

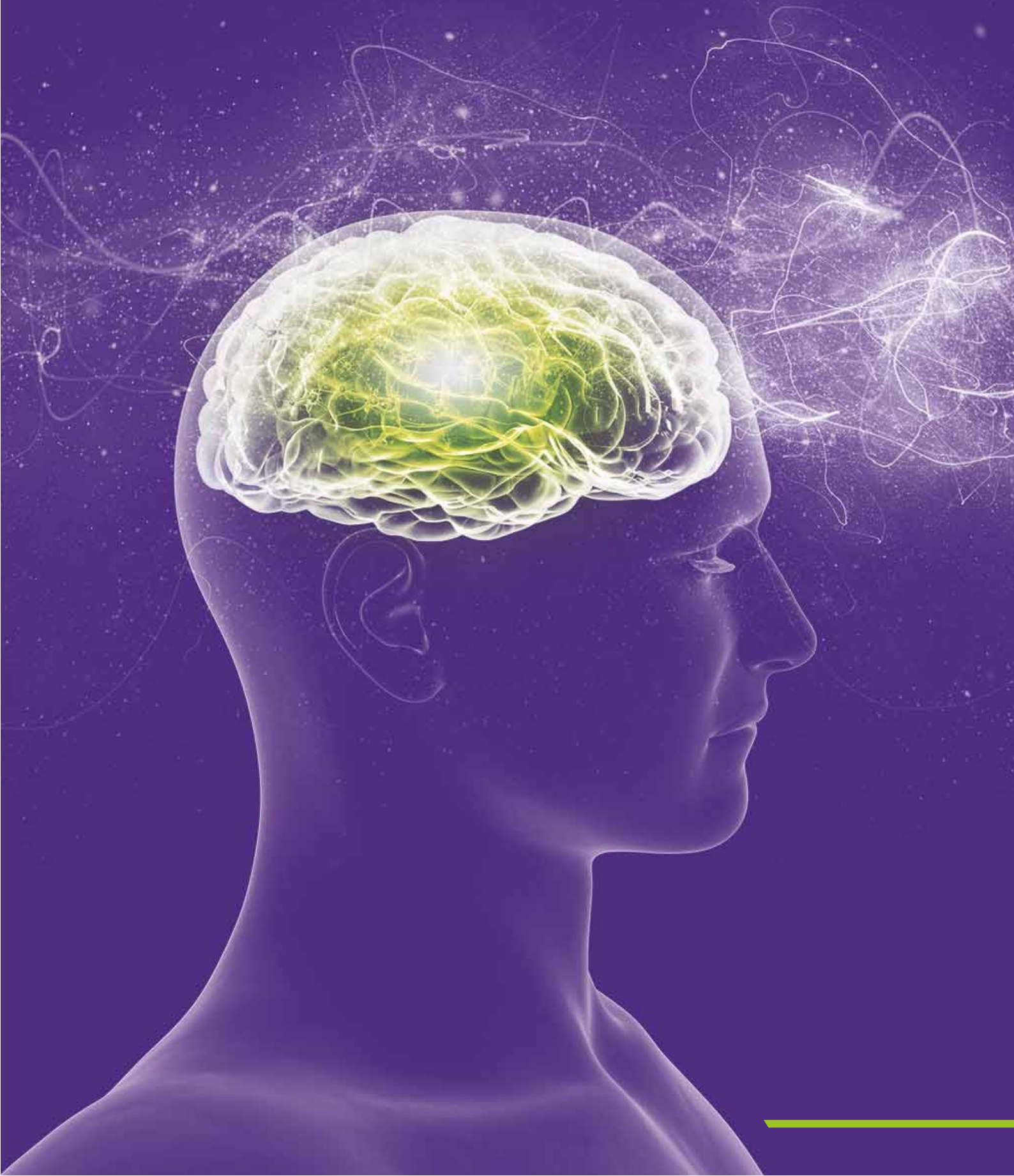
**NUTRICIA**  
**Souvenaid®**

# MANUALE SCIENTIFICO

A cura di M. Woodward, P. Francis, D. Wurtman, R. Blesa e B. McGuiness



**NUTRICIA**  
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION



# Prefazione

Negli ultimi 30 anni la ricerca scientifica ha fatto passi da gigante sviluppando farmaci efficaci in grado di eliminare patologie un tempo incurabili come quelle oncologiche e di ridurre la percentuale di mortalità in caso di malattie cardiovascolari.

Per l'Alzheimer, tuttavia, non è stata ancora trovata alcuna cura. Il cervello, secondo i ricercatori del settore, è complesso, più complesso del cuore, più complesso persino del cancro.

Da circa 10 anni si stanno studiando una serie di strategie per aiutare a rallentare la malattia, se non curarla, e per migliorare la vita delle persone - caregivers e pazienti. L'approccio analizzato si basa sul cambiamento dello stile di vita dei pazienti in vari aspetti della vita quotidiana: fare maggiore esercizio aerobico, prevenire e trattare l'ipertensione, l'obesità ed il diabete di tipo 2, allenare continuamente la memoria e seguire una dieta sana come quella mediterranea. In questo modo, è possibile avere degli effetti positivi sulle funzioni cognitive e quindi garantire ai pazienti una migliore qualità di vita.

Questo approccio multi-fattoriale ha portato anche all'idea di sviluppare un alimento a fini medici speciali (AFMS) per questa popolazione: Souvenaid. Souvenaid è stato progettato sulla base di numerosi risultati preclinici e clinici, che hanno evidenziato come i pazienti con malattia di Alzheimer abbiano carenze di elementi costitutivi essenziali e cofattori utilizzati per mantenere e costruire nuove sinapsi cerebrali, mentre queste strutture neuronali vengono distrutte dalla patologia sottostante.

Studi clinici hanno successivamente dimostrato che l'uso di Souvenaid può correggere queste carenze con conseguenti miglioramenti strutturali nel cervello. Inoltre, Souvenaid si è dimostrato utile per i pazienti con MCI e/o AD lieve e ha notevolmente influenzato non solo la loro vita quotidiana, ma anche quella dei loro caregivers!

Il manuale scientifico Souvenaid riassume in modo conciso tutte le informazioni e i dati disponibili su Souvenaid.

Il nostro obiettivo è quello di informare e aiutare a fare scelte corrette, basate sull'evidenza scientifica, per i pazienti con MCI o AD in fase prodromica.

Le auguro una buona lettura!

Philip Scheltens

# Contenuti

<b>Prefazione</b>	<b>3</b>
<b>1. Souvenaid nella pratica clinica - Michael Woodward</b>	<b>7</b>
1.1 Studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato i benefici clinicamente rilevanti di Souvenaid	8
1.2 Souvenaid va utilizzato sotto la supervisione medica	8
1.3 Souvenaid è adatto a un ampio spettro di pazienti con declino correlato all'età	9
1.4 Chi dovrebbe assumere Souvenaid?	9
1.5 In che modo i pazienti con AD precoce beneficeranno di Souvenaid?	11
1.6 Come devono essere valutati i pazienti che assumono Souvenaid?	12
1.7 Quali sono le condizioni che stabiliscono se Souvenaid deve essere continuato o interrotto?	15
1.8 Come deve essere usato Souvenaid nei pazienti idonei?	16
1.9 Case Study	16
1.10 Riepilogo	17
1.11 Bibliografia	18
<b>2. I cambiamenti sinaptici come bersaglio terapeutico nella demenza - Paul Francis</b>	<b>19</b>
2.1 Struttura e composizione della sinapsi	20
2.2 Mantenimento della funzione sinaptica	21
2.3 Il ruolo della sinapsi nell'apprendimento e nella memoria	23
2.4 Cambiamenti sinaptici nell'AD	23
2.5 Sinapsi per immagini: approcci futuri per monitorare l'efficacia di Souvenaid	24
2.6 L'effetto di Souvenaid su membrane e proteine cambia con l'invecchiamento e la demenza	24
2.7 Riepilogo	26
2.8 Bibliografia	27
<b>3. La storia e il meccanismo d'azione di Souvenaid – Dick Wurtman</b>	<b>29</b>
3.1 L'AD è caratterizzato da una netta perdita di sinapsi	30
3.2 La sinaptogenesi dipende dalla sintesi dei fosfolipidi a partire da tre precursori essenziali	31
3.3 La disponibilità di precursori modula i processi metabolici nel cervello	31
3.4 Una combinazione specifica di nutrienti può aumentare la sinaptogenesi e le funzioni sinaptiche	32
3.5 Souvenaid migliora la memoria nei pazienti con AD precoce	34
3.6 Riepilogo	35
3.7 Bibliografia	35
<b>4. I benefici clinici di Souvenaid nell'AD lieve - Rafael Blesa</b>	<b>37</b>
4.1 Souvenaid migliora la memoria e la cognizione nei pazienti con AD lieve	39
4.1.1 Dati da studi clinici controllati randomizzati	39
4.1.2 Dati di real-world	42
4.1.3 Analisi di dimensione dell'effetto	43
4.2 Souvenaid migliora la connettività di rete funzionale	43
4.3 Aumento dei livelli di nutrienti nel sangue e nel cervello	43

4.4	Souvenaid ha aumentato i livelli di PC-DHA nel sangue nei pazienti con AD precoce	44
4.5	Souvenaid ha aumentato i livelli di colina nel cervello nei pazienti con Alzheimer precoce	44
4.6	Souvenaid ha determinato un aumento dei marcatori cerebrali di sintesi dei fosfolipidi nei pazienti con AD precoce	45
4.7	Souvenaid è ben tollerato	45
4.8	Riepilogo	46
4.9	Bibliografia	47
<b>5.</b>	<b>Declino cognitivo lieve - Bernadette McGuinness</b>	<b>49</b>
<b>5.1</b>	<b>Medico</b>	<b>50</b>
5.1.1	Fattori cardiovascolari	50
5.1.2	Farmaci anticolinergici	51
5.1.3	Perdita dell'udito	51
5.1.4	Fattori neuropsicologici	51
<b>5.2</b>	<b>Psicosociale</b>	<b>51</b>
5.2.1	Depressione e ansia	51
5.2.2	Impegno sociale e stimolazione cognitiva	51
5.2.3	Formazione cognitiva	52
<b>5.3</b>	<b>Stile di vita</b>	<b>52</b>
5.3.1	Attività fisica	52
5.3.2	Alcol	52
5.3.3	Fumo	52
<b>5.4</b>	<b>Nutrizione</b>	<b>52</b>
5.4.1	Consigli nutrizionali	52
5.4.1	Interventi dietetici	52
<b>5.5</b>	<b>Riepilogo</b>	<b>54</b>
<b>5.6</b>	<b>Bibliografia</b>	<b>55</b>
<b>6.</b>	<b>Studi clinici di Souvenaid</b>	<b>57</b>
6.1	Background	58
6.2	Studi clinici iniziali	58
6.3	Lo studio LipiDiDiet	58
6.4	Meta-Analisi	61
6.5	Risultati di real-world	61
6.6	Conclusioni	62
6.7	Bibliografia	63
<b>7.</b>	<b>Conclusioni e prospettive per Souvenaid nella gestione del deterioramento cognitivo lieve</b>	<b>65</b>
7.1	Background	66
7.2	Chi può beneficiare del trattamento con Souvenaid?	66
7.3	Implicazioni per la pratica clinica e la ricerca	67
7.4	Conclusioni	67
7.5	Bibliografia	69



# 1

## Souvenaid nella pratica clinica

Michael Woodward



Souvenaid è un supplemento nutrizionale da assumere giornalmente, contenente una miscela di precursori nutrizionali e cofattori (acidi grassi omega-3 a catena lunga, uridina, colina, vitamine del gruppo B, vitamina C, vitamina E e selenio) necessari per la formazione e la funzione delle membrane neuronali e delle sinapsi. <sup>(1)</sup>

Souvenaid è stato progettato per fornire nutrienti specifici per supportare la formazione di sinapsi e mantenere la salute della membrana neuronale nei pazienti con declino cognitivo correlato all'età. <sup>(2)</sup>

## **1.1 Studi clinici controllati randomizzati hanno dimostrato benefici clinicamente rilevanti di Souvenaid**

Negli studi randomizzati controllati che hanno incluso un totale di 1.332 pazienti con AD (da AD prodromica a moderata), Souvenaid si è dimostrato sicuro e ben tollerato. <sup>(3-7)</sup>

Nei pazienti con declino cognitivo lieve dovuto ad AD, Souvenaid ha prodotto effetti clinicamente significativi sulla performance della memoria <sup>(3-5)</sup> e nei pazienti con AD prodromica ha rallentato significativamente il deterioramento delle strutture cerebrali, incluso un ridotto tasso di atrofia della regione più importante per la memoria - l'ippocampo. <sup>(7)</sup>

Va rilevato che questo è stato il primo studio completato in pazienti con AD prodromica utilizzando i criteri Dubois 2014. <sup>(2)</sup> I risultati dettagliati degli studi clinici su Souvenaid sono descritti nel Capitolo 6.

## **1.2 Souvenaid va utilizzato sotto la supervisione medica**

Souvenaid è un AFMS per pazienti con declino cognitivo correlato all'età da utilizzare sotto controllo medico - non è un supplemento nutrizionale completo. Gli AFMS nutrizionalmente incompleti colmano un "gap nutrizionale" causato dall'incapacità dei pazienti di soddisfare il loro fabbisogno nutrizionale tramite l'alimentazione quotidiana e/o a causa dell'aumento delle esigenze dovute alla malattia, disturbo o condizione medica. L'aumento del fabbisogno nutrizionale di questi pazienti determina l'impossibilità per i pazienti con declino cognitivo di soddisfare il proprio fabbisogno nutrizionale modificandone semplicemente la dieta. Con la modifica della sola dieta, si avrebbe una bassa compliance e di conseguenza un apporto insufficiente dei nutrienti richiesti. La supervisione approfondita e continua del medico è chiaramente necessaria per garantire la gestione dietetica del declino cognitivo.



## 1.3 Souvenaid è adatto a un ampio spettro di pazienti con declino correlato all'età

Studi randomizzati controllati hanno analizzato Souvenaid in un ampio spettro di pazienti con AD, dall'AD prodromica all'AD lieve-moderata.<sup>(3-7)</sup> Il primo studio, Souvenir I, che ha coinvolto pazienti con AD lieve ha mostrato un miglioramento delle prestazioni solo nella scala modificata di Wechsler della memoria e nel test per la memoria episodica.<sup>(4)</sup> Il miglioramento nelle prestazioni mnemoniche è stato confermato in un secondo studio, Souvenir II, in pazienti con AD precoce.<sup>(5)</sup> Inoltre, un'analisi dei pazienti nello studio Souvenir I ha mostrato che quelli con AD molto lieve e caratterizzati da punteggi MMSE più alti hanno avuto un miglioramento maggiore rispetto agli altri pazienti.<sup>(4)</sup>

Successivamente, lo studio LipiDiDiet ha analizzato l'utilizzo di Souvenaid in una fase molto precoce di AD. In questa fase prodromica della patologia gli individui non hanno ancora la diagnosi di AD probabile e riescono a svolgere le attività quotidiane, pur avvertendo i primi segnali di questa fase sintomatica di pre-demenza: cambiamenti rilevabili nelle capacità di pensiero, in particolare della memoria, evidenti sia per l'individuo affetto sia per familiari e amici. Lo studio LipiDiDiet ha riscontrato una significativa riduzione dell'atrofia ippocampale nei soggetti che assumevano Souvenaid rispetto a quelli che assumevano il prodotto placebo isocalorico.<sup>(7)</sup>

L'atrofia dell'ippocampo è un indicatore di perdita di sinapsi e funge da marker della progressione dell'AD.<sup>(8)</sup> Questo risultato è stato ulteriormente supportato da un significativo mantenimento delle *performance* sulla *Clinical Dementia Rating Scale - Sum of Boxes*, che valuta la funzione su un vasto numero di domini, e dagli effetti favorevoli su una serie di test neuropsicologici della memoria.<sup>(7)</sup> Inoltre, un'analisi predefinita dei sottogruppi ha valutato che nei pazienti con malattia lieve (MMSE  $\geq 26$ ) Souvenaid ha apportato un maggiore beneficio sulle prestazioni cognitive e funzionali.<sup>(7)</sup>

## 1.4 Chi dovrebbe assumere Souvenaid?

Souvenaid è formulato per soddisfare le esigenze nutrizionali specifiche della maggior parte dei pazienti con diagnosi di declino cognitivo correlato all'età. L'evidenza clinica indica che i pazienti con AD in fase iniziale possono trarre beneficio dall'assunzione di Souvenaid: sono prevalentemente anziani, che potrebbero non consumare una quantità sufficiente di nutrienti specifici necessari per la formazione e funzione delle strutture neuronali. Il raggiungimento di un apporto ottimale di precursori nutrizionali spesso non è possibile per gli anziani con AD, che di frequente si devono confrontare con numerose problematiche che limitano il loro apporto alimentare, tra cui: perdita di appetito,<sup>(9)</sup> depressione, apatia e altri problemi neuropsichiatrici,<sup>(10-12)</sup> alterazione di gusto e olfatto<sup>(13,14)</sup> e difficoltà a masticare e deglutire.<sup>(9)</sup>

Sebbene i livelli di alcuni nutrienti chiave (acidi grassi polinsaturi omega-3, uridina, colina, folato e vitamine B12, C ed E) siano inferiori nei pazienti con AD rispetto a soggetti di età simile senza AD, la decisione di assumere Souvenaid non si basa su nessun test specifico per la carenza nutrizionale.

Souvenaid è destinato a pazienti con declino cognitivo correlato all'età, una categoria che include

**Studi randomizzati controllati hanno analizzato Souvenaid in un ampio spettro di pazienti con AD, dall'AD prodromica all'AD lieve-moderata <sup>(3-7)</sup>**



declino cognitivo lieve dovuto ad AD (nota come AD prodromica) e demenza lieve da AD <sup>(2)</sup>, mentre non è raccomandato in pazienti con AD avanzato. Uno studio controllato randomizzato di Souvenaid in pazienti con AD da lieve a moderata (MMSE 14-24), in trattamento con farmaci per l'AD, non ha mostrato un effetto sulla cognitiv . <sup>(6)</sup> Gli autori hanno ipotizzato che i pazienti di questo studio fossero patologicamente troppo avanzati e con una perdita neuronale troppo estesa per beneficiare dell'intervento.   importante sottolineare che lo studio ha dimostrato che Souvenaid pu  essere assunto da pazienti in trattamento con farmaci per l'AD. Ci    rassicurante poich  i farmaci per l'AD, compreso il donepezil, sono usati in molti pazienti con AD lieve <sup>(15)</sup>, che sono i candidati idonei per Souvenaid.

## 1.5 In che modo i pazienti con AD precoce beneficeranno di Souvenaid?

Gli studi randomizzati controllati (descritti nel Capitolo 6) supportano un effetto positivo di Souvenaid sui livelli di nutrienti, sui marcatori della funzione cerebrale e sulle prestazioni di memoria nei pazienti con AD precoce (Tabella 1.1). <sup>(3-5)</sup> Inoltre, Souvenaid pu  rallentare il declino neurologico nei pazienti con AD prodromica o MCI. <sup>(7)</sup>

**Tabella 1.1.** Studi randomizzati controllati hanno dimostrato che Souvenaid, assunto una volta al giorno, pu  offrire i seguenti benefici pratici e clinicamente rilevanti per i pazienti con AD lieve

Aumento dei livelli di nutrienti nel sangue (DHA, uridina, colina, acido folico, vitamina B6, selenio e vitamina E) e nel cervello (colina)
Aumento dei marker di sintesi fosfolipidica nel cervello
Riduzione del tasso di atrofia cerebrale
Miglioramento della connettivit� funzionale
Miglioramento mnemonico e cognitivo nei pazienti con AD lieve

Inoltre, i dati di *real-world* e l'esperienza dei pazienti che utilizzano Souvenaid hanno riportato ulteriori vantaggi, tra cui una maggiore motivazione e impegno sociale, livelli di energia migliorati, maggiore resilienza fisica e mentale e miglioramenti dell'umore, della cognizione e della memoria associati a un ritorno ai compiti funzionali e hobby. <sup>(16-19)</sup>

Souvenaid deve essere assunto quotidianamente per diverse settimane per ottenere questi benefici. Essendo un supplemento nutrizionale orale da prendere una volta al giorno,   probabile che Souvenaid faciliti la compliance. Studi su pazienti con demenza precoce dovuta ad AD hanno dimostrato che i benefici di Souvenaid sulle prestazioni della memoria sono evidenti entro 12 settimane dal trattamento. <sup>(4)</sup> Nello studio Souvenir II, i soggetti hanno ottenuto miglioramenti evidenti in una serie di test neuropsicologici a partire da 24 settimane di trattamento. <sup>(5)</sup> Successivamente, la maggior parte dei soggetti   entrata in un ulteriore periodo di estensione in aperto di 24 settimane, in cui i soggetti che hanno assunto Souvenaid hanno mostrato anche miglioramenti nelle prestazioni della memoria. <sup>(3)</sup> Questa fase di estensione in aperto dello studio ha anche dimostrato che i pazienti che sono passati dal controllo a Souvenaid hanno

mostrato performance di memoria migliorate, nonostante queste fossero diminuite durante la fase placebo.

Lo studio LipiDiDiet ha mostrato che, se assunto quotidianamente per almeno 24 mesi e fino a 36 mesi, Souvenaid riduce il tasso di atrofia ippocampale nei pazienti con AD prodromica <sup>(7)</sup>, suggerendo un substrato neurale che potrebbe essere alla base del miglioramento negli endpoint cognitivi positivi e combinati. È probabile che questo processo sia lento e, nella fase iniziale dell'AD, non sono attesi benefici immediati dopo l'inizio di Souvenaid. Gli effetti positivi sugli endpoint sono risultati statisticamente significativi a 24 mesi, ma non a 12 mesi, evidenziando la necessità di assumere Souvenaid per un periodo più lungo in questo gruppo con AD in fase prodromica e in contrasto con i benefici risultanti in pazienti con demenza lieve causata da AD.

## 1.6 Come devono essere valutati i pazienti che assumono Souvenaid?

Pazienti con AD in fase prodromica possono impiegare 5-10 anni per sviluppare i deficit funzionali che caratterizzano la progressione a demenza dovuta ad AD. <sup>(2,20,21)</sup> La demenza dovuta ad AD ha quindi una progressione di sintomi relativamente prevedibile che definisce gli stadi della malattia <sup>(22)</sup>: le persone soffrono di demenza lieve per circa 2 anni, seguiti da 1-2 anni di demenza moderata e infine per circa un anno grave. <sup>(23)</sup> È stato ipotizzato che la resilienza cognitiva possa consentire ad alcuni individui di rimanere cognitivamente stabili nonostante l'accumulo di proteina tau e beta amiloide <sup>(24)</sup> ma, nonostante la capacità del cervello a sostenere la funzionalità cognitiva, la progressione è inevitabile. Ad oggi, nessun trattamento è in grado di arrestare o invertire il declino cognitivo nell'AD, quindi ogni intervento è importante per migliorare i sintomi e mantenere le attività e il benessere del paziente.

Nel valutare l'efficacia del trattamento nei pazienti con AD, l'*Alzheimer Association* (AA) ha affermato che il miglioramento può anche essere minimo con una stabilizzazione temporanea del declino cognitivo. <sup>(25)</sup> Inoltre, è probabile che il tasso di declino sia più rapido quando i pazienti progrediscono dalle fasi iniziali a quelle più avanzate dell'AD. Di conseguenza, l'effetto di Souvenaid sulle prestazioni della memoria e altre misure di outcome dovrebbero essere valutati nel contesto di tale peggioramento della traiettoria dell'AD. <sup>(26)</sup>

È stata inoltre analizzata la "dimensione dell'effetto", per determinare se gli effetti di Souvenaid siano rilevabili clinicamente in diversi stadi dell'AD. <sup>(26)</sup> Nei pazienti con AD lieve, la dimensione dell'effetto calcolata (statistica *d* di Cohen) è risultata essere 0,21 (intervalli di confidenza al 95%: -0,06-0,49) per l'*outcome* primario in Souvenir II (punteggio della memoria della scala NTB) e 0,20 (0,10-0,34) per l'*outcome* co-primario di Souvenir I (*Wechsler Memory Scale* - indice di memoria differita). L'effetto > 0,2 è stato considerato sufficientemente grande da essere rilevabile clinicamente ed è in linea con le attuali terapie per l'AD. <sup>(26)</sup> Nessun effetto è stato mostrato sulla cognizione nei pazienti con AD più avanzato. <sup>(26)</sup>

Un'analisi aggiuntiva ha mostrato nei pazienti con AD lieve un rapporto "rischio-beneficio" favorevole per Souvenaid rispetto al controllo, come indicato dal numero di pazienti da trattare

(6 e 9-21 per Souvenir I e II, rispettivamente) e un elevato numero di pazienti interessati. <sup>(26)</sup> Il profilo di sicurezza favorevole e l'effetto clinicamente rilevabile dei risultati indicano che Souvenaid è un intervento appropriato da offrire ai pazienti con AD precoce.

Gli studi clinici hanno utilizzato test convalidati per analizzare le prestazioni cognitive e mnemoniche, adattati alle diverse popolazioni di studio (Tabella 1.2). Nella pratica clinica, i pazienti che assumono Souvenaid devono essere monitorati utilizzando linee guida standard, come quelle raccomandate dall'Associazione Alzheimer degli Stati Uniti (Tabella 1.3), o secondo la pratica locale. L'MMSE è uno strumento standard ampiamente utilizzato dallo specialista e deve essere registrato regolarmente, idealmente ogni 3 mesi, per monitorare la progressione della demenza da AD attraverso la valutazione dei cambiamenti nella memoria e nelle prestazioni cognitive. Altri domini da valutare, includono funzione, comportamento, umore e linguaggio, sebbene questi non siano stati valutati negli studi chiave. Per i pazienti nella fase prodromica dell'AD, gli strumenti più appropriati includono il *Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* <sup>(27)</sup> che idealmente dovrebbe essere ripetuto ogni 6 mesi circa.

I sintomi cognitivi e comportamentali della demenza tendono a peggiorare con il progredire dell'AD, per questo si raccomandano visite regolari per adattare al meglio la gestione dei pazienti ai cambiamenti nel quadro clinico. La supervisione giornaliera/settimanale dei caregiver è essenziale perché i pazienti con AD possono variare tra "giorni buoni" e "giorni cattivi" e la valutazione medica di una breve visita potrebbe non essere sempre affidabile.

**Tabella 1.2.** Riassunto dei risultati analizzati negli studi clinici randomizzati di Souvenaid nell'AD lieve

Popolazione di studio	AD prodromica (MMSE medio 26,6)	AD lieve (MMSE medio 25)	AD Lieve (MMSE medio 23,9)	AD lieve-moderata (MMSE medio 19,5)
Studio	LipiDiDiet <sup>(7,29)</sup>	Souvenir II <sup>(3,5)</sup>	Souvenir I <sup>(4)</sup>	S-Connect <sup>(6)</sup>
Storia farmacologica	Naïve al trattamento	Naïve al trattamento	Naïve al trattamento	Trattati con farmaci per AD
Durata dell'intervento	24 + 12 mesi	24 settimane (+ 24 settimane di estensione)	12 settimane (+12 settimane di estensione)	24 settimane
N. di pazienti randomizzati	311	259	225	527
Outcome principali	NTB punteggio composito della cognizione	NTB punteggio composito della cognizione	WMS-r richiamo verbale ritardato per la memoria episodica ADAS-Cog modificato per la sfera cognitiva a 13 Item	ADAS-Cog per la sfera cognitiva a 11 Item
Outcome secondari	CDR-SB Volume cerebrale basato su MRI (3D pesato in T1 con scansioni totali di: ippocampo, cerebrali e dei ventricoli) Progressione a demenza Parametri nutrizionali ematici	NTB funzione dominio esecutivo NTB punteggio totale composito Punteggio totale DAD EEG Parametri nutrizionali ematici	ADCS-ADL WMS-r richiamo verbale immediato CIBIC-plus NPI QOL-AD Parametri nutrizionali ematici	Serie di test cognitivi (Digit Span-WMS, Concept Shifting Test, Letter Digit Substitution Test, e Category Fluency) ADCS-ADL CDR-SB Parametri nutrizionali ematici

ADAS-cog: sottoscala cognitiva-Alzheimer's Disease Assessment Scale; ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Co-operative Study - attività di vita quotidiana; CDR-SB: Clinical Dementia Rating Sum of Boxes; CIBIC-plus: Clinician Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input; CSF: liquido cerebrospinale; DAD: Disability Assessment for Dementia scale; EEG: elettroencefalogramma; MEG: magnetoencefalografia; MRI: risonanza magnetica nucleare; NPI: neuropsychiatric inventory; NTB: Neuropsychological Test Battery; QOL-AD: Quality of Life in Alzheimer's Disease; WMS-r: Wechsler Memory Scale - revised.

**Tabella 1.3.** Esempio di valutazione continua per i pazienti con AD dopo che è stata fatta una diagnosi e implementato un piano di trattamento<sup>(25)</sup>

<p><b>Frequenza delle visite</b></p>	<p>I pazienti devono tornare per la valutazione circa 3 mesi dopo l'inizio del trattamento e, successivamente, due volte all'anno. Alcuni pazienti potrebbero dover tornare più frequentemente, a seconda del farmaco prescritto.</p> <p>Sono spesso necessarie visite più frequenti per i pazienti che presentano sintomi comportamentali più gravi, come depressione, agitazione, allucinazioni o delirio, e che potrebbero assumere farmaci specifici per quelle condizioni.</p> <p>Visite regolari sono importanti anche per monitorare condizioni trattabili che possono contribuire ad angoscia, disagio e agitazione, come costipazione, infezioni del tratto urinario e dolore cronico.</p>
<p><b>Test consigliati e valutazioni cliniche</b></p>	<p>MMSE e PSMS, o altre valutazioni, a ogni visita per monitorare il miglioramento, la stabilizzazione o il peggioramento dei sintomi cognitivi e comportamentali e per seguire meglio la progressione della malattia. Esame fisico di base per monitorare il declino della salute fisica.</p> <p>Cronologia dettagliata del paziente e del caregiver, comprese informazioni su qualsiasi interruzione straordinaria nella routine di vita quotidiana che potrebbe essersi verificata dall'ultima visita (ad esempio, trasloco in una nuova casa, ricovero in ospedale, drastico cambiamento nella routine).</p> <p>Determinare se i sintomi esistenti possono essere attribuiti a effetti collaterali o interazioni tra farmaci prescritti e da banco.</p>
<p><b>Ruolo del caregiver</b></p>	<p>Il resoconto giornaliero/settimanale del caregiver sulle condizioni del paziente può aiutare a determinare se un miglioramento dei sintomi è stato causato dall'uso di un particolare farmaco.</p>

MMSE = *Mini Mental State Examination*; PSMS = *Physical Self-Maintenance Scale*

## 1.7 Quali sono le condizioni che stabiliscono se Souvenaid deve essere continuato o interrotto?

Souvenaid è ben tollerato ed è adatto a un uso quotidiano a lungo termine.<sup>(3-5,7)</sup> È stato suggerito che l'uso di Souvenaid insieme ad altri interventi sullo stile di vita come la stimolazione cognitiva e l'esercizio fisico possano contribuire a un maggiore effetto.<sup>(26)</sup> I pazienti devono continuare il trattamento con Souvenaid ogni giorno fino a quando il medico non stabilisce che non vi siano prove di beneficio o si sviluppi intolleranza. È improbabile che si verifichi un beneficio continuo nei pazienti che progrediscono da demenza lieve da AD a demenza moderata o grave da AD.<sup>(6)</sup> Quando si inizia il trattamento con Souvenaid, i pazienti e i loro caregiver devono essere informati sul decorso della malattia previsto e su cosa aspettarsi realisticamente; la progressione dell'AD è inevitabile ed è importante pianificare di conseguenza le opzioni di cura successive.<sup>(25)</sup>

## 1.8 Come deve essere usato Souvenaid nei pazienti idonei?

Nell'identificare i pazienti idonei per Souvenaid, il medico deve considerare lo stadio della malattia del paziente, le abitudini alimentari e nutrizionali e la capacità di aderire a una terapia giornaliera a lungo termine. Souvenaid è raccomandato per i pazienti con AD precoce, inclusi AD prodromica e MCI, che potrebbero trarre beneficio da un intervento nutrizionale una volta al giorno. I pazienti che assumono farmaci per l'AD possono essere adatti a un trattamento con Souvenaid quando vengono identificati allo stadio di malattia prodromica o di demenza lieve. La sicurezza e la tollerabilità di Souvenaid nei pazienti che assumevano già farmaci per l'AD è stata dimostrata in uno degli studi randomizzati controllati di Souvenaid. <sup>(6)</sup>

Dopo aver raccomandato Souvenaid, ai pazienti idonei e ai loro caregiver dovrebbero essere fornite ulteriori informazioni sul prodotto e sui benefici attesi. È importante sottolineare che questi ultimi vengono raggiunti dai pazienti che aderiscono al trattamento assumendo una bottiglietta di Souvenaid ogni giorno per almeno diverse settimane, o più a lungo per la fase prodromica dell'AD, come descritto sopra. L'aderenza terapeutica può essere migliorata con l'educazione e il supporto. I pazienti e i loro caregivers devono essere informati che il prodotto freddo, conservato in frigorifero, può avere un sapore più gradevole ed è probabile che la compliance sia maggiore se assunto alla stessa ora ogni giorno. Souvenaid non è nutrizionalmente completo e pazienti e caregiver devono ricevere un supporto dietetico, stabilito da un dietologo, per garantire il corretto apporto di tutti i nutrienti. Le valutazioni nutrizionali sono un aspetto importante del piano di assistenza generale per assicurarsi che Souvenaid venga utilizzato insieme a un regime dietetico appropriato. Una dieta "mediterranea" è stata associata a un ridotto tasso di declino in pazienti con AD <sup>(28,29)</sup> e, sebbene non sia stata valutata la combinazione di Souvenaid con tale dieta, sarebbe opportuno dare al paziente e al caregiver informazioni a riguardo. Tuttavia, i pazienti anziani possono trovare più difficile aumentare i fabbisogni nutrizionali solo modificando la loro dieta.

## 1.9 Case Study

Il signor PQ, un uomo di 64 anni, da poco vedovo, con diabete stabile, cardiopatia ischemica, ipertensione trattata e colesterolo elevato, si è presentato con una storia di episodi di dimenticanza da un anno. Collocava fuori luogo gli oggetti, dimenticava nomi e impegni, lasciava le luci accese e la porta aperta. PQ era un uomo completamente indipendente, conduceva la sua professione da ragioniere, anche se in una recente occasione ha raccontato di essere arrivato all'indirizzo di un cliente, scoprendo poi di aver dimenticato la sua valigetta. Non aveva mai manifestato alcuna forma di depressione. Beveva in media un bicchiere di alcol al giorno e aveva smesso di fumare 35 anni prima. A suo fratello era stata diagnosticata la malattia di Alzheimer, con sintomi amnesici dall'età di 61 anni. L'esame obiettivo è stato irrilevante. Al MoCA presentava 27/30, con un punto perso nella memoria a breve termine, gli altri due nell'attenzione e fluidità verbale. La risonanza magnetica ha mostrato lievi alterazioni della sostanza bianca, ma ippocampo normale. La tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG PET) ha mostrato ipometabolismo nel cingolato posteriore e precunei, con risparmio delle cortecce senso-motorie primarie. È stata posta una diagnosi di AD prodromica. Si è iscritto a uno studio osservazionale australiano - *Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle study* (AIBL;



molto simile all'*Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative* negli Stati Uniti) e come parte di quello ha avuto una scansione PET con amiloide che è stata fortemente positiva, confermando ulteriormente la diagnosi di AD prodromica.

Gli sono stati dati consigli dietetici e il medico di base è stato incoraggiato a monitorare ancora più da vicino sia il suo diabete che gli altri fattori di rischio cardiovascolare. Dopo un confronto, ha accettato di iniziare Souvenaid. Due anni dopo, il suo MoCA era di 28, l'anno successivo 27 e l'ultima valutazione, 4 anni dopo la valutazione originale, MMSE era di 30 e MoCA 28. È rimasto completamente indipendente, compresa la gestione della sua attività, ed era molto aderente al trattamento con Souvenaid. È stato sottoposto a uno screening per uno studio clinico sull'AD prodromica, ma ha ottenuto risultati troppo buoni nei test cognitivi, non risultando idoneo. Ha continuato a svolgere la sua professione ed, annualmente, si è sottoposto alla visita specialistica.

## 1.10 Riepilogo

Souvenaid è un supplemento nutrizionale orale da assumere una volta al giorno, adatto per la maggior parte dei pazienti con declino cognitivo correlato all'età.

I pazienti con AD prodromico che assumono Souvenaid quotidianamente mostrano miglioramenti oggettivi nelle prestazioni mnemoniche e un maggiore benessere.

Il rallentamento dell'atrofia cerebrale è stato dimostrato in pazienti con AD prodromico che hanno assunto Souvenaid ogni giorno per 3 anni.

Il monitoraggio standard dei pazienti deve essere continuativo per coloro che assumono Souvenaid; le prestazioni cognitive e il beneficio generale dovrebbero essere misurati regolarmente.

Sebbene non vi siano prove che Souvenaid inverta la progressione dell'AD, i pazienti devono continuare il trattamento fino a quando non ne traggono più beneficio.

## 1.11 Bibliografia

1. van Wijk N, Broersen LM, de Wilde MC, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis.* 2014;38:459-79.
2. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13:614-29.
3. Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis.* 2015;44:471-80.
4. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010;6:1-10.e1.
5. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;31:225-36.
6. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5:59.
7. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:965-75.
8. Hernandez-Ortega K, Garcia-Esparcia P, Gil L, et al. Altered Machinery of Protein Synthesis in Alzheimer's: From the Nucleolus to the Ribosome. *Brain Pathol.* 2016;26:593-605.
9. Kai K, Hashimoto M, Amano K, et al. Relationship between eating disturbance and dementia severity in patients with Alzheimer's disease. *PLoS One.* 2015;10:e0133666.
10. Ready RE, Ott BR, Grace J, et al. Apathy and executive dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2003;11:222-8.
11. Saha S, Hatch DJ, Hayden KM, et al. Appetite and Weight Loss Symptoms in Late-Life Depression Predict Dementia Outcomes. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24:870-8.
12. Zhao QF, Tan L, Wang HF, et al. Corrigendum to: "The prevalence of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis", *J Affect Disord.* 2016;206:8.
13. Gilbert PE, Barr PJ, Murphy C. Differences in olfactory and visual memory in patients with pathologically confirmed Alzheimer's disease and the Lewy body variant of Alzheimer's disease. *J Int Neuropsychol Soc.* 2004;10:835-42.
14. Woodward MR, Amrutkar CV, Shah HC, et al. Validation of olfactory deficit as a biomarker of Alzheimer disease. *Neurol Clin Pract.* 2017;7:5-14.
15. Cummings JL, Isaacson RS, Schmitt FA, et al. A practical algorithm for managing Alzheimer's disease: what, when, and why? *Ann Clin Neurol.* 2015;2:307-23.
16. Bianchetti A, Rozzini R: Efficacia di Souvenaid nel trattamento del deficit cognitivo nel soggetto anziano: il giudizio dei pazienti e dei caregiver. Risultati preliminari di una survey. *Psicogeriatría* 2014;2:66-75.
17. Chu LW, Research Network AsD: Effectiveness and Tolerability of Souvenaid in Chinese Patients with Mild Alzheimer's Disease and Other Dementias in a Real-World Clinic Setting: An Open-Label Study. *Alzheimer's & Dementia* 2017;13:P930.
18. Kalisvaart CJ, Vreeswijk R: P051: Souvenaid in a real-life prospective clinical setting. *European Geriatric Medicine* 2014;5:S98.
19. Schwab A, Roska K, Erdmann J, von Arnim C: Retrospektive Arzt- und Patientenbefragungen zu Souvenaid, einer medizinischen Ernährung zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit im Frühstadium.: Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2014, pp poster P298.
20. Drago V, Babiloni C, Bartres-Faz D, et al. Disease tracking markers for Alzheimer's disease at the prodromal (MCI) stage. *J Alzheimers Dis.* 2011;26 Suppl 3:159-99.
21. Robb C, Udeh-Momoh C, Wagenpfeil S, et al. Biomarkers and Functional Decline in Prodromal Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;58:69-78.
22. Greene JDW, J.R. H: The dementias. Cambridge University Press, 2000
23. Rizzuto D, Bellocco R, Kivipelto M, et al. Dementia after age 75: survival in different severity stages and years of life lost. *Curr Alzheimer Res.* 2012;9:795-800.
24. Rentz DM, Mormino EC, Papp KV, et al. Cognitive resilience in clinical and preclinical Alzheimer's disease: the Association of Amyloid and Tau Burden on cognitive performance. *Brain Imaging Behav.* 2017;11:383-90.
25. US Department of Health and Human Services. National Plan to Address Alzheimer's Disease: 2018 Update.
26. Cummings J, Scheltens P, McKeith I, et al. Effect Size Analyses of Souvenaid in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;55:1131-9.
27. Costa AS, Reich A, Fimm B, et al. Evidence of the sensitivity of the MoCA alternate forms in monitoring cognitive change in early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2014;37:95-103.
28. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, et al. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology.* 2007;69:1084-93.
29. Soininen H, Solomon A, Visser PJ et al., on behalf of the LipiDiDiet clinical study group. 36-month results of the LipiDiDiet randomised, double-blind, controlled trial with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2020;in press.

# 2

## I cambiamenti sinaptici come bersaglio terapeutico nella demenza

Paul Francis



### **Gli obiettivi di questo capitolo sono:**

- fornire una breve introduzione alla sinapsi in quanto mezzo di comunicazione tra neuroni, evidenziando le principali componenti proteiche e lipidiche
- descrivere gli studi che hanno evidenziato il contributo dei cambiamenti sinaptici ai sintomi clinici della demenza
- sottolineare le evidenze precliniche che sostengono il ruolo di Souvenaid nel supporto delle sinapsi

## **2.1 Struttura e composizione della sinapsi**

La sinapsi è il punto di contatto tra due neuroni e consiste in un rigonfiamento sul lato pre-sinaptico (bottone sinaptico), uno spazio fino a 30 nm (spazio sinaptico) e un rigonfiamento sul lato post-sinaptico. Il lato pre-sinaptico è solitamente un assone terminale e il lato post-sinaptico una spina dendritica. I rigonfiamenti sono estensioni delle membrane dei rispettivi neuroni e sono costituiti dal tipico doppio strato fosfolipidico integrato da colesterolo e lipidi.

Il doppio strato fosfolipidico funziona come barriera semipermeabile che consente solo il passaggio di molecole piccole, non polari o liposolubili. Altre molecole, come gli ioni e gli zuccheri, richiedono l'apertura dei canali o fanno uso di proteine di trasporto. I fosfolipidi funzionano anche come secondi messaggeri e agiscono come reclutatori, chaperone e modulatori delle proteine di membrana. Il colesterolo fa parte di strutture chiamate *lipid rafts* che, in combinazione con alcuni lipidi, reclutano e stabilizzano un'alta concentrazione di proteine fortemente specializzate associate alla neurotrasmissione chimica.

I lipidi sono piccole molecole anfipatiche (comprendenti una "testa" polare idrofila e una "coda" composta da idrocarburi non polare, idrofobica) non solubili in acqua che si autoassemblano in strutture complesse in ambiente acquoso.<sup>(1)</sup> Il sistema nervoso è caratterizzato da una composizione lipidica ricca e maggiormente diversificata rispetto ad altri tessuti.<sup>(2, 3)</sup> I cambiamenti nella composizione complessiva dei lipidi sono associati a diverse malattie neurologiche e psichiatriche.<sup>(1)</sup>

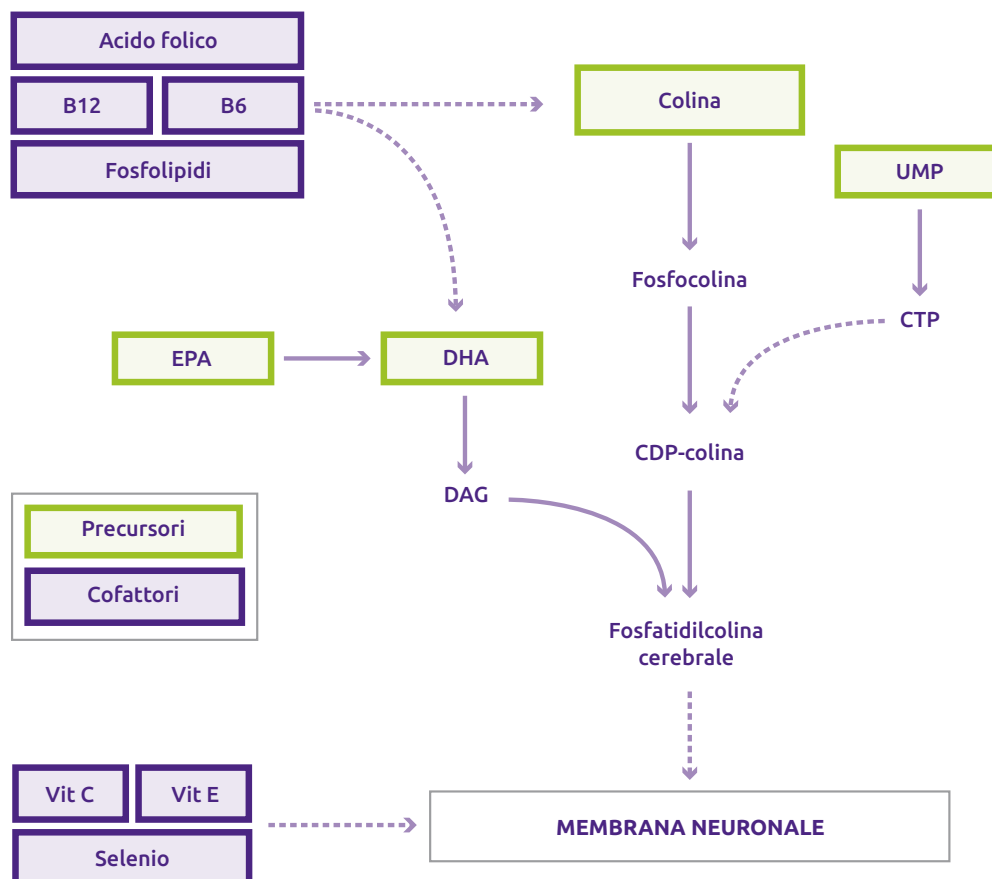
L'acido docosaesaenoico (DHA) è un acido grasso polinsaturo  $\omega$ -3 essenziale a catena lunga che ha diverse funzioni importanti nella malattia di Alzheimer (AD), tra cui la produzione e l'eliminazione dell'amiloide beta (A $\beta$ ), il mantenimento delle membrane neuronali, la modulazione dell'infiammazione e un miglioramento della salute vascolare.<sup>(4)</sup> Gli studi hanno dimostrato che i livelli cerebrali di DHA sono più bassi negli esseri umani con AD rispetto ad anziani cognitivamente sani;<sup>(5)</sup> tuttavia, studi clinici randomizzati che hanno valutato l'integrazione di acidi grassi  $\omega$ -3 in pazienti con AD hanno prodotto risultati non concordanti. L'integrazione con un singolo agente può essere limitata in questo contesto perché la via metabolica responsabile della produzione di fosfolipidi richiede una maggiore disponibilità di diversi nutrienti chiave allo stesso tempo, tra cui uridina, DHA e colina.<sup>(6)</sup>

Circa il 50% dei fosfolipidi di membrana è caratterizzato da fosfatidilcolina (PC) ed è disponibile in una varietà di forme a seconda del tipo esatto di acido grasso attaccato a ciascuna delle posizioni del glicerolo. Le cellule utilizzano il ciclo di Kennedy per produrre PC da molecole

precursori (Figura 2.1).<sup>(7)</sup> La ricerca sulla modulazione del ciclo di Kennedy per supportare la formazione delle sinapsi è descritta da D. Wurtman nel Capitolo 3.

**Figura 2.1.** Il ciclo di Kennedy responsabile della sintesi della fosfatidilcolina, utilizzata per produrre le membrane neuronali. Le vitamine del gruppo B e i fosfolipidi agiscono come cofattori alimentari nella sintesi delle membrane neuronali aumentando la disponibilità di DHA e colina. La vitamina E, la vitamina C e il selenio forniscono protezione contro le forme tossiche dell'ossigeno, radicali liberi e perossidazione. EPA = acido eicosapentaenoico; DHA = acido docosaesaenoico; DAG = diacilglicerolo; UMP = uridina monofosfato; CTP = citidina trifosfato; CDP-colina = citidina difosfato-colina.

Figura adattata da (7)



## 2.2 Mantenimento della funzione sinaptica

Le sinapsi consentono la comunicazione tra i neuroni nel sistema nervoso centrale. Il bottone presinaptico è caratterizzato da alte concentrazioni di mitocondri per soddisfare le significative richieste energetiche. Queste esigenze includono il mantenimento del potenziale di membrana attraverso lo spostamento degli ioni, la sintesi e la conservazione dei neurotrasmettitori nelle vescicole sinaptiche nonché il movimento e l'aggancio di queste vescicole alla membrana presinaptica. Tutte queste funzioni sono svolte da una vasta gamma di proteine che svolgono compiti specializzati (Figura 2.2).<sup>(8)</sup>

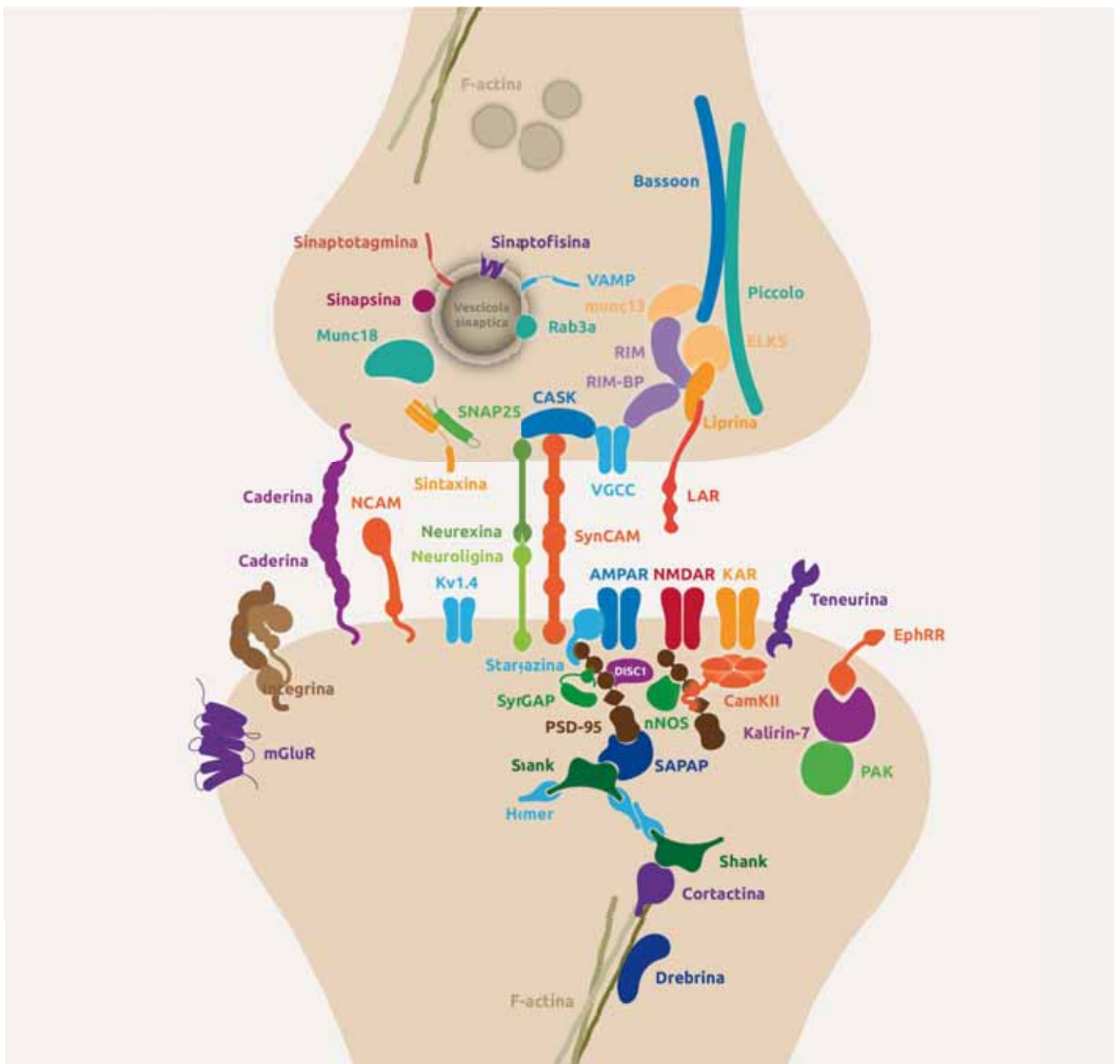
Un potenziale d'azione che arriva al terminale presinaptico depolarizza la membrana locale e apre i canali voltaggio-dipendenti che consentono agli ioni calcio di entrare nel terminale.

Ciò avvia una serie di passaggi che comportano cambiamenti nell'attività di varie proteine per il rilascio del neurotrasmettitore che si diffonde attraverso la fessura sinaptica e interagisce con i recettori postsinaptici.

La maggior parte delle sinapsi entra in contatto con un neurone postsinaptico attraverso le spine dendritiche (vedi Figura 2.2). Le strutture sinaptiche vengono costantemente rimodellate per tutta la vita e la normale funzione cerebrale dipende dal mantenimento di un numero adeguato di sinapsi per controllare i processi neuronali complessi.

**Figura 2.2.** Composizione molecolare di una sinapsi chimica del sistema nervoso centrale. L'immagine mostra una tipica sinapsi eccitatoria nel SNC. Le proteine pre- e post-sinaptiche sono organizzate in complessi funzionali macromolecolari che svolgono ruoli diversi nella struttura, nell'esocitosi, nell'endocitosi e nella segnalazione nei rispettivi compartimenti. Inoltre, sono rappresentate le molecole di adesione più rilevanti.

Tratto da (8).



## 2.3 Il ruolo della sinapsi nell'apprendimento e nella memoria

Alcune strutture anatomiche del cervello sono state a lungo correlate ai diversi tipi di memoria negli esseri umani. Ad esempio, l'ippocampo è associato alla memoria dichiarativa (fattuale) a lungo termine, mentre sia l'ippocampo che le regioni neocorticali con la memoria di lavoro a breve termine. Il modo in cui i ricordi vengono immagazzinati e sono accessibili a livello cellulare e molecolare all'interno di queste strutture è sempre più compreso. Ad esempio, il processo noto come potenziamento a lungo termine (LTP), in cui la stimolazione ripetuta di un percorso porta a una maggiore reattività alla stimolazione futura, è stato collegato ai cambiamenti nella reattività dei recettori e all'aumento del numero di recettori presenti nella membrana. Inoltre, ci sono adattamenti morfologici delle spine dendritiche e un aumento del numero stesso delle spine/sinapsi. Questa plasticità strutturale può verificarsi in pochi minuti e persistere, suggerendo che questi cambiamenti rappresentino dei meccanismi di immagazzinamento transitori e a lungo termine.

Tuttavia, è importante capire che il turnover sinaptico è probabilmente una parte vitale di questo processo. Il corretto mantenimento delle spine sinaptiche e delle sinapsi dipende dall'uso continuo, da molte proteine citoscheletriche, dalla traduzione delle proteine locali e da fattori come il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF). Diversi processi possono interrompere le sinapsi, inclusi traumi, infiammazioni, eccitotossicità e denervazione. È importante sottolineare che nelle malattie neurodegenerative le sinapsi si perdono e la loro funzione diminuisce, e questo è vero in particolare per l'AD, che è associato a un progressivo declino delle capacità cognitive.<sup>(9)</sup>

## 2.4 Cambiamenti sinaptici nell'AD

I deficit nella trasmissione sinaptica specifica nell'AD sono stati identificati per la prima volta negli anni '70 con studi che hanno mostrato delle riduzioni dei marcatori colinergici nel cervello di persone con AD. Sebbene ciò abbia fornito la base a degli approcci iniziali al trattamento sintomatico parzialmente riusciti, è stato riconosciuto che altri neurotrasmettitori siano interessati, inclusi i sistemi glutamatergico e serotoninergico. Inoltre, all'inizio degli anni '90, gli studi sui marcatori, come la sinaptofisina, hanno mostrato una riduzione del numero di sinapsi nelle prime fasi del decorso della malattia. La perdita di sinapsi è uno dei primi cambiamenti patologici osservati nei pazienti con AD.<sup>(10-12)</sup>

È stato suggerito che la patologia dell'AD possa precedere di anche 10 anni l'insorgenza dei sintomi.<sup>(13)</sup> Gli studi hanno dimostrato che la perdita sinaptica si verifica prima della perdita neuronale<sup>(14,15)</sup>, mentre la perdita e le alterazioni delle spine dendritiche possono essere responsabili di deficit cognitivi prima, o in assenza, di perdita neuronale.<sup>(16)</sup> La perdita di sinapsi si verifica anche durante il normale invecchiamento, ma è molto più pronunciata nell'AD<sup>(17, 18)</sup>, supportando l'ipotesi che la perdita sinaptica indotta dalla malattia si verifichi in aggiunta alla perdita sinaptica correlata all'età nei pazienti con decadimento cognitivo lieve (MCI) e AD precoce-lieve.<sup>(19-22)</sup> Molti studi da allora hanno confermato che la perdita sinaptica è l'indice correlativo più forte del declino cognitivo nell'AD.<sup>(23)</sup>

Si ritiene che la tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) valuti strettamente la funzione sinaptica perché le sinapsi rappresentano una parte considerevole dell'energia corporea utilizzata dal cervello (20% di quella corporea). Gli studi FDG-PET hanno costantemente dimostrato l'ipometabolismo pareto-temporale nelle persone con AD rispetto ai controlli e una forte correlazione con il declino cognitivo. <sup>(24)</sup>

Oltre ai meccanismi generali sopra descritti, esistono diversi potenziali meccanismi patologici specificamente associati all'AD che possono portare alla perdita sinaptica, inclusi gli oligomeri A $\beta$ , le placche A $\beta$ , gli aggregati tau, l'eccitotossicità e l'infiammazione. Il contributo dei singoli meccanismi varia nel corso della malattia e si può verificare in combinazione. Un altro importante meccanismo che contribuisce al fallimento sinaptico nell'AD è la perdita di input sinaptico lungo le reti neurali a causa di cambiamenti strutturali e deficit funzionali associati.

## **2.5 Sinapsi per immagini: approcci futuri per monitorare l'efficacia di Souvenaid**

Oltre all'uso consolidato di FDG-PET come surrogato, i recenti progressi nell'imaging possono consentire di studiare aspetti più specifici della struttura e della funzione sinaptica nel cervello umano vivente. <sup>(25)</sup> Ciò consentirà di approfondire la ricerca sui cambiamenti patologici nell'AD e potrà essere utile per monitorare i cambiamenti neurologici associati a trattamenti o interventi specifici sviluppati per supportare le sinapsi, come Souvenaid.

Finnema e colleghi hanno descritto l'uso di un marker sinaptico noto come SV2A, che è presente in tutte le sinapsi del cervello, in combinazione con l'imaging PET in volontari umani sani. <sup>(26)</sup> Lo studio ha dimostrato che SV2A-PET può essere utile per monitorare i cambiamenti nella densità sinaptica in modo non invasivo in un cervello vivente. È interessante notare che un altro studio ha mostrato che SV2A è ridotta nei pazienti con AD di età > 90 anni. <sup>(27)</sup>

## **2.6 L'effetto di Souvenaid su membrane e proteine cambia con l'invecchiamento e la demenza**

Le membrane neuronali si formano e si degradano continuamente; le molecole precursori e i cofattori associati necessari per la sintesi di una nuova membrana sono normalmente forniti dalla dieta. Wurtman e colleghi hanno studiato fino a che punto l'apporto dei vari componenti nutrizionali essenziali delle membrane e delle molecole che supportano il percorso di sintesi sia in grado di supportare la formazione di membrane neuronali e sinapsi. Il vasto programma di ricerca è descritto dal Prof. Wurtman nel Capitolo 3.

Nell'AD sono stati segnalati un'eccessiva degradazione dei fosfolipidi e la degenerazione delle membrane delle cellule cerebrali insieme a una riduzione degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) tra cui un acido grasso polinsaturo  $\omega$ -3 essenziale a catena lunga, il DHA (22:6 n-3). I motivi di tali cambiamenti non sono completamente compresi, ma una loro probabile conseguenza sarebbe che il cervello caratterizzato da un processo plastico di rimodellamento non sia in grado



di espandere le sinapsi esistenti o di creare nuove sinapsi a causa di limitati materiali di sintesi.

Diverse sperimentazioni sugli animali hanno dimostrato che l'integrazione alimentare con precursori nutrizionali specifici e cofattori aumenta la crescita dei neuriti, possibilmente garantendo la disponibilità ottimale dei materiali necessari per la formazione di nuove membrane e l'estensione dei neuriti. Tuttavia, la sola formazione di una nuova membrana non sarebbe sufficiente a migliorare la comunicazione neuronale e sarebbero necessari la sintesi e il reclutamento di un gran numero di proteine sinaptiche. Gli studi hanno dimostrato che l'integrazione alimentare può anche aumentare le proteine sinaptiche chiave come la sinapsina-1, PSD95 e la sintassina-3 e prevenire la perdita di drebrina e PSD95 in una linea di topi transgenici che trasportano mutazioni nella proteina precursore A $\beta$  (APP) [rivista in <sup>(23)</sup>].

Le riduzioni del rilascio di acetilcolina (ACh) legate all'invecchiamento negli animali possono essere invertite dal consumo di fosfolipidi contenenti DHA, mentre le diete arricchite di colina aumentano i livelli cerebrali e il rilascio corticale di ACh, probabilmente perché l'assorbimento di colina ad alta affinità nei neuroni colinergici è il passaggio limitante della sintesi di ACh. È stato anche dimostrato che l'invecchiamento è associato a una riduzione dei recettori colinergici e glutamatergici, questi cambiamenti possono essere sostanzialmente invertiti con l'integrazione alimentare. Infine, nel cervello di un paziente affetto da Alzheimer, i recettori colinergici muscarinici possono essere separati dal loro sistema effetore, il che significa che il neurotrasmettitore non provoca un segnale; tuttavia, l'integrazione alimentare con gli elementi contenuti in Souvenaid aumenta tale accoppiamento e può quindi migliorare la neurotrasmissione. In tutti i casi, la massima efficacia è stata vista con combinazioni di nutrienti, come quelli trovati in Souvenaid [rivista in <sup>(23)</sup>].

Nel complesso, questi risultati evidenziano la reversibilità di alcuni dei cambiamenti strutturali e nella funzione dei neurotrasmettitori associati all'invecchiamento e alla neurodegenerazione fornendo specifiche combinazioni di nutrienti.

Vari studi preclinici hanno valutato modelli rilevanti per l'AD dimostrando che l'integrazione alimentare può invertire i cambiamenti nella funzione cognitiva. Ad esempio, l'integrazione alimentare con una combinazione di nutrienti specifici ha invertito il comportamento alterato dei ratti infusi con A $\beta$  e dei topi transgenici APP/PS1. Altri studi che hanno valutato l'attività del labirinto ad acqua hanno mostrato benefici più diretti sull'apprendimento e la memoria nei topi transgenici AD (vedere il capitolo 3).

## 2.7 Riepilogo

Le sinapsi sono strutture complesse e ricche di lipidi che consentono la comunicazione tra i neuroni nel SNC.

La multimorbilità contribuisce all'insufficienza sinaptica in MCI e AD.

La perdita di sinapsi e della funzione sinaptica è un evento patologico precoce in MCI e AD; il fallimento sinaptico è correlato al progressivo declino della funzione cognitiva.

Le proteine sinaptiche coinvolte nella neurotrasmissione possono essere diminuite o disfunzionali nell'AD.

I cambiamenti strutturali e funzionali dei neurotrasmettitori possono essere rallentati o invertiti utilizzando specifiche combinazioni di precursori nutrizionali e cofattori.

## 2.8 Bibliografia

1. Lauwers E, Goodchild R, Verstreken P. Membrane Lipids in Presynaptic Function and Disease. *Neuron*. 2016;90:11-25.
2. Bozek K, Wei Y, Yan Z, et al. Organization and evolution of brain lipidome revealed by large-scale analysis of human, chimpanzee, macaque, and mouse tissues. *Neuron*. 2015;85:695-702.
3. Sastry PS. Lipids of nervous tissue: composition and metabolism. *Prog Lipid Res*. 1985;24:69-176.
4. Yassine HN, Braskie MN, Mack WJ, et al. Association of Docosahexaenoic Acid Supplementation With Alzheimer Disease Stage in Apolipoprotein E epsilon4 Carriers: A Review. *JAMA Neurol*. 2017;74:339-47.
5. Lopes da Silva S, Vellas B, Elemans S, et al. Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement*.
6. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, et al. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:59-87.
7. McMaster CR. From yeast to humans - roles of the Kennedy pathway for phosphatidylcholine synthesis. *FEBS Lett*. 2018;592:1256-72.
8. Torres VI, Vallejo D, Inestrosa NC. Emerging Synaptic Molecules as Candidates in the Etiology of Neurological Disorders. *Neural Plast*. 2017;2017:8081758.
9. Selkoe DJ. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science*. 2002;298:789-91.
10. de Wilde MC, Overk CR, Sijben JW, et al. Meta-analysis of synaptic pathology in Alzheimer's disease reveals selective molecular vesicular machinery vulnerability. *Alzheimers Dement*. 2016;12:633-44.
11. DeKosky ST, Scheff SW, Styren SD. Structural correlates of cognition in dementia: quantification and assessment of synapse change. *Neurodegeneration*. 1996;5:417-21.
12. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*. 1991;30:572-80.
13. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:280-92.
14. Masliah E, Terry RD, Alford M, et al. Cortical and subcortical patterns of synaptophysinlike immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Am J Pathol*. 1991;138:235-46.
15. Davies CA, Mann DM, Sumpter PQ, et al. A quantitative morphometric analysis of the neuronal and synaptic content of the frontal and temporal cortex in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Sci*. 1987;78:151-64.
16. Knobloch M, Mansuy IM. Dendritic spine loss and synaptic alterations in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol*. 2008;37:73-82.
17. Liu X, Erikson C, Brun A. Cortical synaptic changes and gliosis in normal aging, Alzheimer's disease and frontal lobe degeneration. *Dementia*. 1996;7:128-34.
18. Masliah E, Mallory M, Hansen L, et al. Quantitative synaptic alterations in the human neocortex during normal aging. *Neurology*. 1993;43:192-7.
19. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, et al. Synaptic loss in the inferior temporal gyrus in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2011;24:547-57.
20. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, et al. Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2006;27:1372-84.
21. Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, et al. Synaptic alterations in CA1 in mild Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007;68:1501-8.
22. Scheff SW, Price DA, Ansari MA, et al. Synaptic change in the posterior cingulate gyrus in the progression of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;43:1073-90.
23. van Wijk N, Broersen LM, de Wilde MC, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis*. 2014;38:459-79.
24. Landau SM, Harvey D, Madison CM, et al. Associations between cognitive, functional, and FDG-PET measures of decline in AD and MCI. *Neurobiol Aging*. 2011;32:1207-18.
25. Prieto GA, Cotman CW. On the road towards the global analysis of human synapses. *Neural Regen Res*. 2017;12:1586-9.
26. Finnema SJ, Nabulsi NB, Eid T, et al. Imaging synaptic density in the living human brain. *Sci Transl Med*. 2016;8:348ra96.
27. Robinson JL, Molina-Porcel L, Corrada MM, et al. Perforant path synaptic loss correlates with cognitive impairment and Alzheimer's disease in the oldest-old. *Brain*. 2014;137:2578-87.



# 3

## La storia e il meccanismo d'azione di Souvenaid

Dick Wurtman



L'ipotesi che i primi sintomi cognitivi e comportamentali della malattia di Alzheimer (AD) derivino dalla diminuzione del numero di sinapsi all'interno delle strutture cerebrali che sono essenziali per la memoria, l'apprendimento e le funzioni esecutive è comunemente accettata.<sup>(1)</sup> Queste diminuzioni del numero di sinapsi presumibilmente limitano la connettività tra le strutture cerebrali che coordinano funzioni cognitive complesse.<sup>(2)</sup> La riduzione del numero di sinapsi potrebbe derivare dall'accelerazione del loro turnover e degradazione, forse causata da neurotossine endogene come gli oligomeri beta-amiloidei; in alternativa, essa potrebbe riflettere un difetto nella sintesi di nuove sinapsi. Che tali mancanze nella genesi sinaptica esistano chiaramente nell'AD è dimostrato dalle riduzioni grossolane delle spine dendritiche ippocampali e corticali - i precursori citologici immediati delle sinapsi cerebrali - osservate a livello autoptico.<sup>(3)</sup>

### 3.1 L'AD è caratterizzato da una significativa perdita di sinapsi

Il numero di sinapsi all'interno di una regione del cervello, allo stato stazionario, dipende dalla velocità con cui si formano nuove sinapsi e vengono distrutte quelle più vecchie. Poiché nuove sinapsi cerebrali vengono prodotte continuamente per tutta la durata della vita,<sup>(4)</sup> è possibile che il numero sinaptico possa essere ripristinato, seppur gradualmente, nel cervello di pazienti con AD se si trovasse un trattamento che acceleri la formazione di sinapsi. Tale miglioramento potrebbe teoricamente essere ottenuto modulando la sintesi delle membrane pre- e post-sinaptiche che costituiscono la maggior parte di qualsiasi sinapsi.

Come descritto di seguito, questa modulazione può infatti essere ottenuta aumentando i livelli ematici e cerebrali dei tre precursori essenziali utilizzati per formare i principali composti fosfolipidici nelle membrane sinaptiche.<sup>(5,6)</sup> I livelli di questi fosfolipidi - così come quelli delle proteine sinaptiche chiave - aumentano quindi in proporzione alla quantità fornita,<sup>(5)</sup> suggerendo che si è formata la membrana funzionale completa e che la velocità complessiva di formazione della membrana sinaptica è stata effettivamente aumentata. Il processo di formazione di nuove sinapsi è noto come sinaptogenesi.

**Tabella 3.1.** Tre nutrienti essenziali per la sinaptogenesi

	Uridina	Colina	DHA
<b>Principali fonti alimentari</b>	Limitato a pochi alimenti ricchi di RNA	Latte, fegato, uova e arachidi	Olio di pesce
<b>Funzioni principali</b>	Sintesi di DNA e RNA Neurotrasmettitore	Fonte di gruppi metilici Precursore per la sintesi dei fosfolipidi e del neurotrasmettitore acetilcolina	Membrane cellulari Funzioni cerebrali

## 3.2 La sinaptogenesi dipende dalla sintesi dei fosfolipidi a partire da tre precursori essenziali

I tre precursori essenziali necessari per formare le membrane sinaptiche sono uridina, colina ed il DHA, un acido grasso omega-3<sup>(5,6)</sup> - vedere la Tabella 3.1. Dopo essere stati sintetizzati nel fegato, o per DHA e colina, consumati in vari alimenti, questi composti entrano nel flusso sanguigno e quindi nel cervello. (Come discusso di seguito, l'uridina funziona anche come neurotrasmettitore cerebrale).<sup>(7)</sup> Va notato che la maggior parte dell'uridina alimentare consumata dagli adulti è presente in una forma chimica, cioè come costituente dell'acido ribonucleico (RNA), che ne blocca la biodisponibilità;<sup>(8)</sup> quindi la sintesi endogena (ad es. epatica) è probabilmente l'unica fonte significativa di uridina circolante per gli adulti, a meno che non sia integrata dal consumo di una forma biodisponibile di uridina, come l'uridina monofosfato (UMP) presente nel Souvenaid.<sup>(9)</sup> Nei neonati, l'uridina fornita dai principali alimenti, latte materno o alimenti per lattanti, è effettivamente in una forma biodisponibile e può contribuire alla sinaptogenesi cerebrale all'età in cui tale processo è massimo.<sup>(10)</sup> Oltre a fornire i tre precursori essenziali, Souvenaid contiene anche nutrienti aggiuntivi che possono amplificare i loro effetti, ad es. le tre vitamine (B6, B12 e acido folico) necessarie per formare gruppi metilici.<sup>(11)</sup> Questi nutrienti sono necessari perché il contenuto di colina è limitato e perché alte concentrazioni di colina tendono a essere metabolizzate dai batteri intestinali per formare trimetilammina, aroma sgradevole che può diminuire la compliance.

I tre precursori di fosfatidi essenziali e i loro intermedi vengono trasformati in fosfatidi da enzimi a bassa affinità,<sup>(6)</sup> che non sono saturi di substrato alle normali concentrazioni ematiche o cerebrali, e quindi producono meno prodotto di quanto farebbero se fossero saturi. Questa proprietà cinetica consente anche a piccoli aumenti dei livelli di uridina, colina o DHA nel cervello di causare aumenti paralleli nel loro utilizzo per la formazione del prodotto. Due dei tre composti precursori, uridina e colina, sono inizialmente fosforilati (per formare UMP, uridina trifosfato [UTP], citidina trifosfato [CTP], fosforilcolina o citidildifosfocolina [CDP-colina]) e il terzo, DHA, viene convertito in diacilglicerolo contenente DHA. Questi intermedi vengono quindi incorporati in nuove molecole di fosfatidi. Alcuni degli intermedi, ad es. UTP e CTP esercitano anche importanti effetti metabolici aggiuntivi, come discusso di seguito.

## 3.3 La disponibilità dei precursori modula i processi metabolici nel cervello

Il riconoscimento che la genesi sinaptica potrebbe essere modulata aumentando la disponibilità di precursori chiave dei fosfatidi e la caratterizzazione dei nutrienti specifici richiesti per questo effetto, sono stati sviluppati da studi di base avviati presso il *Massachusetts Institute of Technology* circa quattro decenni fa.<sup>(5,6)</sup> Questo ampio sforzo di ricerca ha dimostrato che la disponibilità del substrato, e non semplicemente l'attività enzimatica, potrebbe controllare la produzione di molecole complesse come i fosfatidi e il loro uso per formare membrane sinaptiche.<sup>(12)</sup>

Il primo processo metabolico cerebrale di questo tipo regolato dalla disponibilità di precursori è la biosintesi del neurotrasmettitore serotonina. Era stato dimostrato all'inizio degli anni '70 che la somministrazione di triptofano (precursore circolante della serotonina) produceva un aumento dose-correlato della produzione di serotonina nel cervello di animali intatti.<sup>(12)</sup>

Inoltre, l'aggiunta di triptofano a preparazioni *in vitro* di cervello di ratto ha aumentato rapidamente il rilascio di serotonina indotto dalla stimolazione<sup>(13)</sup> che si verifica quando i neuroni serotoninergici sono depolarizzati. Questi effetti del triptofano potrebbero essere spiegati dall'affinità relativamente bassa dell'enzima che forma la serotonina, triptofano idrossilasi, per il triptofano, e quindi dalla probabilità che le normali concentrazioni di triptofano cerebrale siano troppo basse per saturare l'enzima e ottimizzare la produzione di serotonina, a meno che non venga fornito il triptofano.

Studi successivi hanno dimostrato relazioni simili tra le concentrazioni di colina disponibili e la formazione e i livelli cerebrali di un altro neurotrasmettitore cerebrale, l'acetilcolina.<sup>(6, 14)</sup> È stato poi dimostrato che la formazione dei neurotrasmettitori dopamina e norepinefrina dipende dai livelli cerebrali di tirosina, il loro precursore circolante.<sup>(15)</sup> Tuttavia, la capacità della tirosina supplementata di amplificare la formazione di catecolamine dipendeva anche dal fatto che i neuroni dopaminergici o noradrenergici coinvolti fossero fisiologicamente attivi o meno.<sup>(15)</sup>

Eventualmente, per i neurotrasmettitori monoamminici è stato dimostrato che la sintesi dipende dai precursori e si è tentato di vedere se questa dipendenza potesse essere dimostrata anche per molecole endogene più complesse, in particolare per i fosfatidi nelle membrane neuronali. I livelli cerebrali di questi composti - noti per essere sintetizzati tramite il "ciclo di Kennedy" da precursori relativamente scarsi e limitanti il ciclo - erano stati valutati da Roger Nitsch, un borsista del MIT<sup>(16)</sup> come carenti nel 12-15% in campioni di corteccia frontale e parietale di un cervello AD. Inoltre, anche i livelli di colina libera erano ridotti (del 40-50%), mentre erano elevati quelli del metabolita della fosfatidilcolina (PC) glicerofosfocolina. Le osservazioni hanno suggerito che la sintesi di PC è rallentata nell'AD e che il turnover di PC è migliorato.

### **3.4 Una combinazione specifica di nutrienti può aumentare la sinaptogenesi e le funzioni sinaptiche**

Gli studi animali di Bill Millington,<sup>(17)</sup> allora laureato del MIT, sul percorso del ciclo di Kennedy hanno dimostrato che fornire un supplemento di colina non solo aumenta la sua acetilazione per formare acetilcolina, ma anche la sua fosforilazione per formare fosforilcolina, l'intermedio iniziale nella produzione di PC.<sup>(18)</sup> Studi successivi di Lisa Teather, borsista canadese post-doc, hanno dimostrato che il supplemento sia di citidina - il presunto precursore circolante per CTP - che di colina abbia aumentato la produzione dell'intermedio successivo, CDP-colina.<sup>(18)</sup> Poco dopo, Carol Watkins, assistente tecnico nel laboratorio dell'autore, e Mehmet Cansev, borsista post-doc turco, hanno dimostrato che il precursore circolante della CDP-colina cerebrale non è in realtà la citidina - come generalmente ritenuto - ma l'uridina.<sup>(19)</sup> Inoltre, la dottoressa Ingrid Richardson, ricercatrice nel laboratorio dell'autore, ha dimostrato che fornire DHA, un acido grasso omega-3, potrebbe anche migliorare la formazione di PC.<sup>(20)</sup> Questi risultati hanno portato agli esperimenti iniziali del laboratorio del MIT - diretti dal Prof. Ismail Ulus, *Visiting Scientist* turco - sull'efficacia della somministrazione simultanea dei tre precursori limitanti per aumentare i



livelli di fosfatide cerebrale.<sup>(5)</sup> Più o meno nello stesso periodo la dottoressa Amy Pooler, allora neo-laureata del MIT, dimostrò che l'aggiunta di uridina (o UTP) ai terreni di coltura cellulare aveva effetti sia strutturali che biochimici, migliorando la formazione di neuriti;<sup>(21)</sup> il dottor Toshimasa Sakamoto, borsista giapponese post-doc, ha ampliato questa scoperta dimostrando che, oltre a migliorare la sintesi di PC e la crescita dei neuriti, il trattamento simultaneo degli animali con uridina/colina/DHA ha anche aumentato il numero di spine dendritiche corticali<sup>(22)</sup> - un biomarcatore stabilito per una maggiore sinaptogenesi; e la dott.ssa Sarah Holguin, allora neo-laureata del MIT, ha dimostrato che fornire questo regime di supplementazione ha anche migliorato i comportamenti animali ritenuti collegati alle funzioni cognitive.<sup>(23)</sup> La tabella 3.2 riassume i principali risultati del vasto programma di ricerca sui costituenti nutritivi di Souvenaid.

**Tabella 3.2.** Sintesi della ricerca sul meccanismo d'azione delle combinazioni di nutrienti nell'AD

Fenomeni chiave studiati (aggiunta di nutrienti specifici)	Studi pubblicati con combinazioni di nutrienti	Riferimenti pubblicati con la combinazione completa di nutrienti Fortasyn Connect
Aumenta la sintesi di fosfatidi / membrane	Wurtman (2006) Brain Res Ulus (2006) Cell Mol Neurobiol Sakamoto (2007) Brain Res Kariv-Inbal (2012) JAD Holguin (2008) Behav Brain Res van Wijk (2016) Lipids van Wijk (2017) JAD	de Wilde (2011) J Alz Dis Cansev (2015) Neurobiol Aging Jansen (2013) PLOS ONE
Aumenta la disponibilità di precursori	Cansev (2005) Brain Res Ulus (2006) Cell Mol Neurobiol van Wijk (2016) Lipids	van Wijk (2014) JAD
I cofattori aumentano la disponibilità dei precursori	van Wijk (2012) Br J Nutr van Wijk (2012) Nutr Metab van Wijk (2016) Lipids	
Migliorano la composizione della membrana	Kariv-Inbal (2012) JAD Broersen (2013) J Alz Dis	de Wilde (2011) J Alz Dis Jansen (2013) PLOS ONE Broersen (2013) J Alz Dis
Aumenta la crescita dei neuriti	Wang (2005) J Mol Neurosci Pooler (2005) Neuroscience	Savelkoul (2013) Alz Dement
Aumentare la connettività (integrità della materia grigia e bianca)		Zerbi (2014) Neurobiol Aging Wiesmann (2016) Neural Plast
Aumenta le proteine sinaptiche	Wurtman (2006) Brain Res Ulus (2006) Cell Mol Neurobiol Pooler (2005) Neuroscience Sakamoto (2007) Brain Res van Wijk (2017) JAD	Cansev (2015) Neurobiol Aging Savelkoul (2011) Alz Dement van Deijk (2017) Front Neurosci
Aumenta i contatti sinaptici	Sakamoto (2007) Brain Res	van Deijk (2017) Front Neurosci Savelkoul (2017) in prep

Fenomeni chiave studiati (aggiunta di nutrienti specifici)	Studi pubblicati con combinazioni di nutrienti	Riferimenti pubblicati con la combinazione completa di nutrienti Fortasyn Connect
Aumentare la neurotrasmissione (sintesi, rilascio, recettori di ACh)	Ulus (2006) Cell Mol Neurobiol Wang (2005) J Mol Neurosci Farkas (2002) Brain Res Wang (2007) Brain Res	de Wilde (2011) J Alz Dis Cansev (2015) Neurobiol Aging Savelkoul (2012) J Neurochem Janickova (2015) Curr Alz Res
Sinergia tra i nutrienti	Wurtman (2006) Brain Res Pooler (2005) Neuroscience Sakamoto (2007) Brain Res Holguin (2008) Behav Brain Res van Wijk (2016) Lipids van Wijk (2017) JAD	Savelkoul (2012) Alz Dement Savelkoul (2011) Alz Dement Savelkoul (2012) J Neurochem
Ridotta produzione di abeta / formazione di placca / tossicità	Kariv-Inbal (2012) JAD Grimm (2011) JBC	de Wilde (2011) J Alz Dis Broersen (2013) J Alz Dis
Neurodegenerazione ridotta (immunoreattività e NAA)		de Wilde (2011) J Alz Dis Jansen (2013) PLOS ONE Broersen (2013) J Alz Dis Jansen (2013) Brain Struc Fun
Migliora l'apprendimento e la memoria / comportamento	Kariv-Inbal (2012) JAD Teather (2003) PNPB de Wilde (2003) Brain Res de Wilde (2002) Brain Res de Bruin (2003) Neurobiol Learn Mem Holguin (2008) Behav Brain Res	de Wilde (2011) J Alz Dis Jansen (2013) PLOS ONE Jansen (2013) Brain Struc Fun Koivisto (2014) J Nutr Biochem Wiesmann (2013) J Alz Dis

### 3.5 Souvenaid migliora la memoria nei pazienti con AD precoce

Sulla base di alcuni dei risultati sopra riportati, il MIT ha brevettato l'uso del trio uridina/colina/DHA e dei suoi componenti per migliorare la memoria, ad es. in AD, e Nutricia ha iniziato una collaborazione con il MIT per determinare se la composizione potesse essere utile nel migliorare i disturbi della memoria dovuta ad AD, una malattia in cui le sinapsi cortico-ippocampali erano note per essere carenti. Quindi, utilizzando i risultati del MIT, i laboratori di Nutricia incaricati di sviluppare composti nutritivi per il trattamento delle malattie neurologiche hanno formulato la miscela di nutrienti - etichettata "Fortasyn Connect" - che è diventata la base di Souvenaid. Successivamente, insieme al Prof. Philip Scheltens del VUMC di Amsterdam ha progettato i primi studi clinici sulla sicurezza e l'efficacia di Souvenaid nei pazienti con AD precoce. Questi studi, diretti anche dal Prof. Philip Scheltens, hanno fornito la prova che Souvenaid migliora la memoria all'inizio dell'AD, convalidando la speranza che i risultati del MIT possano essere "tradotti" in applicazioni cliniche.

## 3.6 Riepilogo

La transizione di Souvenaid dalla ricerca all'uso su pazienti si basa su decenni di ricerca condotta dal MIT e da altre istituzioni internazionali.

I ricercatori hanno scoperto che la perdita di sinapsi - una caratteristica patologica chiave dell'AD - potrebbe essere potenzialmente migliorata modulando i processi metabolici coinvolti nella formazione della membrana neuronale e nella sinaptogenesi.

Il programma di ricerca del MIT ha scoperto che aumentare l'apporto di tre nutrienti essenziali - uridina, colina e DHA - può supportare la formazione e la funzione delle strutture sinaptiche.

Il composto formato da uridina, colina e DHA, insieme ad altri nutrienti per amplificare le loro azioni, è il principale costituente di Souvenaid, sviluppato specificamente per la gestione nutrizionale dell'AD precoce.

Gli studi clinici hanno mostrato vantaggi significativi per Souvenaid in pazienti con AD precoce, convalidando anni di ricerca sull'uso di precursori di nutrienti per migliorare la funzione neurologica.

### 3.7 Bibliografia

1. Terry RD, Masliah E, Salmon DP, et al. Physical basis of cognitive alterations in Alzheimer's disease: synapse loss is the major correlate of cognitive impairment. *Ann Neurol*. 1991;30:572-80.
2. de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One*. 2014;9:e86558.
3. Catala I, Ferrer I, Galofre E, et al. Decreased numbers of dendritic spines on cortical pyramidal neurons in dementia. A quantitative Golgi study on biopsy samples. *Hum Neurobiol*. 1988;6:255-9.
4. Lardi-Studler B, Fritschy JM. Matching of pre- and postsynaptic specializations during synaptogenesis. *Neuroscientist*. 2007;13:115-26.
5. Wurtman RJ, Ulus IH, Cansev M, et al. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res*. 2006;1088:83-92.
6. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, et al. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis. *Annu Rev Nutr*. 2009;29:59-87.
7. Cansev M, Orhan F, Yaylagul EO, et al. Evidence for the existence of pyrimidineric transmission in rat brain. *Neuropharmacology*. 2015;91:77-86.
8. Gasser T, Moyer JD, Handschumacher RE. Novel single-pass exchange of circulating uridine in rat liver. *Science*. 1981;213:777-8.
9. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:225-36.
10. Carver, J.D., Walker, W.A.: The role of nucleotides in human nutrition. *Nutr. Biochem*. 1995; 23: 265–84.
11. Melamed E, Hefti F, Wurtman RJ. Tyrosine administration increases striatal dopamine release in rats with partial nigrostriatal lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77:4305-9.
12. Nitsch RM, Blusztajn JK, Pittas AG, et al. Evidence for a membrane defect in Alzheimer disease brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89:1671-5.
13. Millington WR, Wurtman RJ. Choline administration elevates brain phosphorylcholine concentrations. *J Neurochem*. 1982;38:1748-52.
14. Teather LA, Wurtman RJ. Chronic administration of UMP ameliorates the impairment of hippocampal-dependent memory in impoverished rats. *J Nutr*. 2006;136:2834-7.
15. Cansev M, Watkins CJ, van der Beek EM, et al. Oral uridine-5'-monophosphate (UMP) increases brain CDP-choline levels in gerbils. *Brain Res*. 2005;1058:101-8.
16. Richardson UI, Wurtman RJ. Polyunsaturated fatty acids stimulate phosphatidylcholine synthesis in PC12 cells. *Biochim Biophys Acta*. 2007;1771:558-63.
17. Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, et al. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated PC12 [corrected]. *Neuroscience*. 2005;134:207-14.
18. Sakamoto T, Cansev M, Wurtman RJ. Oral supplementation with docosahexaenoic acid and uridine-5'-monophosphate increases dendritic spine density in adult gerbil hippocampus. *Brain Res*. 2007;1182:50-9.
19. Holguin S, Martinez J, Chow C, et al. Dietary uridine enhances the improvement in learning and memory produced by administering DHA to gerbils. *Faseb j*. 2008;22:3938-46.

# 4

## I benefici clinici di Souvenaid nell'AD lieve

Rafael Blesa



Souvenaid, somministrato una volta al giorno, si è dimostrato sicuro e ben tollerato in studi randomizzati controllati comprendenti più di 1000 pazienti con malattia di Alzheimer (AD) da lieve a moderata.

**Tabella 4.1.** Riassunto degli studi clinici randomizzati di Souvenaid nell'AD lieve

Popolazione di studio	AD lieve (MMSE medio di 25)	AD lieve (MMSE medio di 23,9)	AD lieve-moderata (MMSE medio di 19,5)
Studio	Souvenir II <sup>(1,2)</sup>	Souvenir I <sup>(3)</sup>	S-Connect <sup>(4)</sup>
Uso di farmaci	Naïve al trattamento	Naïve al trattamento	Trattamento con farmaci per AD
Durata del trattamento	24 settimane (+ estensione di 24 settimane)	12 settimane (+ estensione di 12 settimane)	24 settimane
N. di pazienti randomizzati	259	225	527
Obiettivi primari	NTB punteggio composito della memoria	WMS-r richiamo verbale ritardato per la memoria episodica 13-item ADAS-Cog modificato per la sfera cognitiva	11-item ADAS-Cog per la sfera cognitiva
Obiettivi secondari	NTB punteggio composito della funzione esecutiva NTB punteggio composito totale DAD EEG Parametri nutrizionali ematici	ADCS-ADL WMS-r richiamo verbale immediato CIBIC-plus NPI QOL-AD Parametri nutrizionali ematici	Serie di test cognitivi (Digit Span-WMS, Test di modifica concetto, <i>Letter Digit Substitution Test</i> , e <i>Category Fluency</i> ) ADCS-ADL CDR-SB Parametri nutrizionali ematici

ADAS-cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale* - scala cognitiva; ADCS-ADL: *Alzheimer's Disease Co-operative Study* - attività giornaliera; CDR-SB: *Clinical Dementia Rating Sum of Boxes*; CIBIC-plus: *Clinician Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input*; CSF: liquido cerebrospinale; DAD: *Disability Assessment for Dementia scale*; EEG: elettroencefalografia; MEG: *magnetoencephalography*; MRI: risonanza magnetica; NPI: *neuropsychiatric inventory*; NTB: *Neuropsychological Test Battery*; QOL-AD: *Quality of Life in Alzheimer's Disease*; WMS-r: *Wechsler Memory Scale - revised*.

Souvenaid è stato studiato in pazienti con AD precoce in due studi randomizzati, in doppio cieco, controllati con placebo per 12 settimane (Souvenir I) <sup>(3)</sup> e 24 settimane (Souvenir II). <sup>(2)</sup> In entrambi gli studi, i pazienti con AD precoce sono stati assegnati in modo casuale a un trattamento con Souvenaid o una bevanda di controllo isocalorica. Gli studi sono stati condotti in doppio cieco. Gli studi hanno incluso soggetti di età ≥ 50 anni con diagnosi probabile di AD in base ai criteri dell'Istituto Nazionale di Disturbi Neurologici e Comunicativi e dell'Associazione *Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. I pazienti eleggibili dovevano

avere una AD lieve, definita da un punteggio MMSE (*mini-mental state exam*) compreso tra 20-26 (Souvenir I) o  $\geq 20$  (Souvenir II), e non dovevano assumere farmaci per l'AD.<sup>(2,3)</sup> Un terzo studio controllato randomizzato che ha valutato Souvenaid (S-Connect) è stato condotto in pazienti con AD da lieve a moderata (MMSE 14-24), trattati con farmaci standard per l'AD.<sup>(4)</sup> I pazienti hanno ricevuto Souvenaid o un prodotto di controllo isocalorico per 24 settimane. Gli obiettivi sono riassunti nella Tabella 4.1. Gli studi Souvenir I e Souvenir II hanno mostrato che Souvenaid ha prodotto effetti clinicamente rilevabili sulle prestazioni della memoria in pazienti con AD precoce, mentre lo studio S-Connect ha dimostrato che Souvenaid può essere utilizzato in pazienti che assumono farmaci per l'AD.<sup>(1-4)</sup> Nel Capitolo 6 verrà descritto uno studio indipendente condotto dall'UE (LipiDiDiet), che ha valutato Souvenaid in soggetti con AD prodromica.<sup>(5)</sup>

## 4.1 Souvenaid migliora la memoria e la cognizione nei pazienti con AD lieve

### 4.1.1 Dati da studi clinici controllati randomizzati

Il primo studio clinico controllato randomizzato di Souvenaid in pazienti con AD (Souvenir I; Tabella 4.2) ha mostrato prestazioni significativamente migliori sulla *Wechsler Memory Scale* (WMS), un test per la memoria episodica, ma non ha mostrato alcun effetto sulla scala cognitiva-*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS-Cog).<sup>(3)</sup> A 12 settimane, si è verificato un miglioramento significativo nell'attività di richiamo ritardato delle parole nel gruppo Souvenaid rispetto al gruppo di controllo ( $p = 0,021$ ). Un'analisi successiva ha mostrato che dopo 12 settimane, la percentuale di pazienti definiti "responder" (ovvero che soddisfacevano almeno due criteri di risposta definiti) è risultata significativamente maggiore nel gruppo Souvenaid rispetto al gruppo di controllo (18,2% vs 7,2%, rispettivamente;  $p = 0,031$ , test di Fisher).<sup>(3)</sup> Inoltre, le analisi dei sottogruppi hanno mostrato miglioramenti maggiori tra i soggetti con AD molto lieve (MMSE 24-26) rispetto ad altri soggetti<sup>(6)</sup> e tra quelli con maggiore deterioramento cognitivo al basale.<sup>(7)</sup> In questa analisi secondaria, i pazienti sono stati classificati come ADAS-cog al basale "basso" o "alto" ( $< 25,0$  vs  $\geq 25,0$ ; i punteggi più bassi indicano un deficit cognitivo ridotto). L'analisi ha mostrato che Souvenaid ha migliorato significativamente le prestazioni cognitive rispetto al controllo nei pazienti con ADAS-cog clinicamente peggiore ( $\geq 25,0$ ) al basale ( $p = 0,046$ ).<sup>(7)</sup>

Tuttavia, i dati primari di Souvenir I sono in linea con le precedenti osservazioni secondo cui l'ADAS-cog potrebbe non essere abbastanza sensibile come strumento per misurare i cambiamenti cognitivi in pazienti con AD lieve<sup>(8)</sup> e, di conseguenza, misure più sensibili, come una serie di prove neuropsicologiche (NTB), sono state introdotte per valutare i cambiamenti cognitivi in questa popolazione.<sup>(9)</sup>

**Tabella 4.2.** Souvenir I

<b>Perché è stato condotto lo studio?</b>	Souvenir I, il primo studio clinico di Souvenaid, è stato progettato per valutare la sicurezza e l'efficacia in pazienti naïve ai farmaci con AD lieve
<b>Quale ipotesi è stata verificata?</b>	Souvenir I ha valutato se un trattamento con Souvenaid migliori la memoria e le prestazioni cognitive
<b>Cosa hanno mostrato i risultati di efficacia?</b>	Souvenaid migliora significativamente la memoria (ritardata) nell'AD lieve/molto lieve a 12 settimane (endpoint primario) Nessun effetto osservato su ADAS-Cog (endpoint co-primario) Le analisi dei sottogruppi hanno fornito ulteriori segnali di efficacia in: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pazienti con maggiore deterioramento cognitivo al basale</li> <li>• Pazienti con AD molto lieve</li> </ul>
<b>Cosa hanno mostrato i risultati sulla sicurezza?</b>	Souvenaid è ben tollerato: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidenza di effetti collaterali simile al controllo</li> <li>• Incidenza di effetti collaterali gravi simile al controllo</li> <li>• Nessuna differenza clinicamente rilevante nei parametri sanguigni</li> <li>• Nessuna differenza sul tasso di interruzione dovuta al trattamento</li> </ul>

Nel secondo studio clinico di Souvenaid (Souvenir II; Tabella 4.3), l'obiettivo primario utilizzato per valutare l'effetto di Souvenaid sulle prestazioni della memoria nell'arco di 24 settimane era lo z-score composito del dominio della memoria basato su NTB. Questo punteggio composito di memoria è stato derivato dal test *Rey Auditory Verbal Learning* (RAVLT: richiamo immediato, richiamo ritardato e prestazioni di riconoscimento) e dal test WMS verbale (richiamo immediato e ritardato). I risultati hanno mostrato che Souvenaid ha migliorato significativamente le prestazioni della memoria nelle prime 24 settimane, come evidenziato da un punteggio z NTB significativamente migliore rispetto ai controlli nel periodo di intervento di 24 settimane ( $p = 0,023$ ;  $d$  di Cohen = 0,21; intervallo di confidenza del 95%: 0,06–0,49).<sup>(2)</sup>

Non sono stati osservati effetti sugli obiettivi secondari, tra cui il punteggio del dominio della funzione esecutiva dell'NTB, il punteggio composito totale dell'NTB e la valutazione della disabilità per la demenza, durante le prime 24 settimane. Sebbene non statisticamente significativo, è stata osservata una tendenza per un effetto sullo z-score composito totale dell'NTB ( $p = 0,053$ ).



Tabella 4.3. Souvenir II

<b>Perché è stato condotto lo studio?</b>	Souvenir II è stato condotto per confermare ed estendere il beneficio clinico di Souvenaid in pazienti con AD lieve naïve al farmaco
<b>Quale ipotesi è stata verificata?</b>	Souvenir II ha studiato se Souvenaid ha migliorato i risultati in base al dominio della memoria di <i>Neuropsychological Test Battery</i> (NTB)
<b>Cosa hanno mostrato i risultati di efficacia?</b>	Souvenaid ha migliorato significativamente l'obiettivo primario di efficacia (dominio di memoria dell'NTB) Uno studio di estensione in aperto di 24 settimane ha mostrato ulteriori miglioramenti nelle prestazioni della memoria con Souvenaid Gli studi di <i>imaging</i> cerebrali hanno mostrato una connettività funzionale migliorata che conferma la modalità di azione proposta
<b>Cosa hanno mostrato i risultati sulla sicurezza?</b>	Souvenaid è ben tollerato: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidenza di effetti collaterali simile al controllo</li> <li>• Incidenza di effetti collaterali gravi simile al controllo</li> <li>• Nessuna differenza clinicamente rilevante nei parametri sanguigni</li> <li>• Nessuna differenza sul tasso di interruzione dovuta al trattamento</li> </ul>

Successivamente, la maggior parte dei soggetti è entrata in un ulteriore periodo di estensione in aperto di 24 settimane, che ha dimostrato che i soggetti che hanno assunto Souvenaid hanno mostrato ulteriori miglioramenti nelle prestazioni della memoria.<sup>(1)</sup> Questa fase di estensione in aperto dello studio ha anche dimostrato che i pazienti che sono passati dal prodotto di controllo a Souvenaid hanno mostrato prestazioni di memoria migliorate, nonostante fossero diminuiti durante lo studio.

Lo studio randomizzato controllato di Souvenaid in pazienti con AD da lieve a moderata (MMSE 14-24), in trattamento con farmaci standard per l'AD (S-Connect; Tabella 4.4), non ha mostrato un effetto del trattamento sulla cognizione.<sup>(4)</sup> Gli Autori hanno ipotizzato che i pazienti in questo studio fossero troppo danneggiati dalla patologia, avendo già subito un'ampia perdita neuronale, per beneficiare dell'intervento con Souvenaid.

**Tabella 4.4.** S-Connect

<b>Perché è stato condotto lo studio?</b>	Sulla base dei dati di Souvenir I che hanno mostrato prestazioni cognitive migliorate in un sottogruppo di pazienti, S-Connect è stato condotto per valutare l'effetto di un trattamento con Souvenaid in pazienti con AD più avanzato rispetto a quelli inclusi negli studi Souvenir I e Souvenir II; inoltre i pazienti nello studio S-Connect erano in trattamento farmacologico standard mentre quelli negli studi Souvenir erano naïve al farmaco.
<b>Quale ipotesi è stata verificata?</b>	S-Connect ha valutato se Souvenaid migliora le prestazioni cognitive in pazienti con DA lieve-moderata in trattamento farmacologico standard.
<b>Cosa hanno mostrato i risultati di efficacia?</b>	La performance cognitiva è diminuita nel tempo nei pazienti in terapia farmacologica standard con o senza Souvenaid. Non è stata riscontrata alcuna differenza tra i bracci di trattamento.
<b>Cosa hanno mostrato i risultati sulla sicurezza?</b>	Souvenaid è ben tollerato: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Incidenza di effetti collaterali simile al controllo</li> <li>• Incidenza di effetti collaterali gravi simile al controllo</li> <li>• Nessuna differenza clinicamente rilevante nei parametri sanguigni</li> <li>• Nessuna differenza sul tasso di interruzione dovuta al trattamento</li> </ul>

#### 4.1.2 Dati di real-world

Dati di real-world e programmi di esperienza estesa in diversi paesi hanno riportato benefici aggiuntivi che non sono stati dimostrati negli studi clinici, come maggiore motivazione e impegno sociale, livelli di energia migliorati, resilienza fisica e mentale e miglioramenti dell'umore, cognizione, memoria associati a un ritorno a compiti e hobby.<sup>(10-13)</sup> Uno studio italiano (n = 309) ha mostrato miglioramenti nei sintomi cognitivi, nello stato funzionale e nel comportamento fino al 47% dei pazienti con AD o decadimento cognitivo lieve (MCI) e ha suggerito che l'effetto fosse maggiore tra i pazienti che avevano assunto Souvenaid per almeno 3 mesi.<sup>(10)</sup> Inoltre, in uno studio olandese 28/43 (65%) pazienti con AD sono migliorati in termini di attività della vita quotidiana, sintomi comportamentali e cognizione.<sup>(12)</sup> Allo stesso modo, uno studio che includeva pazienti con AD cinesi (n = 37), ha mostrato miglioramenti in una serie di risultati riportati da pazienti e caregiver, inclusa memoria e attività della vita quotidiana,<sup>(11)</sup> mentre uno studio tedesco (n = 52) ha mostrato un miglioramento e stabilizzazione della memoria, delle prestazioni e del benessere.<sup>(13)</sup>

### 4.1.3 Analisi di dimensione dell'effetto

È stata eseguita un'analisi di dimensione dell'effetto per determinare se gli effetti di Souvenaid osservati in studi randomizzati controllati siano rilevabili clinicamente.<sup>(14)</sup> Nei pazienti con AD lieve, l'effetto calcolato (statistica *d* di Cohen) è risultato 0,21 (intervalli di confidenza al 95%: -0,06 - 0,49) per l'*outcome* primario in Souvenir II (punteggio *z* della memoria NTB) e 0,20 (0,10 - 0,34) per l'*outcome* co-primario di Souvenir I (WMS richiamo ritardato). Le dimensioni degli effetti > 0,2 sono considerate sufficientemente grandi da essere rilevabili clinicamente e sono in linea con le attuali terapie per l'AD, come gli inibitori dell'acetilcolinesterasi.<sup>(14)</sup> Una meta-analisi indipendente di studi clinici pubblicati ha mostrato che Souvenaid era associato a miglioramenti nel richiamo verbale nelle prime fasi dell'AD, ma non aveva effetti benefici sui domini funzionale, comportamentale o sul cambiamento clinico globale.<sup>(15)</sup> Tuttavia, il valore di questa meta-analisi è limitato, perché non ha utilizzato i dati dei singoli pazienti.

## 4.2 Souvenaid migliora la connettività della rete funzionale

È stato usato l'elettroencefalogramma (EEG) per valutare l'effetto di Souvenaid sulla connettività funzionale nel cervello, e quindi per corroborare la modalità d'azione proposta. Nello studio Souvenir II, i soggetti del gruppo Souvenaid hanno mostrato una stabilizzazione della frequenza di picco o della velocità, mentre il gruppo placebo è peggiorato a una frequenza di picco cerebrale ridotta.<sup>(16)</sup> Questo studio ha dimostrato miglioramenti nella connettività funzionale nei soggetti che assumevano Souvenaid; le regioni cerebrali sono risultate meglio collegate nel gruppo Souvenaid e più vicine a uno stato non patologico rispetto al gruppo di controllo. Un altro studio ha utilizzato la magneto-encefalografia (MEG) per misurare i cambiamenti nell'attività cerebrale in un sottogruppo di pazienti inclusi in Souvenir II.<sup>(17)</sup> L'interpretazione dei risultati dello studio è stata limitata da questioni metodologiche (gruppi di studio squilibrati e piccoli) e gli Autori non sono stati in grado di valutare il potenziale delle misure basate su MEG come marcatori di un effetto dell'intervento nei pazienti con AD lieve. Lo studio non ha dimostrato differenze statisticamente significative coerenti tra Souvenaid e i gruppi di controllo.

Nel complesso, i dati di imaging provenienti da studi clinici controllati randomizzati forniscono ulteriori prove per consolidare la modalità di azione proposta di Souvenaid, ovvero la sintesi di nuove sinapsi e il mantenimento delle sinapsi esistenti.

## 4.3 Aumento dei livelli di nutrienti nel sangue e nel cervello

Il meccanismo d'azione di Souvenaid dipende da un adeguato apporto di nutrienti chiave (DHA, uridina e colina) e cofattori.<sup>(18)</sup> Diversi studi hanno dimostrato che i livelli di questi nutrienti sono inferiori nei pazienti con AD rispetto ai soggetti di controllo senza AD di pari età.<sup>(19)</sup> Souvenir II ha fornito un'ulteriore dimostrazione che i livelli di nutrienti siano più bassi nei pazienti con AD lieve rispetto ai soggetti di controllo cognitivamente intatti.<sup>(1)</sup> L'analisi, che ha confrontato i dati di 93 soggetti di controllo sani, cognitivamente intatti (MMSE 29,0) con 79 pazienti con AD molto lieve (MMSE = 25,0), ha mostrato livelli significativamente inferiori di selenio plasmatico

( $p < 0,001$ ) e uridina ( $p = 0,046$ ) in pazienti con AD. Inoltre, l'analisi ha mostrato che il profilo degli acidi grassi nelle membrane degli eritrociti è risultato diverso tra i due gruppi.

I dati di Souvenir I e II hanno mostrato che i livelli circolanti di nutrienti noti per essere diminuiti nella popolazione di AD possono essere aumentati nei pazienti con AD lieve e da lieve a moderata con l'assunzione giornaliera di 125 ml di Souvenaid per 24-48 settimane in aggiunta alla dieta. <sup>(20)</sup> Il DHA e l'acido eicosapentaenoico (EPA) (come percentuale degli acidi grassi totali), sia nel plasma che nella membrana degli eritrociti, sono aumentati significativamente nel gruppo in trattamento con Souvenaid rispetto al gruppo di controllo dal basale alla settimana 24; i livelli sono rimasti costantemente elevati nei soggetti che hanno continuato a prendere Souvenaid per altre 24 settimane e sono aumentati significativamente nei soggetti che sono passati dal gruppo di controllo a un trattamento con Souvenaid dalla settimana 24 alla 48. Allo stesso modo, i livelli plasmatici di uridina, colina, folato, vitamina B6, selenio e vitamina E sono aumentati tutti in modo significativo e i livelli di omocisteina sono risultati ridotti nel gruppo Souvenaid rispetto al gruppo di controllo dal basale alla settimana 24. Durante la fase di estensione in aperto di Souvenir II, i livelli plasmatici di questi parametri sono aumentati significativamente nei soggetti che sono passati dal controllo al gruppo Souvenaid dalla settimana 24 alla settimana 48.

Lo studio LipiDiDiet (descritto nel capitolo 6) ha mostrato che Souvenaid consumato ogni giorno per 24 mesi ha determinato l'aumento significativo dei livelli di DHA, EPA e uridina. <sup>(5)</sup>

## **4.4 Souvenaid ha aumentato i livelli di PC-DHA nel sangue nei pazienti con AD precoce**

È stata eseguita un'analisi di alcuni dati dello studio Souvenir II per valutare i cambiamenti nei livelli di fosfatidilcolina (PC) nei soggetti che assumevano Souvenaid o placebo. <sup>(21)</sup> Lo studio ha mostrato che Souvenaid ha aumentato diverse specie di acido fosfatidilcolina-docosaesaenoico (PC-DHA) di cui è stato dimostrato in precedenza il valore predittivo della fenocconversione da adulti di età cognitiva normale a deterioramento cognitivo lieve amnesico o AD entro 2-3 anni con una precisione  $> 90\%$ . <sup>(22)</sup> I risultati hanno indicato che un biomarcatore che riflette un alterato metabolismo dei fosfolipidi, e forse indicativo di neurodegenerazione precoce, può essere modificato nell'AD fornendo nutrienti che limitano la biosintesi dei fosfolipidi.

## **4.5 Souvenaid ha aumentato i livelli di colina nel cervello nei pazienti con Alzheimer precoce**

Uno studio di intervento di 4 settimane su pazienti con AD precoce <sup>(23)</sup> ha mostrato che i livelli di uridina, colina e vitamina E nel plasma, le percentuali di DHA, EPA e acidi grassi polinsaturi a catena lunga totali nel plasma e gli acidi grassi totali nella membrana eritrocitaria, sono risultati più alti alla settimana 4 nel gruppo Souvenaid rispetto al gruppo di controllo (tutti  $p < 0,001$ ). Inoltre, i livelli di omocisteina sono risultati inferiori dopo 4 settimane di trattamento con Souvenaid rispetto al controllo ( $p = 0,006$ ). Livelli elevati di omocisteina possono ridurre la capacità di molte metiltransferasi, con conseguente minore disponibilità di DHA e colina sintetizzati tramite la via della fosfatidiletanolamina N-metiltransferasi. <sup>(24)</sup>

I livelli di colina cerebrale, misurati dal rapporto tra la colina totale rispetto alla creatina totale, sono aumentati nel gruppo Souvenaid rispetto al gruppo di controllo nella corteccia cingolata anteriore (media dei minimi quadrati  $\pm$  errore standard della media:  $0,302 \pm 0,015$  vs  $0,258 \pm 0,016$ , rispettivamente;  $p = 0,068$ ) e nell'ippocampo destro ( $0,287 \pm 0,004$  vs  $0,264 \pm 0,004$ , rispettivamente;  $p = 0,003$ ).

## 4.6 Souvenaid ha determinato un aumento dei marcatori cerebrali di sintesi dei fosfolipidi nei pazienti con AD precoce

Uno studio su pazienti con Alzheimer precoce <sup>(23)</sup> ha mostrato che l'assunzione di Souvenaid influenza positivamente il metabolismo dei fosfolipidi in più regioni del cervello dopo sole 4 settimane, come misurato da un aumento del rapporto fosfomonoestere/fosfodiesteri (PME/PDE). Il rapporto PME/PDE era più alto nel gruppo Souvenaid rispetto al gruppo di controllo (media  $\pm$  errore standard della media:  $1,35 \pm 0,06$  contro  $1,17 \pm 0,06$ , rispettivamente;  $p = 0,005$ ). I cambiamenti osservati nel metabolismo dei fosfolipidi possono promuovere la formazione della membrana neuronale e possono stimolare la formazione della spina dendritica.

Uno studio che ha utilizzato la spettroscopia a risonanza magnetica (MRS) ha fornito ulteriori prove della presenza di maggiori quantità di intermedi della fosfatidilcolina coinvolti nella generazione di fosfolipidi, piuttosto che composti indicativi di distruzione di membrana e fosfolipidi. <sup>(25)</sup> Questi studi forniscono informazioni sui processi biologici nel cervello e supportano la modalità di azione proposta di Souvenaid, vale a dire aumentare la produzione di membrane neuronali e la formazione di sinapsi funzionali. <sup>(24)</sup>

## 4.7 Souvenaid è ben tollerato

Tutti gli studi randomizzati controllati (Souvenir I, Souvenir II, S-Connect e LipiDiDiet) hanno dimostrato che Souvenaid è ben tollerato, senza differenze significative nell'incidenza di eventi avversi tra Souvenaid e gruppi di controllo. <sup>(1-5)</sup> Inoltre, i tassi di compliance al trattamento sono stati eccellenti. Souvenaid mostra una compliance fino a 48 settimane di circa il 96% <sup>(1)</sup> e una compliance eccellente dopo 36 mesi. <sup>(5)</sup> Al contrario, la ricerca ha dimostrato che l'aderenza e la persistenza con i regimi farmacologici tra i pazienti con AD (anche solo 1-2 pillole al giorno) è di circa il 50% o meno. <sup>(26)</sup>

Lo studio S-Connect ha dimostrato che Souvenaid è stato ben tollerato in combinazione con farmaci per la cura standard per l'AD e il tasso di compliance era alto (94%). <sup>(4)</sup>

## 4.8 Riepilogo

Studi randomizzati controllati hanno dimostrato migliori prestazioni di memoria in pazienti con AD lieve che assumono Souvenaid ogni giorno

I benefici clinici di Souvenaid sono più evidenti nei pazienti con AD molto lieve che abbiano assunto Souvenaid per almeno 3 mesi

I dati di real-world hanno dimostrato che Souvenaid è associato a miglioramenti nella funzione cognitiva e nelle attività della vita quotidiana in una percentuale sostanziale di pazienti

La dimensione di effetto di Souvenaid indica miglioramenti clinicamente rilevabili, in linea con l'effetto riportato con gli inibitori dell'acetilcolinesterasi

L'evidenza mostra che Souvenaid ha effetti positivi sulle misure di imaging cerebrale, sui marcatori della funzione cerebrale e sui livelli di nutrienti, corroborando così la modalità d'azione proposta

#### 4.9 Bibliografia

1. Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis.* 2015;44:471-80.
2. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;31:225-36.
3. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010;6:1-10.e1.
4. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5:59.
5. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:965-75.
6. de Wilde MC, Kamphuis PJ, Sijben JW, et al. Utility of imaging for nutritional intervention studies in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol.* 2011;668 Suppl 1:S59-69.
7. Kamphuis PJ, Verhey FR, Olde Rikkert MG, et al. Efficacy of a medical food on cognition in Alzheimer's disease: results from secondary analyses of a randomized, controlled trial. *J Nutr Health Aging.* 2011;15:720-4.
8. Vellas B, Andrieu S, Sampaio C, et al. Endpoints for trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol.* 2008;7:436-50.
9. Harrison J, Rentz DM, McLaughlin T, et al. Cognition in MCI and Alzheimer's disease: baseline data from a longitudinal study of the NTB. *Clin Neuropsychol.* 2014;28:252-68.
10. Bianchetti A, Rozzini R: Efficacia di Souvenaid nel trattamento del deficit cognitivo nel soggetto anziano: il giudizio dei pazienti e dei caregiver. Risultati preliminari di una survey. *Psicogeriatría* 2014;2:66-75.
11. Chu LW, Research Network AsD: Effectiveness and Tolerability of Souvenaid in Chinese Patients with Mild Alzheimer's Disease and Other Dementias in a Real-World Clinic Setting: An Open-Label Study. *Alzheimer's & Dementia* 2017;13:P930.
12. Kalisvaart CJ, Vreeswijk R: P051: Souvenaid in a real-life prospective clinical setting. *European Geriatric Medicine* 2014;5:S98.
13. Schwab A, Roska K, Erdmann J, von Arnim C: Retrospektive Arzt- und Patientenbefragungen zu Souvenaid, einer medizinischen Ernährung zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit im Frühstadium.: Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2014, pp poster P298.
14. Cummings J, Scheltens P, McKeith I, et al. Effect Size Analyses of Souvenaid in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;55:1131-9.
15. Onakpoya IJ, Heneghan CJ. The efficacy of supplementation with the novel medical food, Souvenaid, in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Neurosci.* 2017;20:219-27.
16. de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One.* 2014;9:e86558.
17. van Straaten EC, de Waal H, Lansbergen MM, et al. Magnetoencephalography for the Detection of Intervention Effects of a Specific Nutrient Combination in Patients with Mild Alzheimer's Disease: Results from an Exploratory Double-Blind, Randomized, Controlled Study. *Front Neurol.* 2016;7:161.
18. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, et al. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:59-87.
19. de Wilde MC, Vellas B, Girault E, et al. Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimers Dement (N Y).* 2017;3:416-31.
20. Rijpma A, Meulenbroek O, van Hees AM, et al. Effects of Souvenaid on plasma micronutrient levels and fatty acid profiles in mild and mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2015;7:51.
21. Hartmann T, van Wijk N, Wurtman RJ, et al. A nutritional approach to ameliorate altered phospholipid metabolism in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;41:715-7.
22. Mapstone M, Cheema AK, Fiandaca MS, et al. Plasma phospholipids identify antecedent memory impairment in older adults. *Nat Med.* 2014;20:415-8.
23. Rijpma A, van der Graaf M, Lansbergen MM, et al. The medical food Souvenaid affects brain phospholipid metabolism in mild Alzheimer's disease: results from a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9:51.
24. van Wijk N, Broersen LM, de Wilde MC, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis.* 2014;38:459-79.
25. Rijpma A, Meulenbroek O, Graaf M, et al. The effect of Souvenaid on brain phospholipid metabolism in patients with mild Alzheimer's disease: results of a randomised controlled <sup>31</sup>P-Magnetic Resonance Spectroscopy study. *Neuro of Ag.* 2016;39:S7-S8.
26. Brady R, Weinman J. Adherence to cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a review. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;35:351-63.





# 5

## Declino cognitivo lieve

Bernadette McGuinness



Il declino cognitivo lieve (MCI) è definito come un declino del funzionamento cognitivo maggiore di quanto ci si aspetterebbe per età e *background* educativo di un paziente e che va oltre i normali cambiamenti osservati nell'invecchiamento.<sup>(1)</sup> Vari domini cognitivi possono essere influenzati tra cui apprendimento e memoria, attenzione, funzione esecutiva, linguaggio e abilità visuo-spaziali.

L'MCI è visto come uno stato di transizione tra invecchiamento normale e demenza; il tasso di progressione annuale verso la demenza è del 10% in ambito clinico e del 5% in ambito comunitario.<sup>(2)</sup> Al contrario, tassi di reversione del 23% e del 10% sono osservati rispettivamente nella popolazione generale e dagli studi clinici, il che implica una diagnosi dinamica. Pertanto, in questa fase possono essere molto utili interventi che promuovano il miglioramento della salute o del funzionamento cognitivo e il trattamento dei fattori di rischio modificabili.<sup>(3)</sup>

L'MCI può portare a qualsiasi forma di demenza, più comunemente la malattia di Alzheimer (AD). In questo capitolo ci concentreremo sull'MCI causato dalla patologia AD sottostante. I pazienti con MCI amnesico e test dei biomarker del liquido cerebrospinale positivi per Aβ e tau, o una scansione PET Aβ positiva risultano avere AD prodromica.<sup>(4,5)</sup> Il *National Institute on Aging* e l'*Alzheimer's Association* (NIA-AA) è andato oltre il costrutto clinico di MCI per definire i pazienti in base al loro profilo di biomarkers, ad es. quelli positivi solo per l'amiloide sono definiti come cambiamento patologico di Alzheimer con MCI, mentre quelli positivi per amiloide e tau sono definiti malattia di Alzheimer con MCI (AD prodromica).<sup>(6)</sup> Hanno sottolineato che questo costrutto dovrebbe essere utilizzato solo negli studi di ricerca e non in contesti clinici.

Un rapporto della *Lancet Commission* ha rilevato che il 21,7% dei casi di demenza che progrediscono da MCI sono potenzialmente prevenibili eliminando la cattiva alimentazione, controllando il diabete e i sintomi neuropsichiatrici (supponendo che questi siano fattori di rischio, non sintomi o il risultato della demenza).<sup>(7)</sup> Un rapporto NIA ha concluso che c'erano prove sufficienti per raccomandare l'allenamento cognitivo, la gestione della pressione sanguigna (BP) nelle persone con ipertensione e aumento dell'attività fisica per prevenire, ritardare o rallentare la progressione del MCI.<sup>(8)</sup> I fattori di rischio modificabili possono essere raggruppati in quattro categorie: medico, psicosociale, stile di vita e nutrizione. Di seguito sono descritte le prove a sostegno dell'ipotesi che gli interventi in queste categorie possono aiutare a ritardare il declino cognitivo o ridurre il rischio di sviluppare l'AD.

## 5.1 Medico

### 5.1.1 Fattori cardiovascolari

Vi sono prove sempre più numerose che il diabete e la resistenza all'insulina negli individui non diabetici siano collegati a un rischio più elevato di deterioramento cognitivo.<sup>(9-11)</sup> Ipertensione di mezza età, obesità e dislipidemia sembrano essere fattori di rischio.<sup>(12-14)</sup> Nei pazienti più anziani, tuttavia, è stata suggerita una relazione più complessa con l'ipertensione nella misura in cui ripetuti episodi di ipotensione cerebrale possono essere deleteri quanto l'ipertensione cronica.<sup>(15)</sup> SPRINT MIND ha dimostrato che il trattamento con un target di pressione sistolica <120 mmHg rispetto a un target di <140 mmHg riduce significativamente il rischio di MCI del 19%, la combinazione di MCI/probabile demenza significativamente del 15%, ma non della sola demenza.<sup>(16)</sup> La fibrillazione atriale è anch'essa associata a una peggiore funzione cognitiva nel tempo, anche in assenza di un evento cerebrovascolare.<sup>(17)</sup> Il controllo del rischio vascolare è quindi fondamentale nei pazienti con MCI.

### 5.1.2 Farmaci anticolinergici

L'utilizzo di farmaci negli anziani è elevato e molti comunemente prescritti hanno effetti anticolinergici (come antiemetici, antispastici, broncodilatatori, farmaci antiaritmici, antistaminici, analgesici, antipertensivi, agenti antiparkinsoniani, corticosteroidi, miorilassanti scheletrici, farmaci per l'ulcera e farmaci psicotropi). I farmaci con proprietà anticolinergiche causano una scarsa cognizione nelle popolazioni anziane normali e aumentano il rischio di futura progressione verso MCI e demenza.<sup>(18)</sup> Uno studio della clinica australiana sulla memoria ha rilevato che i tassi di mortalità erano significativamente più alti nei pazienti che assumevano farmaci anticolinergici rispetto a quelli che non assumevano questi farmaci.<sup>(19)</sup> I medici dovrebbero quindi rivalutare il requisito di uno qualsiasi di questi farmaci nei pazienti con MCI e calcolare il potenziale carico anticolinergico utilizzando una scala riconosciuta, come il calcolatore ACB creato dalla dott.ssa Rebecca King e Steve Smith ([www.ACBcalc.com](http://www.ACBcalc.com)). Non ci sono, tuttavia, prove che gli inibitori della colinesterasi siano utili nel MCI.<sup>(20)</sup>

### 5.1.3 Perdita dell'udito

Un rapporto della Lancet Commission ha mostrato che la perdita dell'udito contribuisce per il 9% alla frazione attribuibile alla popolazione al rischio di demenza.<sup>(7)</sup> Possono essere in gioco vari meccanismi, inclusa la perdita dell'udito centrale e periferica, ma dal punto di vista della clinica della memoria è importante verificare se l'udito del paziente è adeguato e, in caso contrario, fare riferimento ai servizi appropriati.

### 5.1.4 Fattori neuropsicologici

I pazienti con MCI che hanno deficit in più domini cognitivi, inclusa la memoria, sono più a rischio di transizione alla demenza, mentre quelli con un deficit di memoria sembrano avere un decorso clinico abbastanza benigno.<sup>(21,22)</sup> I domini interessati possono essere determinati con un semplice test, come l'*Addenbrooke's Cognitive Examination III*.<sup>(23)</sup>

## 5.2 Psicosociale

### 5.2.1 Depressione e ansia

Studi clinici hanno indicato che qualsiasi tipo di sintomo neuropsichiatrico, ad esempio, la depressione, l'apatia o l'ansia, nei pazienti con MCI aumentano il rischio di progressione verso la demenza. Studi epidemiologici hanno dimostrato che la depressione da sola predice la conversione da MCI a demenza, ma le prove sono state incoerenti negli studi clinici.<sup>(20)</sup> Uno studio di coorte di comunità ha mostrato che la depressione era un fattore di rischio per la progressione verso la demenza, specialmente negli uomini.<sup>(24)</sup> Da una prospettiva clinica, è importante trattare questi sintomi nei pazienti con MCI.

### 5.2.2 Impegno sociale e stimolazione cognitiva

Uno studio prospettico della comunità ha mostrato che un maggiore coinvolgimento nelle attività sociali può essere potenzialmente utile per prevenire o ritardare un ulteriore declino cognitivo tra gli anziani con MCI. In alternativa, un minore coinvolgimento nelle attività sociali può essere un indicatore di un imminente declino cognitivo nel MCI.<sup>(25)</sup> L'analisi dei risultati del *Cognitive Function and Aging Study (CFAS) Wales* ha rivelato che gli impegni sociali sono un mediatore significativo della relazione tra MCI e problemi dell'umore, quindi gli interventi che aumentano e rafforzano le reti sociali possono avere effetti benefici sul rallentamento della progressione del declino cognitivo.<sup>(26)</sup>

### 5.2.3 Formazione cognitiva

L'Alzheimer's Society afferma che un "allenamento cerebrale" quotidiano fatto da enigmi, ricerche di parole o cruciverba, giochi con le carte o apprendere qualcosa di nuovo, come un'altra lingua, può aiutare a ridurre il rischio di demenza in generale. Nell'MCI, le prove sono incoerenti soprattutto in termini di cognizione globale, ma più promettenti quando la memoria viene valutata come risultato.<sup>(27)</sup> È improbabile che rimanere attivi sul piano cognitivo produca alcun danno.

## 5.3 Stile di vita

### 5.3.1 Attività fisica

L'attività fisica ha una serie di benefici per la salute, incluso contribuire a ridurre il rischio di malattie cardiovascolari e cerebrovascolari, diabete, obesità e ipertensione. Studi su persone senza deterioramento cognitivo hanno dimostrato che un'attività fisica moderata è associata a un minor rischio di declino cognitivo<sup>(28,29)</sup> e prove sempre maggiori indicano i suoi effetti protettivi nel MCI.<sup>(30,31)</sup>

### 5.3.2 Alcol

Il consumo di alcol da leggero a moderato sembra protettivo verso la demenza nella popolazione generale rispetto all'astinenza e all'assunzione pesante, ma uno studio recente non ha mostrato alcun effetto protettivo per un consumo leggero.<sup>(32)</sup> Ci sono anche prove contrastanti nel range MCI, con uno studio che mostra una relazione a forma di U,<sup>(33)</sup> un altro che non ha riscontrato alcun effetto protettivo dell'assunzione di alcol a nessun livello<sup>(34)</sup> mentre uno studio di coorte su una popolazione cinese ha mostrato come l'assunzione moderata di alcol aumenta il rischio di transizione da MCI alla demenza.<sup>(35)</sup> Sono necessarie ulteriori ricerche e al momento è consigliabile suggerire ai pazienti con MCI di aderire alle linee guida del governo sul consumo di alcol.

### 5.3.3 Fumo

Il fumo è collegato a fattori di rischio modificabili per AD e demenza vascolare, tra cui malattie cardiovascolari, ictus, diabete, ipertensione e ipercolesterolemia, e pertanto è consigliabile considerare il fumo come un rischio modificabile indipendentemente da qualsiasi evidenza di un collegamento diretto con la demenza.

Tuttavia, ci sono studi che suggeriscono che le persone con MCI che fumano sono a maggior rischio di sviluppare AD rispetto a quelle che non fumano.<sup>(35,36)</sup>

## 5.4 Nutrizione

### 5.4.1 Consigli nutrizionali

Mantenere una dieta sana è generalmente vantaggioso e qualsiasi paziente con MCI che sia carente dal punto di vista nutrizionale dovrebbe essere indirizzato a un dietologo.

### 5.4.2 Interventi dietetici

Una recente revisione sistematica degli interventi dietetici ha mostrato assenza di prove sufficienti da studi randomizzati controllati per un effetto sugli esiti cognitivi nei pazienti con MCI.<sup>(37)</sup> Gli studi esistenti sono eterogenei in termini di natura dell'intervento dietetico,

durata, dimensione del campione e misure di esito cognitivo valutati, ma ci sono stati alcuni miglioramenti nella funzione cognitiva, in particolare nel dominio della memoria, e sono stati mostrati i risultati più coerenti per la funzione cognitiva attraverso l'integrazione di vitamina B, acido folico e flavonolo di cacao.<sup>(37)</sup>

Gli studi osservazionali forniscono prove cumulative che le combinazioni di cibi e sostanze nutritive in determinati modelli possano agire sinergicamente per fornire effetti sulla salute maggiori di quelli conferiti dai loro componenti dietetici singoli. In particolare, una maggiore aderenza a una dieta di tipo mediterraneo è stata associata a una diminuzione del declino cognitivo. Inoltre, altri modelli dietetici emergenti come l'approccio dietetico per fermare l'ipertensione (DASH) e la dieta mediterranea-*DASH Intervention for Neurodegenerative Delay* (MIND) sono stati associati a tassi più lenti di declino cognitivo e a una significativa riduzione del tasso di AD.<sup>(38)</sup> Non ci sono prove che il trattamento con oli di pesce o singole vitamine B o E sia di beneficio nel MCI.<sup>(20)</sup>

**5.4.3 Fortasyn Connect (Souvenaid)** è un AFMS da utilizzare nella gestione nutrizionale del declino cognitivo correlato all'età e deve essere utilizzato sotto controllo medico. Souvenaid contiene Fortasyn Connect, progettato per supportare la formulazione e la funzione delle membrane neuronali (vedere il capitolo 3).

Lo studio LipiDiDiet è stato uno studio multicentrico randomizzato, controllato, in doppio cieco, a gruppi paralleli di 36 mesi; ha arruolato pazienti con AD prodromico. I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale (1:1) al prodotto in studio (125 ml di Souvenaid una volta al giorno) o al controllo e non dovevano ricevere inibitori della colinesterasi al basale. Sono state osservate differenze di gruppo sia sull'outcome primario che misura le funzioni cognitive (5 item NTB) che sugli endpoint secondari della progressione della malattia che misurano la cognizione e la funzione (CDR-SB) e l'atrofia ippocampale, il che è incoraggiante. Ulteriori benefici dell'intervento di Souvenaid sono stati osservati sulla memoria episodica, in linea con i precedenti studi del prodotto nell'AD lieve.<sup>(39,40)</sup>

È importante notare che l'obiettivo secondario valutato in LipiDiDiet (CDR-SB) è stato da allora sostenuto nelle linee guida preliminari dalla *Food and Drug Administration USA* e dall'*European Medicines Agency* come misura di esito primario più adatta negli studi MCI/AD prodromica.

## 5.5 Riepilogo

I pazienti con MCI dovrebbero essere seguiti annualmente o anche più frequentemente se c'è rischio di deterioramento cognitivo.

Un medico di fronte a un paziente con MCI può gestirlo in modo appropriato per ridurre al minimo il rischio di transizione alla demenza (Tabella 5.1). I messaggi chiave possono essere suddivisi in base al ruolo del paziente e del medico.

### I medici / operatori sanitari dovrebbero essere incoraggiati a:

- 1 trattare il rischio cardiovascolare
- 2 trattare i problemi psicologici sottostanti
- 3 valutare la necessità di farmaci anticolinergici
- 4 considerare di raccomandare l'utilizzo di Souvenaid al paziente
- 5 assicurarsi che sia affrontata la potenziale perdita dell'udito

### I pazienti dovrebbero essere incoraggiati a:

- 1 mantenersi attivi fisicamente
- 2 mantenersi attivi mentalmente
- 3 mantenersi attivi cognitivamente
- 4 mantenersi attivi socialmente
- 5 seguire una dieta mediterranea o simile.

**Tabella 5.1.** Interventi che possono aiutare a ridurre il rischio di MCI e demenza

<b>Medico</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Assicurarsi che la pressione sanguigna sia ottimale</li> <li>• Assicurarsi che l'indice di massa corporea (BMI) sia ottimale</li> <li>• Assicurarsi che il livello di colesterolo sia ottimale</li> <li>• Garantire l'assenza di diabete non diagnosticato o, se il paziente è diabetico, assicurarsi che il controllo sia ottimale per l'età</li> <li>• Rivedere i farmaci e valutare il carico di anticolinergici</li> <li>• Assicurarsi che la perdita dell'udito sia affrontata</li> </ul>
<b>Stile di vita</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Consigliare la riduzione del fumo e il sostegno alla cessazione</li> <li>• Consigliare di limitare l'assunzione di alcol in linea con le attuali linee guida accettate</li> <li>• Incoraggiare l'attività fisica e l'esercizio</li> </ul>
<b>Psicosociale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trattare adeguatamente la depressione e l'ansia</li> <li>• Fornire consulenza sui metodi di allenamento cognitivo</li> <li>• Segnalare opportunità per aumentare l'impegno sociale</li> </ul>
<b>Nutrizionale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fornire consigli sui principi dietetici per il mantenimento della salute generale</li> <li>• Diete specifiche sostenute da alcuni risultati come Mediterranea e DASH</li> <li>• Raccomandare supplementi nutrizionali basati sull'evidenza come Souvenaid</li> </ul>

## 5.6 Bibliografia

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999;56:303-8.
2. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119:252-65.
3. Canevelli M, Grande G, Lacorte E, et al. Spontaneous Reversion of Mild Cognitive Impairment to Normal Cognition: A Systematic Review of Literature and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:943-8.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014;13:614-29.
5. Dubois B, Hampel H, Feldman HH, et al. Preclinical Alzheimer's disease: Definition, natural history, and diagnostic criteria. *Alzheimers Dement.* 2016;12:292-323.
6. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14:535-62.
7. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390:2673-734.
8. Kane RL, Butler M, Fink HA, et al. AHRQ Comparative Effectiveness Reviews. Interventions to Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer's-Type Dementia. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017.
9. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider AL, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2014;161:785-93.
10. Crane PK, Walker R, Larson EB. Glucose levels and risk of dementia. *N Engl J Med.* 2013;369:1863-4.
11. Kim TE, Lee DH, Kim YJ, et al. The relationship between cognitive performance and insulin resistance in non-diabetic patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015;30:551-7.
12. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology.* 2007;68:751-6.
13. Cournot M, Marquie JC, Ansiau D, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology.* 2006;67:1208-14.
14. Yaffe K, Weston AL, Blackwell T, et al. The metabolic syndrome and development of cognitive impairment among older women. *Arch Neurol.* 2009;66:324-8.
15. Elmstahl S, Widerstrom E. Orthostatic intolerance predicts mild cognitive impairment: incidence of mild cognitive impairment and dementia from the Swedish general population cohort Good Aging in Skane. *Clin Interv Aging.* 2014;9:1993-2002.
16. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of Intensive vs Standard Blood Pressure Control on Probable Dementia: A Randomized Clinical Trial. *Jama.* 2019;321:553-61.
17. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, et al. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2013;158:338-46.
18. Risacher SL, McDonald BC, Tallman EF, et al. Association Between Anticholinergic Medication Use and Cognition, Brain Metabolism, and Brain Atrophy in Cognitively Normal Older Adults. *JAMA Neurol.* 2016;73:721-32.
19. Cross AJ, George J, Woodward MC, et al. Potentially Inappropriate Medication, Anticholinergic Burden, and Mortality in People Attending Memory Clinics. *J Alzheimers Dis.* 2017;60:349-58.
20. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, et al. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2015;172:323-34.
21. McGuinness B, Barrett SL, McIlvenna J, et al. Predicting conversion to dementia in a memory clinic: A standard clinical approach compared with an empirically defined clustering method (latent profile analysis) for mild cognitive impairment subtyping. *Alzheimers Dement (Amst).* 2015;1:447-54.
22. Nordlund A, Rolstad S, Klang O, et al. Two-year outcome of MCI subtypes and aetiologies in the Goteborg MCI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:541-6.
23. Hsieh S, Schubert S, Hoon C, et al. Validation of the Addenbrooke's Cognitive Examination III in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2013;36:242-50.
24. Artero S, Ancelin ML, Portet F, et al. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:979-84.
25. Hughes TF, Flatt JD, Fu B, et al. Engagement in social activities and progression from mild to severe cognitive impairment: the MYHAT study. *Int Psychogeriatr.* 2013;25:587-95.
26. Yates JA, Clare L, Woods RT. "You've got a friend in me": can social networks mediate the relationship between mood and MCI? *BMC Geriatr.* 2017;17:144.
27. Reijnders J, van Heugten C, van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev.* 2013;12:263-75.
28. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 2014;14:510.
29. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2011;269:107-17.
30. Cammisuli DM, Innocenti A, Franzoni F, et al. Aerobic exercise effects upon cognition in Mild Cognitive Impairment: A systematic review of randomized controlled trials. *Arch Ital Biol.* 2017;155:54-62.
31. Wang C, Yu JT, Wang HF, et al. Non-pharmacological interventions for patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials of cognition-based and exercise interventions. *J Alzheimers Dis.* 2014;42:663-78.

32. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *Bmj*. 2017;357:j2353.
33. Cherbuin N, Replade-Meslin C, Kumar R, et al. Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through Life Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:47-55.
34. Luck T, Luppá M, Briel S, et al. Mild cognitive impairment: incidence and risk factors: results of the leipzig longitudinal study of the aged. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58:1903-10.
35. Xue H, Sun Q, Liu L, et al. Risk factors of transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease and death: A cohort study. *Compr Psychiatry*. 2017;78:91-7.
36. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimers Dement*. 2014;10:S122-45.
37. McGrattan AM, McEvoy CT, McGuinness B, et al. Effect of dietary interventions in mild cognitive impairment: a systematic review. *Br J Nutr*. 2018;120:1388-405.
38. Solfrizzi V, Custodero C, Lozupone M, et al. Relationships of Dietary Patterns, Foods, and Micro- and Macronutrients with Alzheimer's Disease and Late-Life Cognitive Disorders: A Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2017;59:815-49.
39. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement*. 2010;6:1-10.e1.
40. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:225-36.



# 6

## Studi clinici di Souvenaid



Una *expert opinion* (scritta da: Jeffrey Cummings, Peter Passmore, Bernadette McGuinness, Vincent Mok, Christopher Chen, Sebastiaan Engelborghs, Michael Woodward, Sagrario Manzano, Guillermo Garcia-Ribas, Stefano Cappa, Paulo Bertolucci & Leung-Wing Chu) indica come l'evidenza di studi clinici controllati randomizzati suggerisce che Souvenaid dovrebbe essere considerato come un'opzione di gestione per alcuni pazienti con AD precoce, incluso MCI. Vediamola nel dettaglio.

Alzheimer's Research & Therapy 2019; 11: 73  
<https://doi.org/10.1186/s13195-019-0528-6>

## 6.1 Background

Souvenaid è un supplemento nutrizionale giornaliero contenente una miscela di precursori e cofattori (acidi grassi omega-3 a catena lunga, uridina, colina, vitamine del gruppo B, vitamina C, vitamina E e selenio) necessari per la formazione e la funzione delle membrane neuronali e delle sinapsi. <sup>(1)</sup>

## 6.2 Studi clinici iniziali

I primi studi clinici di Souvenaid (Tabella 6.1) hanno mostrato effetti incoraggianti sulle prestazioni della memoria in pazienti con demenza da AD lieve. Souvenaid è stato associato a un miglioramento statisticamente significativo delle prestazioni della memoria in pazienti con demenza da AD lieve e molto lieve, osservato per 12 settimane in Souvenir I e 24 settimane in Souvenir II, <sup>(2,3)</sup> e i pazienti hanno continuato a mostrare un miglioramento della memoria fino a 48 settimane. <sup>(4)</sup> Un altro studio in pazienti con demenza da AD lieve-moderata ha mostrato che Souvenaid può essere assunto in sicurezza con i farmaci standard per AD; tuttavia, non sono stati dimostrati miglioramenti cognitivi significativi. <sup>(5)</sup>

## 6.3 Lo studio LipiDiDiet

Questi dati preliminari hanno suggerito che i benefici di Souvenaid siano visibili molto probabilmente all'inizio dell'AD. Successivamente, un gruppo di studio indipendente (LipiDiDiet) ha progettato uno studio in pazienti con MCI dovuto a AD (AD prodromica). <sup>(6)</sup> Nel 2009, il gruppo europeo LipiDiDiet ha avviato uno studio multicentrico randomizzato, controllato, in doppio cieco, a gruppi paralleli di 24 mesi in pazienti con AD prodromica. <sup>(6)</sup>

I partecipanti sono stati assegnati in modo casuale al prodotto attivo (125 ml una volta al giorno Souvenaid) o al controllo e non dovevano ricevere inibitori della colinesterasi al basale. L'endpoint primario è rappresentato da una serie di test neuropsicologici (NTB; *z-score* composito basato sul *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* [CERAD] elenco di 10 parole che valuta il ricordo immediato, il ricordo differito CERAD 10-word, il riconoscimento delle parole CERAD 10-word, la fluidità e test di sostituzione delle cifre e lettere). Sebbene l'intervento non abbia avuto effetti significativi sull'endpoint primario nell'arco di 2 anni, il declino cognitivo in questa popolazione di studio è stato molto più basso del previsto sia nel gruppo di trattamento che nel gruppo placebo; pertanto, l'endpoint primario non era stato adeguatamente valutato. Lo studio LipiDiDiet ha mostrato differenze significative negli endpoint secondari. Sono stati

riportati vantaggi significativi per Souvenaid nel CDR-SB e ADCOMS.<sup>(6,7)</sup> Inoltre, un'analisi per protocollo, che ha escluso i pazienti con gravi violazioni del protocollo (più comunemente, mancato rispetto dell'assunzione del prodotto in studio), ha mostrato un beneficio nella memoria episodica (punteggio z composito di memoria a tre elementi). L'*imaging* cerebrale con MRI ha mostrato una significativa riduzione dell'atrofia ippocampale e una minore espansione del volume ventricolare nei pazienti che assumevano Souvenaid. Recentemente sono stati pubblicati i risultati a 36 mesi dello studio LipiDiDiet, nei quali si sono osservati dati significativi in tutti gli endpoint della funzione cognitiva, compreso il primario, ed effetti positivi sulla struttura cerebrale.

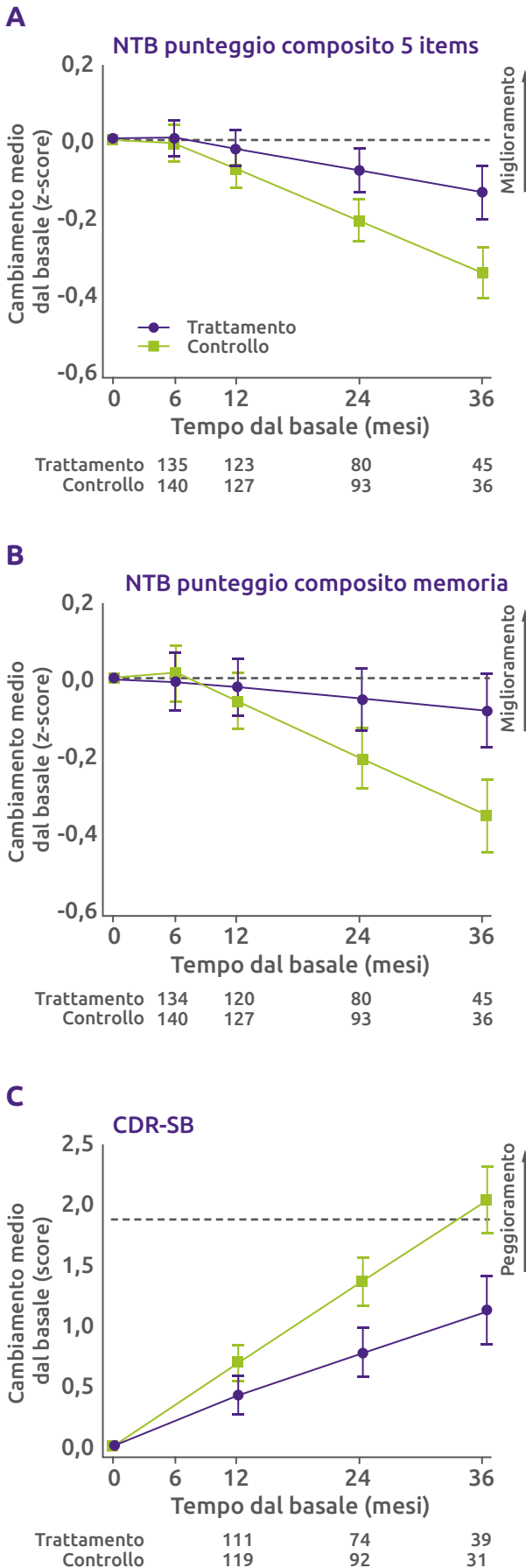
Presi insieme, i 4 studi randomizzati controllati comprendenti un totale di 1332 pazienti con AD prodromica o demenza AD lieve-moderata (Tabella 6.1) hanno dimostrato che Souvenaid è ben tollerato.<sup>(2,3,5,6)</sup> Solo 1 di questi studi (studio LipiDiDiet) ha valutato specificamente l'uso di Souvenaid nell'MCI causata da AD (AD prodromica).

**Tabella 6.1.** Riassunto degli studi clinici randomizzati di Souvenaid in pazienti con AD prodromica (MCI da AD), demenza AD lieve e demenza AD lieve-moderata

Popolazione di studio	AD prodromica (MMSE medio 26,6)	AD lieve (MMSE medio 25)	AD lieve (MMSE medio 23,9)	AD lieve-moderata (MMSE medio 19,5)
Studio	LipiDiDiet <sup>(6,23)</sup>	Souvenir II <sup>(3,4)</sup>	Souvenir I <sup>(2)</sup>	S-Connect <sup>(5)</sup>
Trattamento	Naïve al trattamento	Naïve al trattamento	Naïve al trattamento	Trattamento con farmaci per l'AD
Durata dell'intervento	24 mesi + 12 mesi	24 settimane (+ estensione di 24 settimane)	12 settimane (+ estensione di 12 settimane)	24 settimane
N. di pazienti randomizzati	311	259	225	527
Oucome primari	NTB punteggio composito della memoria	NTB punteggio composito della memoria	WMS-r richiamo verbale ritardato per la memoria episodica ADAS-Cog modificato per la sfera cognitiva a 13 Item	ADAS-Cog per la sfera cognitiva a 11 Item
Outcome secondari	CDR-SB Volumi cerebrali valutati con MRI (3D T1- scansioni anatomiche ponderate dei volumi totali dell'ippocampo, dell'intero cervello e ventricolari) Progressione a demenza Parametri nutrizionali ematici	NTB punteggio composito della funzione esecutiva NTB punteggio composito totale DAD EEG Parametri nutrizionali ematici	ADCS-ADL WMS-r richiamo verbale immediato CIBIC-plus NPI QOL-AD Parametri nutrizionali ematici	Serie di test cognitivi (Digit Span-WMS, Test di modifica concetto, Letter Digit Substitution test, e Category Fluency) ADCS-ADL CDR-SB Parametri nutrizionali ematici

ADAS-cog: *Alzheimer's Disease Assessment Scale - cognitive subscale*; ADCS-ADL: *Alzheimer's Disease Co-operative Study - Activities of Daily Living*; CDR-SB: *Clinical Dementia Rating Sum of Boxes*; CIBIC-plus: *Clinician Interview Based Impression of Change plus Caregiver Input*; CSF: *cerebrospinal fluid*; DAD: *Disability Assessment for Dementia scale*; EEG: *electroencephalography*; MEG: *magnetoencephalography*; MRI: *magnetic resonance imaging*; NPI: *neuropsychiatric inventory*; NTB: *Neuropsychological Test Battery*; QOL-AD: *Quality of Life in Alzheimer's Disease*; WMS-r: *Wechsler Memory Scale - revised*.

**Figura 6.1.** Risultati chiave dall'analisi NTB e CDR-SB nello studio LipiDiDiet a 36 mesi



Sui dati è stata effettuata un'analisi *post-hoc* sulla dimensione dell'effetto per vedere se gli effetti di Souvenaid fossero clinicamente rilevabili nei pazienti con AD precoce.<sup>(8)</sup> Le dimensioni dell'effetto  $>0,2$  sono considerate sufficientemente grandi da essere clinicamente significative.<sup>(9)</sup> Quelle calcolate (statistica *d* di Cohen) erano 0,21 (intervalli di confidenza al 95% - 0,06 - 0,49) per l'*outcome* primario in Souvenir II (punteggio z della memoria NTB) e 0,20 (0,10 - 0,34) per l'*outcome* co-primario di Souvenir I (Richiamo ritardato della scala della memoria di Wechsler). Il numero necessario per il trattamento (NNT) per Souvenaid era di 6 per la memoria ritardata *Wechsler Memory Scale-rivista* (WMS-r) ( $> 0$ ) in Souvenir I, 9 per la memoria NTB ( $\geq 0,3$ ) e 21 per la memoria NTB ( $\geq 0,0$ ) in Souvenir II. Il basso NNT e l'alto numero che descrive il danno (NNH) indicavano un rapporto danno/beneficio favorevole per Souvenaid nei pazienti con demenza da AD lieve.<sup>(8)</sup>

Dati aggiuntivi dallo studio LipiDiDiet hanno mostrato dimensioni dell'effetto di 0,17 per l'*endpoint* primario NTB e 0,33 per l'*endpoint* CDR-SB secondario, con valori NNT di 10 e 6, rispettivamente, e valori NNH alti.<sup>(6)</sup>

In un'estensione dello studio LipiDiDiet, di 311 partecipanti con AD prodromica arruolati tra il 20 aprile 2009 e il 3 luglio 2013, 180 hanno continuato per più di 24 mesi. La variazione media stimata dal basale al mese 36 per il punteggio composito NTB a 5 elementi era 0,138 (ES 0,070) nel gruppo attivo e -0,350 (ES 0,070) nel gruppo di controllo (differenza tra i gruppi a favore dell'intervento attivo: 0,212 [IC al 95%: 0,044-0,380];  $p = 0,014$ ; riduzione del peggioramento del 60%). Come per il punteggio dell'NTB composito a 5 elementi, le differenze di gruppo sugli endpoint secondari della progressione della malattia che misurano diversi aspetti della cognizione e della funzione e dell'atrofia cerebrale sono aumentate di entità rispetto a quanto osservato durante il periodo di intervento iniziale di 24 mesi (Figura 6.1). Eventi avversi gravi si sono verificati in 40 (26,3%) partecipanti nel gruppo attivo e 38

(24,2%) nel gruppo di controllo ( $p = 0,696$ ); nessun evento avverso grave è stato valutato dallo sperimentatore come correlato al trattamento. L'intervento specifico di Souvenaid ha ridotto significativamente il declino cognitivo misurato dal punteggio NTB composito a 5 elementi nell'arco di 36 mesi. Questa scoperta è stata supportata da riduzioni analogamente significative del declino in altri endpoint della progressione della malattia che misurano la cognizione, la funzione e l'atrofia cerebrale. <sup>(23)</sup>

Questi risultati indicano che i benefici dell'intervento aumentano con l'uso a lungo termine.

## 6.4 Meta-Analisi

Una meta-analisi degli studi clinici pubblicati ha mostrato che Souvenaid è stato associato a miglioramenti nel richiamo verbale nei pazienti alle prime fasi della demenza AD. Souvenaid non ha avuto effetti benefici rilevati sull'abilità funzionale, sul comportamento o sul cambiamento clinico globale nell'ampio spettro di AD. <sup>(10)</sup> Tuttavia, questa meta-analisi non era basata sui dati dei singoli pazienti e non includeva i dati dello studio LipiDiDiet. I dati di studi randomizzati controllati supportano la modalità d'azione putativa di Souvenaid, vale a dire, migliorare l'apporto di nutrienti necessari per il metabolismo dei fosfolipidi e per supportare la struttura e la funzione neuronale. <sup>(11)</sup> Le misurazioni dei biomarcatori nutrizionali hanno mostrato un aumento dei livelli di nutrienti <sup>(4,6)</sup> e dei livelli di acido fosfatidilcolina-docosaesaenoico <sup>(12)</sup> nel sangue e un aumento dei livelli di colina e dei marcatori della sintesi dei fosfolipidi nel cervello rivelati dalla spettroscopia alla risonanza magnetica. <sup>(13)</sup> Inoltre, l'elettroencefalografia ha mostrato una migliore connettività funzionale nei pazienti con AD precoce. <sup>(14)</sup> Uno studio esplorativo, con un campione di piccole dimensioni e gruppi di studio sbilanciati, non ha mostrato alcun effetto del trattamento utilizzando la nuova tecnica della magnetoencefalografia. <sup>(15)</sup> L'imaging cerebrale ha mostrato un ridotto tasso di atrofia cerebrale nei pazienti con AD prodromica, suggerendo un potenziale effetto sul processo patologico. <sup>(6)</sup>

Un'analisi *post hoc* dei dati dello studio LipiDiDiet ha mostrato una correlazione tra la conservazione del volume e della memoria dell'ippocampo e CDR-SB. <sup>(16)</sup> I cambiamenti nei biomarcatori, in particolare nel volume ippocampale, supportano la modalità d'azione di Souvenaid proposta, ma la relazione tra i biomarcatori e gli esiti clinici rimane ipotetica. Attualmente, non ci sono prove sufficienti per dimostrare che i biomarcatori nutrizionali potrebbero essere utilizzati per indicare l'efficacia di Souvenaid. Ulteriori prove di studi clinici possono supportare le ipotesi generate.

## 6.5 Risultati di real-world

I dati di real-world e i programmi di uso estesi hanno anche riportato che Souvenaid possa fornire benefici in pazienti con deficit cognitivo e AD lieve, tra cui maggiore motivazione e impegno sociale, aumentati livelli di energia, resilienza fisica e mentale e miglioramenti dell'umore, cognizione e memoria associati a un ritorno a compiti funzionali e hobby. <sup>(17-22)</sup> Uno studio ha dimostrato che Souvenaid era efficace sui deficit comportamentali e funzionali, <sup>(17)</sup> mentre un altro ha riportato miglioramenti nella depressione, nell'ansia e nell'apatia. <sup>(21)</sup> Inoltre, i caregiver hanno riportato benefici nella scala di cambiamento soggettivo (SCS) nei pazienti con MCI ad alto rischio di progressione verso l'AD che avevano assunto Souvenaid. <sup>(22)</sup> È importante notare che i dati di questi studi non sono così forti come i dati di studi controllati randomizzati.

## 6.6 Conclusioni

**L'evidenza di studi clinici controllati randomizzati suggerisce che Souvenaid dovrebbe essere considerato come un'opzione di trattamento per alcuni pazienti con AD precoce, incluso MCI.**

## 6.7 Bibliografia

1. van Wijk N, Broersen LM, de Wilde MC, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimers Dis.* 2014;38:459-79.
2. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010;6:1-10.e1.
3. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;31:225-36.
4. Olde Rikkert MG, Verhey FR, Blesa R, et al. Tolerability and safety of Souvenaid in patients with mild Alzheimer's disease: results of multi-center, 24-week, open-label extension study. *J Alzheimers Dis.* 2015;44:471-80.
5. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5:59.
6. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, et al. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(12):965-75.
7. Hendrix SB, Soininen H, van Hees AMJ, et al. Alzheimer's Disease Composite Score: A Post-Hoc Analysis Using Data from the LipiDiDiet Trial in Prodromal Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2019;6:232-6.
8. Cummings J, Scheltens P, McKeith I, et al. Effect Size Analyses of Souvenaid in Patients with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;55:1131-9.
9. Cohen J. The t test for means. In: *Statistical power analysis for the behavioral sciences.* 2nd ed. Mahwah: Cohen JL. Lawrence Erlbaum Associates; 1988. p. 19-74.
10. Onakpoya IJ, Heneghan CJ. The efficacy of supplementation with the novel medical food, Souvenaid, in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Neurosci.* 2017;20:219-27.
11. Wurtman RJ, Cansev M, Sakamoto T, et al. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:59-87.
12. Hartmann T, van Wijk N, Wurtman RJ, et al. A nutritional approach to ameliorate altered phospholipid metabolism in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014;41:715-7.
13. Rijpmma A, Meulenbroek O, Graaf M, et al. The effect of Souvenaid on brain phospholipid metabolism in patients with mild Alzheimer's disease: results of a randomised controlled 31P-Magnetic Resonance Spectroscopy study. *Neuro of Ag.* 2016;39:S7-S8.
14. de Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, et al. The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One.* 2014;9:e86558.
15. van Straaten EC, de Waal H, Lansbergen MM, et al. Magnetoencephalography for the Detection of Intervention Effects of a Specific Nutrient Combination in Patients with Mild Alzheimer's Disease: Results from an Exploratory Double-Blind, Randomized, Controlled Study. *Front Neurol.* 2016;7:161.
16. Visser PJ, Soininen H, ten Kate M et al: Effects of Fortasyn Connect (Souvenaid) on longitudinal brain atrophy measures in prodromal Alzheimer's disease: results of the double-blind randomised controlled LipiDiDiet trial. *Alzheimers Dement.* 2016;12:P1135-6.
17. Bianchetti A, Perotta D, Cravello L et al: Effectiveness of a specific nutritional supplement on cognitive, behavioral and functional symptoms in mild cognitive impairment and Alzheimer's dementia: caregivers judgments. Results of an observational survey. *JOURNAL OF GERONTOLOGY AND GERIATRICS.* 2018;66:68-74.
18. Chu LW: Effectiveness and tolerability of Souvenaid in Chinese patients with mild Alzheimer's disease and other dementias in a real-world clinic setting: An open-label study. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* 2017;13:P930.
19. Kalisvaart CJ, Vreeswijk R. P051: Souvenaid in a real-life prospective clinical setting. *European Geriatric Medicine.* 2014:S98.
20. Schwab A: Retrospektive Arzt-und Patientenbefragungen zu Souvenaid, einer medizinischen Ernährung zur Behandlung der Alzheimer-Krankheit im Frühstadium. In Kongress der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) 2014.
21. Aguilar M, Soler P. Souvenaid in cognitive deterioration. our experience after 5 years of treatment and follow-up. *J Prev Alzheimers Dis.* 2018; 5:S167 (LBP17)
22. Manzano Palomo MS, Anaya Caravaca B, Balsa Breton MA, et al. Mild Cognitive Impairment with a High Risk of Progression to Alzheimer's Disease Dementia (MCI-HR-AD): Effect of Souvenaid((R)) Treatment on Cognition and (18)F-FDG PET Scans. *J Alzheimers Dis Rep.* 2019;3:95-102.
23. Soininen H, Solomon A, Visser PJ et al., on behalf of the LipiDiDiet clinical study group. 36-month results of the LipiDiDiet randomised, double-blind, controlled trial with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2020; in press.





# 7

## Conclusioni e prospettive per Souvenaid nella gestione del deterioramento cognitivo lieve



## 7.1 Background

Il declino cognitivo lieve (MCI) è eterogeneo ma in circa il 50% dei casi rappresenta uno stato di transizione tra un normale invecchiamento e la demenza.<sup>(1,2)</sup> La diagnosi precoce della malattia di Alzheimer (AD) nella fase MCI/prodromica offre l'opportunità di intervenire per migliorare la salute cerebrale o il funzionamento cognitivo e per gestire i fattori di rischio modificabili implicati nella progressione della malattia.<sup>(3)</sup> Gli obiettivi di questo documento sono descrivere e valutare l'attuale identificazione e gestione dei pazienti con MCI e valutare il ruolo di Souvenaid (un prodotto multi-nutriente) nella gestione della popolazione MCI. Poiché il termine MCI copre un'ampia gamma di presentazioni cliniche, un obiettivo importante è stato quello di esaminare il ruolo potenziale di Souvenaid sulla base delle prove che definivano specificamente i sottotipi MCI e AD. In particolare, questo documento si concentra sulla gestione dei pazienti con MCI con patologia AD sottostante (ad es. AD prodromica o MCI dovuta ad AD). La dieta e lo stato nutrizionale sono riconosciuti come considerazioni importanti per l'invecchiamento cerebrale sano e la demenza;<sup>(4)</sup> tuttavia, i risultati degli studi clinici per l'efficacia dei singoli interventi nutrizionali nel MCI sono limitati.<sup>(5)</sup> Gli studi clinici randomizzati di Souvenaid hanno fornito prove che questo supplemento nutrizionale migliora le prestazioni di memoria in soggetti con malattia di Alzheimer (AD) precoce,<sup>(6,7)</sup> ma non in quelli con stadi più avanzati di AD.<sup>(8)</sup> Più di recente, ricercatori europei hanno riportato risultati incoraggianti di uno studio su soggetti con AD prodromico (MCI da AD) che ha dimostrato degli effetti benefici di Souvenaid sulla cognizione e sulla funzione (NTB e CDR-SB) e sul tasso di atrofia dell'ippocampo.<sup>(9,10)</sup> Questi dati aprono alla possibilità di considerare Souvenaid come un'opzione di gestione per le persone con diagnosi di MCI dovuta a AD. Questo documento riassume le principali questioni cliniche rilevanti sull'utilizzo di Souvenaid nell'MCI causata da AD e si basa su opinioni di esperti e opinioni di consenso fornite in una riunione tenutasi a luglio 2018 alla presenza degli Autori. I partecipanti rappresentavano molti paesi e la dichiarazione di consenso presenta una visione globale della gestione del MCI.

## 7.2 Chi può beneficiare del trattamento con Souvenaid?

Studi randomizzati controllati hanno esaminato Souvenaid in vari pazienti con AD, dall'AD prodromica alla demenza da AD lieve-moderata, e i dati hanno mostrato che i benefici sono maggiori quando il prodotto viene utilizzato nelle prime fasi del decorso della malattia. Nello studio LipiDiDiet, analisi di sottogruppi pre-specificati hanno mostrato che i benefici di Souvenaid su cognizione, memoria e volume dell'ippocampo erano maggiori tra i pazienti con malattia molto lieve (MMSE  $\geq$  26).<sup>(9)</sup> Un'analisi esplorativa di questi dati ha mostrato che l'effetto di Souvenaid su CDR-SB è aumentato quando c'erano punteggi MMSE al basale più elevati. In pazienti con diagnosi di demenza, studi randomizzati controllati di Souvenaid hanno mostrato benefici significativi nell'AD lieve,<sup>(6,7)</sup> ma non nella demenza AD lieve-moderata trattata con farmaci (MMSE 14-24).<sup>(8)</sup> I bassi valori di NNT e l'eccellente NNH insieme agli alti tassi di aderenza al prodotto a lungo termine mostrano che Souvenaid è un'opzione nella malattia in stadio iniziale, incluso il MCI dovuto all'AD. I biomarcatori dovrebbero essere utilizzati per supportare la diagnosi di MCI da AD (AD prodromica) perché gli unici dati di studi controllati randomizzati che mostrano un beneficio clinico sono stati ottenuti in questa popolazione; i soggetti nello studio LipiDiDiet dovevano avere prove per la patologia AD sottostante basata sui risultati positivi di almeno un test diagnostico (CSF, MRI e 18F-FDG PET).<sup>(9)</sup> Non sono disponibili studi

sugli effetti di Souvenaid in pazienti con MCI con un diverso tipo diagnostico. Al momento, non ci sono prove sufficienti per dimostrare che i biomarcatori potrebbero essere utilizzati a livello individuale per controllare i benefici di Souvenaid.

### 7.3 Implicazioni per la pratica clinica e la ricerca

L'identificazione precoce degli individui a rischio di progressione da MCI a demenza AD è cruciale per facilitare la gestione del paziente in un momento in cui i cambiamenti patologici e i deficit clinici non sono ancora gravi.<sup>(11)</sup> I medici di base hanno un ruolo importante da svolgere nell'indirizzare gli individui con sospetta MCI per la valutazione specialistica. I dati suggeriscono che la gestione dei pazienti con diagnosi di MCI richiede un approccio multimodale che implichi cambiamenti nello stile di vita per ridurre gli effetti dei fattori di rischio modificabili (perdita dell'udito, obesità, ipertensione, fumo, depressione, inattività fisica, isolamento sociale e diabete mellito)<sup>(3)</sup> e promuova un'alimentazione sana.<sup>(4,12)</sup> Incoraggiare i pazienti ad adottare uno stile di vita e una dieta sana per supportare la funzione cognitiva è un primo passo importante nella gestione dei pazienti con MCI.<sup>(4,12)</sup> Inoltre, ai pazienti devono essere fornite informazioni sul prodotto Souvenaid, che può essere considerato un'ulteriore opzione terapeutica per i pazienti con MCI.

### 7.4 Conclusioni

**Il parere di consenso del gruppo di esperti è riassunto nella tabella 7.1. Sono necessarie ulteriori ricerche per perfezionare l'identificazione dei pazienti che hanno maggiori probabilità di beneficiare di Souvenaid e per valutare la risposta e il beneficio clinico durante la gestione a lungo termine.**

**Tabella 7.1.** Sintesi dell'opinione degli esperti su MCI

La diagnosi precoce di MCI richiede l'uso di adeguati test neuropsicologici combinati con un'attenta anamnesi clinica. I medici dovrebbero esplorare la storia clinica individuale del paziente perché fornisce importanti informazioni sui cambiamenti nei singoli pazienti, che possono essere indicatori del declino cognitivo emergente anche quando un test di *screening* oggettivo è normale.

Si raccomanda un approccio multimodale; gli interventi dietetici e nutrizionali dovrebbero essere considerati insieme a modifiche dello stile di vita individualizzato. La terapia farmacologica, ad eccezione del trattamento della depressione o di altri sintomi neuropsichiatrici, di solito non è appropriata per i pazienti con diagnosi di MCI.

Sebbene i singoli supplementi nutrizionali ad agente singolo non siano riusciti a produrre benefici cognitivi per i pazienti con MCI, merita considerazione un approccio nutrizionale più ampio.

L'evidenza di studi clinici controllati randomizzati suggerisce che Souvenaid potrebbe essere considerato come un'opzione per i pazienti con AD precoce, compreso il MCI.

Souvenaid dovrebbe essere considerato come un'opzione per i pazienti con diagnosi di MCI causata da AD (AD prodromica) o demenza da AD lieve. Souvenaid non è raccomandato per i pazienti con demenza da AD moderata o avanzata.

I pazienti con MCI devono assumere Souvenaid per 2 anni o più se vi è evidenza di un beneficio continuo.

## 7.5 Bibliografia

1. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatr Scand.* 2009;119:252-65.
2. Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2001;58:1985-92.
3. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet.* 2017;390:2673-734.
4. Vandewoude M, Barberger-Gateau P, Cederholm T et al: Healthy brain ageing and cognition: nutritional factors. *European Geriatric Medicine.* 2016;7:77-85.
5. Munoz Fernandez SS, Ivanauskas T, Lima Ribeiro SM. Nutritional Strategies in the Management of Alzheimer Disease: Systematic Review With Network Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2017;18:897.e13-e30.
6. Scheltens P, Kamphuis PJ, Verhey FR, et al. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: A randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010;6:1-10.e1.
7. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis.* 2012;31:225-36.
8. Shah RC, Kamphuis PJ, Leurgans S, et al. The S-Connect study: results from a randomized, controlled trial of Souvenaid in mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5:59.
9. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, et al. 24-month intervention with a specific multivitamin in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2017;16:965-75.
10. Hendrix SB, Soininen H, van Hees AMJ, et al. Alzheimer's Disease Composite Score: A Post-Hoc Analysis Using Data from the LipiDiDiet Trial in Prodromal Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis.* 2019;6:232-6.
11. Yassine HN. Targeting prodromal Alzheimer's disease: too late for prevention? *Lancet Neurol.* 2017;16:946-7.
12. Radd-Vagenas S, Duffy SL, Naismith SL, et al. Effect of the Mediterranean diet on cognition and brain morphology and function: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2018;107:389-404.





[www.nutricia.it](http://www.nutricia.it) | [specialisti@nutricia.com](mailto:specialisti@nutricia.com) | [www.direct.nutricia.it](http://www.direct.nutricia.it)  
Per informazioni: NUMERO VERDE 800-822096  
**Danone Nutricia S.p.A. Società Benefit**, via Carlo Farini, 41 - 20159 Milano

  
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION