Omega 6 Fatty Acid
(Linoleic Acid)
Omega 3 Fatty Acids
(alpha-linolenic acid)
Δ6-Desaturase
Gamma-linolenic acid
(GLA)
Evening Primrose Oil
Borage Oil
Black Current Oil
Eicosapentaenoic Acid
(EPA)
Δ5-Desaturase
COX
Lipoxygenase
Arachidonic Acid
Prostaglandins
PGE1, PGE3
(Favorable)
Less Inflammatory
Leukotrienes
Cyclo-oxygenase
(COX)
Lipoxygenase
Docosahexaenoic acid
(DHA)
Prostaglandins (PGE2)
(Inflammatory)
Leukotrienes

Omega 3 e neurogenesi adulta

- Il processo di neurogenesi adulta consiste nella la proliferazione delle cellule progenitrici neurali residenti in due aree privilegiate del cervello adulto: **la zona subgranulare (SGZ)** nel giro dentato dell'ippocampo e la **zona subventricolare (SVZ)** dei ventricoli laterali e la loro successiva differenziazione, la migrazione e l'integrazione funzionale nel circuito preesistente. Questi neuroni diventano fisiologicamente maturi e funzionalmente integrati nel circuito.
- Un'adeguata modulazione della neurogenesi adulta potrebbe contribuire al rallentamento della progressione di numerose malattie neurodegenerative.
- Fattori di crescita, citochine, neurotrasmettitori ed ormoni sono i principali fattori estrinseci che svolgono un ruolo importante nel regolare AHN. Inoltre, l'AHN è anche soggetta a **regolazione epigenetica**, intrinseca che coinvolge la metilazione del DNA, l'acetilazione degli istoni ed RNA non codificanti.
- Stress cronici, **deprivazione di sonno e depressione riducono la neurogenesi adult**a, mentre alcune **classi di antidepressivi e l'esecizio fisico sono in grado di stimolarla**.
- Roditori alimentati con dieta carente di grassi Omega-3 hanno mostrato prestazioni ridotte in compiti di memoria spaziale. **Ratti anziani trattati con DHA presentano un maggiore potenziamento a lungo termine ed espressione di proteine sinaptiche così come una maggiore densità delle spine dendritiche e di neurogenesi nell'ippocampo.**

Nutrition, adult hippocampal neurogenesis and mental health. Zainuddin MS, Thuret S. Br Med Bull. 2012 Sep;103(1):89-114. doi: 10.1093/bmb/lds021. Review.

Altri modulatori della neurogenesi adulta

- Un'altra famiglia ben studiata di sostanze nutritive sono i **polifenoli**. Tra di loro si annoverano i flavonoidi, che sono abbondanti in alimenti come il cacao e mirtilli. I flavonoidi hanno dimostrato di incrementare la AHN in ratti, probabilmente attraverso l'attivazione del fattore di trascrizione CREB e la produzione di BDNF nell'ippocampo.

- Anche altri polifenoli alimentari come **curcumina e resveratrolo** sono in grado di regolare l'AHN. Recentemente, la curcumina è stata associata con un aumento AHN negli studi epidemiologici e ratti alimentati con curry hanno riportato una migliore performance cognitiva in fase di invecchiamento.

- Il resveratrolo, un altro polifenolo non flavonoide abbondante in vino rosso, noci e frutti di bosco, migliora l'atrofia dell'ippocampo e la funzione cognitiva in topi sottoposti a stress cronico potenziando l'AHN, **incrementando il BDNF-mRNA nell'ippocampo ed aumentando il fattore-1 di crescita insulino-simile ippocampale (IGF-1)**. Un altro studio su roditori ha rivelato che il resveratrolo aumenta significativamente i livelli di serotonina e noradrenalina **inibendo in maniera dose-dipendente la monoamino-ossidasi** A, a dimostrazione di **un'attività antidepressivo-simile**.

Altri modulatori della neurogenesi adulta

- E 'stato dimostrato nei roditori che una **riduzione dell'assunzione calorica del 30-40% aumenta l'AHN.** I meccanismi attraverso cui agisce dipenderebbero da un incremento della neurogenesi medicata da sirtuina 1 (SIRT1), fattori neurotrofici (BDNF e NT-3) e citochine (IFNgamma). Degno di nota un recente trial che indagava **prestazioni mnesiche** in soggetti anziani umani sani che ha dimostrato il **beneficio di una restrizione calorica del 30% per 3 mesi**, anche se i livelli sierici di BDNF erano invariati.
- Le **diete ad alto contenuto di grassi o zuccheri**, indipendentemente dall'assunzione di calorie, **compromettono l'AHN** nei ratti maschi. Gli autori ipotizzano che l'alta assunzione di grassi alimentari possa interrompere l'AHN attraverso un aumento dei livelli di corticosterone nel siero, e che i maschi siano più vulnerabili rispetto alle femmine. Inoltre, un altro studio ha riportato che la dieta ricca di grassi **influenza negativamente la proliferazione di cellule progenitrici neurali e l'AHN aumentando il livello di malondialdeide (MDA) e diminuendo il livello BDNF nell'ippocampo.**