



Azienda Ospedaliera  
**Ospedale Niguarda Ca' Granda**

# **PATOLOGIE METABOLICHE COME FATTORE DI RISCHIO PER IL DECLINO COGNITIVO**

Prof. Giancarlo Palmieri  
Primario E. Med. Interna  
Az. Osp. Niguarda Ca' Granda  
Milano

# DEFINIZIONE DEL DECLINO COGNITIVO

Mild Cognitive Impairment - MCI:

E' noto che la maggior parte delle persone vada incontro a un graduale declino cognitivo di pari passo con l'invecchiamento. Solo una ristretta minoranza, circa 1 individuo su 100, al trascorrere della vita non deve affrontare questo problema.

Alcuni di coloro che manifestano declino cognitivo presentano in realtà il declino cognitivo lieve, che consiste in una riduzione di efficienza mentale più grave del declino fisiologico dovuto all'età, ma non rispondente ai requisiti necessari per definire una demenza senile o la malattia di Alzheimer.

L'esatto confine tra il declino cognitivo legato al fisiologico processo di invecchiamento e il declino cognitivo patologico risulta di difficile definizione. Negli anni sono stati proposti alcuni criteri diagnostici per definire le sindromi prodromiche della demenza

# DEFINIZIONE DEL DECLINO COGNITIVO

Termini identificativi	Prima descrizione	Criteri diagnostici
Benign senescent forgetfulness	Kral VA. Senescent forgetfulness: benign and malignant. Can Med Assoc J 1962; 86: 257-60.	Disturbi della memoria
Age-associated memory impairment	Crook T, Bartus RT, Ferris SH, et al. Age associated memory impairment: proposed diagnostic criteria and measures of clinical change: report of a National Institute of Mental Health Work Group. Dev Neuropsychol 1986; 2: 261-76.	Declino soggettivo della memoria con deterioramento oggettivo della memoria comparato con lo stato della memoria di un giovane adulto
Late-life forgetfulness	Blackford RC, La Rue A. Criteria for diagnosing age associated memory impairment: proposed improvements in the field. Dev Neuropsychol 1989; 5: 295-306.	Declino della memoria associato con l'invecchiamento più deficit adattato all'età in 4 o più test cognitivi specifici

Termini identificativi	Prima descrizione	Criteri diagnostici
Aging-associated cognitive decline	Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. Int Psychogeriatr 1994; 6: 63-68.	Declino adattato all'età di ogni attività cognitiva
Age-related cognitive decline	American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual, 4th edn. Washington: American Psychiatric Association, 1994.	Declino oggettivo della funzione cognitiva non ulteriormente specificata
Mild cognitive decline	WHO. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: WHO, 1993.	Declino nei test cognitivi dell'apprendimento, della memoria o della concentrazione secondari a malattie definite
Mild neurocognitive decline	American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual, 4th edn. Washington: American Psychiatric Association, 1994.	Declino della memoria, dell'apprendimento, delle capacità percettivo-motorie, linguistiche o del funzionamento esecutivo
Cognitive impairment-no dementia	Graham JE, Rockwood K, Beattie BL, et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. Lancet 1997; 349: 1793-96.	Declino della memoria, dell'apprendimento, delle capacità percettivo-motorie, linguistiche o del funzionamento esecutivo in assenza di una demenza clinicamente definita
Mild Cognitive Impairment (MCI)	Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999; 56: 303-08.	Disturbo soggettivo da declino della memoria con declino oggettivo della memoria adattato per età e livello culturale, in assenza di demenza

# DEFINIZIONE DEL DECLINO COGNITIVO

Algoritmo diagnostico per MCI amnesico e non amnesico

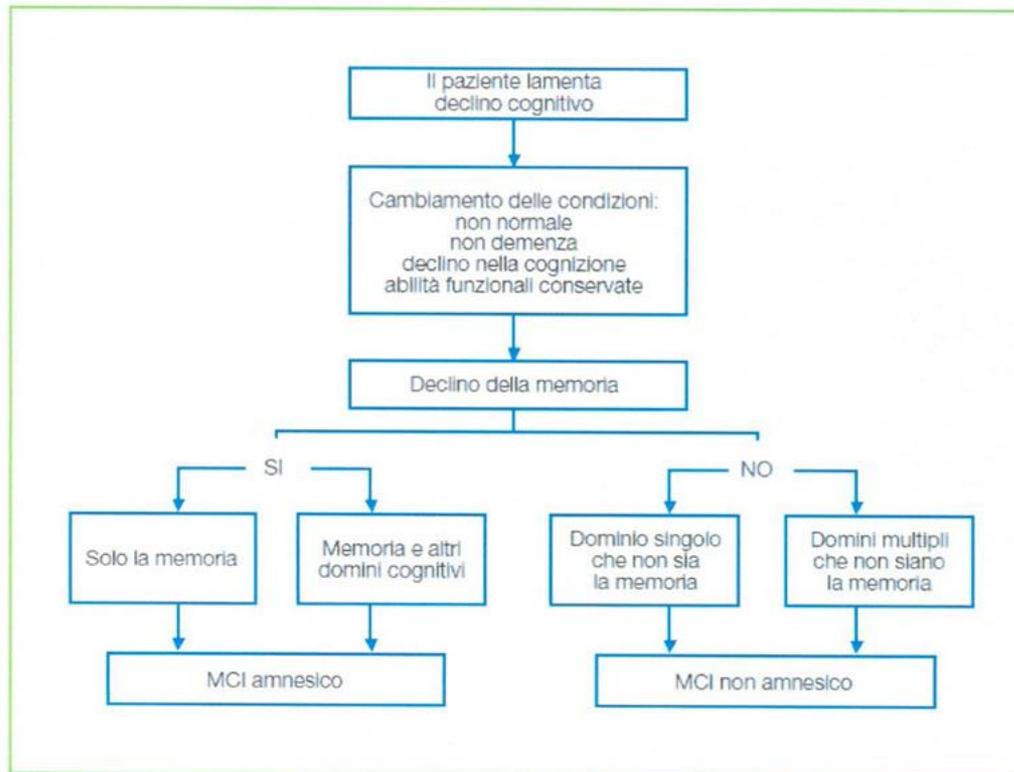
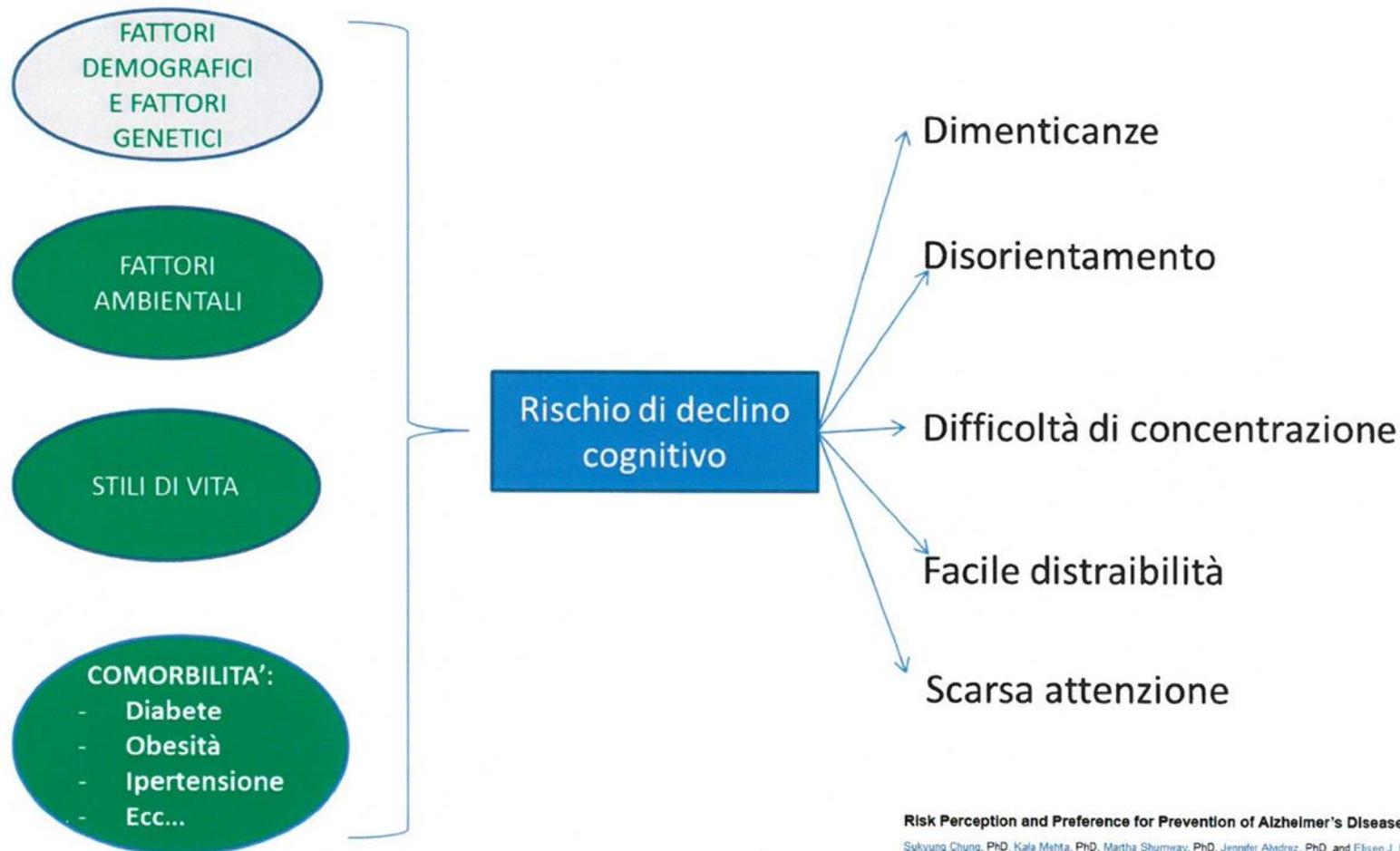


Figura 2: algoritmo diagnostico per il declino cognitivo lieve amnesico e non amnesico - MCI: Mild Cognitive Impairment (modificato da: Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. N Engl J Med. 2011 Jun 9;364(23):2227-34. doi: 10.1056/NEJMcp0910237.)

La prevalenza stimata del declino cognitivo lieve che emerge dagli studi di popolazione è compresa tra il 10 e il 20% delle persone con più di 65 anni.

Studi longitudinali hanno mostrato che le persone affette da declino cognitivo lieve **presentano un maggiore rischio di sviluppare demenza**

# FATTORI DI RISCHIO



**Risk Perception and Preference for Prevention of Alzheimer's Disease**

Sulkyung Chung, PhD, Kala Mehta, PhD, Martha Shumway, PhD, Jennifer Abdoez, PhD, and Eliseo J. Perez-Stable, MD

[Author information](#) • [Copyright and License information](#)

# FATTORI DI RISCHIO – caso diabete 2

## Il link DIABETE – MCI

Authors	Study population
Leibson et al 1997 [8]	1455 people aged 40–99 in the Rochester Epidemiology Project (USA)
Ott et al 1999 [9]	6370 elderly people in the Rotterdam Study (Netherlands)
Luchsinger et al 2001 [10]	1262 elderly people in the Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project cohort (USA)
Hassing et al 2002 [24]	702 elderly people in the Old-Old-Twin Study (Sweden)
MacKnight et al 2002 [11]	5574 elderly people in the Canadian Study of Health and Aging (Canada)
Peila et al 2002 [12]	2574 Japanese–American elderly men in the Honolulu-Asia Aging Study (USA)

Authors	Study population
Arvanitakis et al 2004 [13]	824 older people in the Religious Orders Study (USA)
Akomolafe et al 2006 [14]	2210 elderly people in the Framingham Study (USA)
Hayden et al 2006 [25]	3264 elderly people in the Cache County Study (USA)
Irie, et al 2008 [15]	2547 elderly people in the Cardiovascular Health Study Cognition Study (USA)
Raffaitin et al 2009 [16]	7087 elderly people in the Three-City Study (France)
Alonso et al 2009 [17]	11,151 people aged 46–70 in the Atherosclerosis Risk in Communities Study (USA)

Authors	Study population
Ronnemaa et al 2009 [18]	1125 elderly men in the Uppsala Longitudinal Study of Adult Men (Sweden)
Xu et al 2009 [19]	1248 elderly people in the Kungsholmen project (Sweden)
Ahtiluoto et al 2010 [20]	355 elderly people in the Vantaa 85+ study (Finland)
Mejia–Arango et al 2011 [21]	5398 elderly people in the Mexican Health and Aging Study (Spain)
Ohara et al 2011 [22]	1017 elderly people in the Hisayama Study (Japan)
Cheng et al 2011 [23]	1488 elderly people in the Washington Heights–Inwood Columbia Aging Project cohort recruited in 1999 (USA)

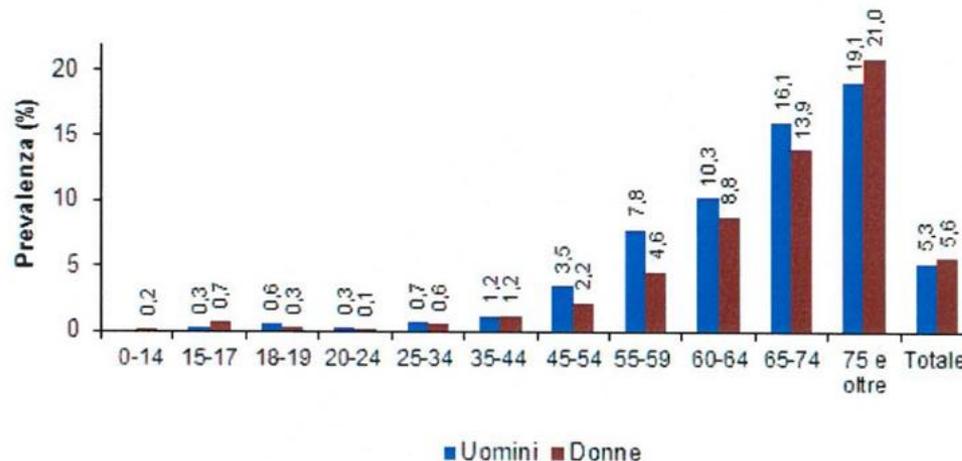
Tra il 1997 e il 2011 sono stati selezionati 18 studi di popolazione sul link diabete e demenza per un totale di 54.634 pazienti indagati

# FATTORI DI RISCHIO – caso diabete 2

Il link DIABETE – MCI

Secondo dati recenti diffusi dall'OMS, il diabete mellito colpisce 220 milioni di persone nel mondo con un elevato carico di morbilità e mortalità.

I dati riportati nell'annuario statistico ISTAT 2014 indicano che in Italia è diabetico il 5,5% degli italiani (5,3% degli uomini e 5,6 % delle donne), pari a oltre 3 milioni di persone. La prevalenza del diabete aumenta con l'età fino a raggiungere il 20,3% nelle persone con età uguale o superiore ai 75 anni



Fonte ISTAT 2014, elaborazione ISS

# FATTORI DI RISCHIO – caso diabete 2

Il link DIABETE – MCI

**Studio su un gruppo di persone di mezza età, nella media 55 anni, con diabete poco controllato.** Tutte le persone sono state studiate mediante speciali test cognitivi ed un tipo di risonanza molto sofisticata che permette di vedere minime alterazioni cerebrali.

Benché apparentemente le persone con diabete non accusassero alcun tipo di disturbo cognitivo avevano già alcuni deficit nella risposta ai questionari, confermati da lievi alterazioni strutturali valutati in risonanza.

**Table 2—Cognitive scores and depressive symptoms in this study sample**

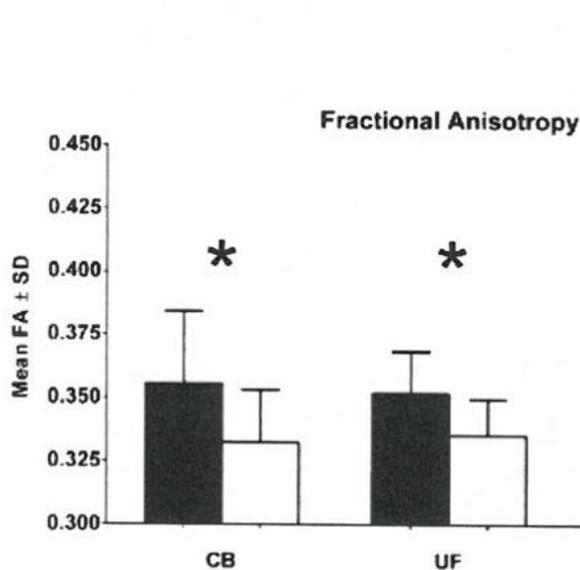
	Type 2 diabetic subjects (n = 18)		Control subjects (n = 19)		P value
	Mean	SD	Mean	SD	
WASI full-scale IQ	104.8	13.0	113.6	11.4	0.04
D-KEFS					
Verbal fluency, scaled	10.5	3.1	12.9	2.9	0.02
Trail making number-letter switching, scaled	9.2	3.8	11.0	2.8	0.11
RAVLT					
Immediate recall T score	46.8	10.7	53.3	10.4	0.05
Delayed recall T score	49.0	9.3	51.6	9.6	0.41
Grooved Pegboard, dominant hand, time, s	90.0	21.8	81.7	11.9	0.16
Hamilton Depression Rating Scale	5.0	4.0	2.9	4.0	0.14

D-KEFS, Delis-Kaplan Executive Function System; RAVLT, Rey Auditory Verbal Learning Test; WASI, Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence.

- WASI – full scale IQ: valuta abilità verbali, non verbali
- VERBAL FLUENCY: valuta la fluency nell'eloquio
- RAVLT: valuta la memoria a breve termine nel ricordo di parole

# FATTORI DI RISCHIO – caso diabete 2

Il link DIABETE – MCI



□ Diabete 2  
■ Controllo sano

Anisotropia frazionale -> tecnica di imaging che permette di ricostruire strutture biologiche in 3D

CB: Fascio Cingolato -> ha implicazioni cognitive specialmente nell'attenzione volontaria

UF: Fascicolo Uncinato -> permette, ad esempio, di associare un nome ad un volto

Riduzione significativa della FA per il fascio cingolato e il Fascicolo Uncinato a dimostrare come un mancato controllo della glicemia provoca compromissioni strutturali irreversibili e che inficiano vari domini cognitivi.

# FATTORI DI RISCHIO – caso diabete 2

Il link DIABETE – MCI



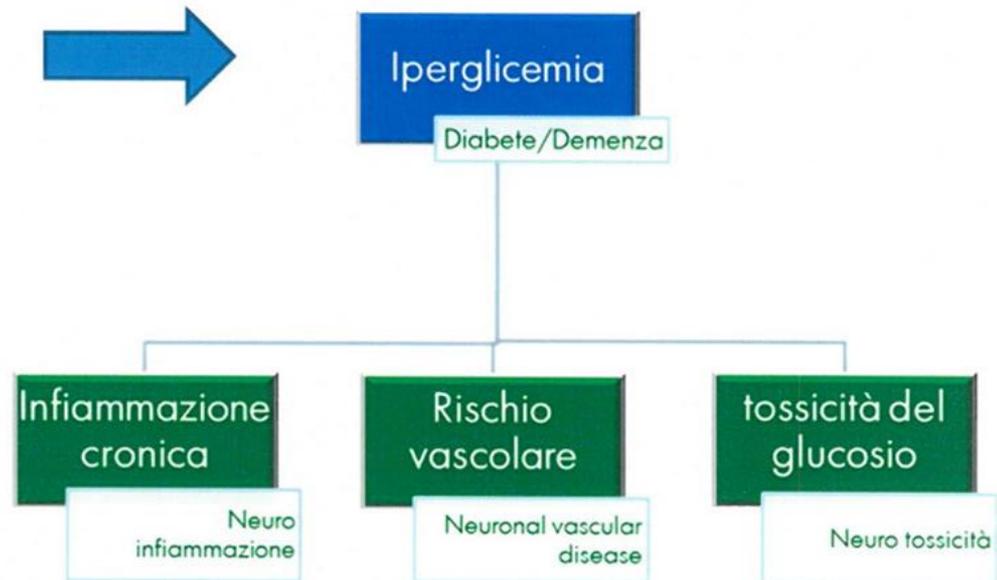
Curr Diab Rep (2014) 14:487  
DOI 10.1007/s11892-014-0487-z

---

DIABETES AND OTHER DISEASES-EMERGING ASSOCIATIONS (JJ NOLAN, SECTION EDITOR)

**Diabetes Mellitus and Dementia**

Toshiharu Ninomiya



# FATTORI DI RISCHIO – caso diabete 2

Il link DIABETE – MCI

## INFIAMMAZIONE CRONICA

- **Aumento delle citochine neuro-infiammatorie** -> IL-1, IL-6, TNF-alfa, PCR, eotaxina...
- **Alterazioni della memoria**

L'**infiammazione cronica** che si genera a causa del diabete **accelera**, per via dell'aumento di citochine infiammatorie nel tessuto cerebrale, **le alterazioni della memoria**.

1. Meccanismo diretto sulle cellule cerebrali
2. Sviluppo di problematiche cerebro vascolari

# FATTORI DI RISCHIO – caso diabete 2

Il link DIABETE – MCI

## FATTORI DI RISCHIO VASCOLARI

- **Aumento dello stress ossidativo cerebrale** -> alterazioni strutturali delle cellule e degli organelli subcellulari; sbilanciamento del rapporto omeostatico ROS/NO
- **Riduzione dell'afflusso sanguigno** -> alterazione dell'omeostasi trofica ed ossigenativa del neurone
- **Maggiore rischio ischemico** -> sofferenza neuronale
  
- **Alterazioni dei capillari neuronali**

Due Cochrane review hanno dimostrato che le terapie per ridurre il rischio cardiovascolare in soggetti diabetici non trattati agli esordi della patologia NON hanno abbassato il rischio di demenza;

# FATTORI DI RISCHIO – caso diabete 2

Il link DIABETE – MCI

IPERGLICEMIA/INSULINO RESISTENZA

- Neuro tossicità del glucosio
  - Riduzione della plasticità neuronale
  - Alterazione dei centri della memoria -> memoria di lavoro e attenzione
- Accumulo della proteina Beta amiloide -> per via del blocco della sua degradazione

# PANORAMA DEL TRATTAMENTO OGGI

In recenti lavori scientifici si afferma che, al momento attuale, mancano terapie efficaci per il trattamento del declino cognitivo lieve.

**La Food and Drug Administration degli Stati Uniti non ha approvato alcun medicamento destinato al trattamento di questa malattia.**

In diversi trial clinici controllati con placebo non si è riscontrata una riduzione del tasso di progressione verso la demenza tra i pazienti, affetti da declino cognitivo lieve, che siano stati trattati con i medicinali impiegati per trattare la malattia di Alzheimer (donepezil, galantamina, rivastigmina, somministrati alle dosi standard per il trattamento della malattia di Alzheimer per 2 o 4 anni)

Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005;352:2379-88. Yue J, Dong BR, Lin X, Yang M, Wu HM, Wu T. Huperzine A for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12;12:CD008827. doi: 10.1002/14651858.CD008827.pub2. Feldman HH, Ferris S, Winblad B, et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. *Lancet Neurol* 2007;6:501-12. [Erratum, *Lancet Neurol* 2007;6:849.]

# PANORAMA DEL TRATTAMENTO OGGI

In un trial destinato a valutare l'effetto del donepezil in soggetti affetti da declino cognitivo lieve si è evidenziato che tale farmaco ha ridotto il rischio di progressione verso la malattia di Alzheimer per i primi 12 mesi dello studio (e fino a 24 mesi nel sottogruppo dei soggetti portatori del gene APOE $\epsilon$ 4) ma non ha avuto effetto significativo sul rischio di progressione all'Alzheimer a 36 mesi.

# PROSPETTIVE FUTURE

La Fitoterapia può essere un aiuto per il medico soprattutto con l'obiettivo di incidere nel modo più significativo possibile sui fattori che determinano il declino delle funzioni cognitive sia nel caso dell'invecchiamento cerebrale fisiologico, sia nel caso del declino cognitivo lieve.

**Nell'ampio repertorio della fitoterapia e nell'ambito dell'integrazione alimentare ci sono componenti per le quali si può vantare un effetto scientificamente comprovato nel miglioramento delle funzioni cognitive o almeno nel rallentamento del declino cognitivo.**

# PROSPETTIVE FUTURE – focus *Bacopa monnieri*

*Bacopa monnieri* è una pianta impiegata da secoli nella medicina ayurvedica. È stata tradizionalmente adoperata come tonico cerebrale per migliorare la memoria, l'apprendimento e la concentrazione.

Le ricerche più recenti hanno focalizzato l'attenzione sugli effetti di miglioramento cognitivo della *Bacopa monnieri*, in particolare sulla capacità di migliorare la memoria, l'apprendimento e la concentrazione.



# PROSPETTIVE FUTURE – focus Bacopa monnieri

- Le saponine triterpenoidi e i loro bacosidi sono responsabili dell'abilità della Bacopa di incrementare la trasmissione dell'impulso nervoso.
- I bacosidi contribuiscono alla riparazione dei neuroni danneggiati grazie all'incremento dell'attività delle protein-chinasi, facilitano la sintesi neuronale, contribuiscono al ripristino dell'attività sinaptica e migliorano la trasmissione dell'impulso nervoso
- Basandosi sui risultati degli studi condotti sul modello animale si può affermare che i bacosidi esercitano attività antiossidante nell'ippocampo, nella corteccia frontale, nello striato.
- Emerge inoltre che l'estratto di Bacopa modula l'espressione di enzimi coinvolti nella generazione e nello scavenging di specie reattive dell'ossigeno nel cervello

# PROSPETTIVE FUTURE – focus Bacopa monnieri

**L'estratto di *Bacopa monnieri* in uno studio su soggetti anziani, randomizzato, controllato in doppio cieco, ha dimostrato di:**

- migliorare la memoria di lavoro;
- migliorare l'attenzione;
- migliorare l'elaborazione cognitiva;
- sopprimere l'attività dell'acetilcolinesterasi a livello plasmatico.

Peth-Nui T, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tong-Uh T, Piyavhatkul N, Rangseekajee P, Ingkaninan K, Vittaya-Areekul S. Effects of 12-Week Bacopa monnieri Consumption on Attention, Cognitive Processing, Working Memory, and Functions of Both Cholinergic and Monoaminergic Systems in Healthy Elderly Volunteers. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2012;2012:606424. doi: 10.1155/2012/606424. Epub 2012 Dec 18.

**\*In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, l'estratto di *Bacopa monnieri* ha dimostrato di migliorare le prestazioni in test associati all'attenzione e alla memoria verbale in soggetti anziani, in particolare nel test di attenzione (Wechsler Adult Intelligence Scale) ( $p=0,008$ ), nei test della memoria verbale (test di apprendimento di liste con richiamo differito - RAVLT) ( $p=0,008$ ), test di richiamo differito di coppie associate dissimili ( $p=0,014$ ), nei test di ritenzione visiva basati su disegni ( $p=0,035$ ).**

Bacharya HC, Desai RP, Saxena VS, et al. Efficacy and tolerability of BacopaMind<sub>®</sub> on memory improvement in elderly participants: A double blind placebo controlled study. *J Pharmacol Toxicol* 2008;3:425-434.

**\*L'estratto di *Bacopa monnieri* incrementa il richiamo libero della memoria in soggetti non dementi e quindi che *Bacopa* può essere impiegata per migliorare la memoria.** Le proprietà terapeutiche che vengono tradizionalmente attribuite a *Bacopa monnieri* sono state testate scientificamente in alcuni trial clinici randomizzati e controllati. Questa revisione sistematica è stata fatta con l'intento di esaminare l'evidenza scientifica degli effetti di *Bacopa* sulle prestazioni cognitive. Sono stati selezionati 6 lavori clinici di elevata qualità metodologica (punteggi sulla scala Jadad accresciuta compresi tra 6/10 e 10/10). La conclusione degli autori è che l'estratto di *Bacopa monnieri* incrementa il richiamo libero della memoria in soggetti non dementi e quindi che *Bacopa* può essere impiegata per migliorare la memoria.

Pase MP, Kean J, Sarris J, Neale C, Schley AB, Stough C. The cognitive-enhancing effects of Bacopa monnieri: a systematic review of randomized, controlled human clinical trials. *J Altern Complement Med*. 2012 Jul;18(7):647-52. doi: 10.1089/acm.2011.0367. Epub 2012 Jul 24.

**\*In uno studio clinico randomizzato in doppio cieco controllato con placebo, l'estratto di *Bacopa monnieri* ha dimostrato di indurre effetti positivi su memoria, funzioni cognitive, benessere mentale e performance cognitive del soggetto anziano.**

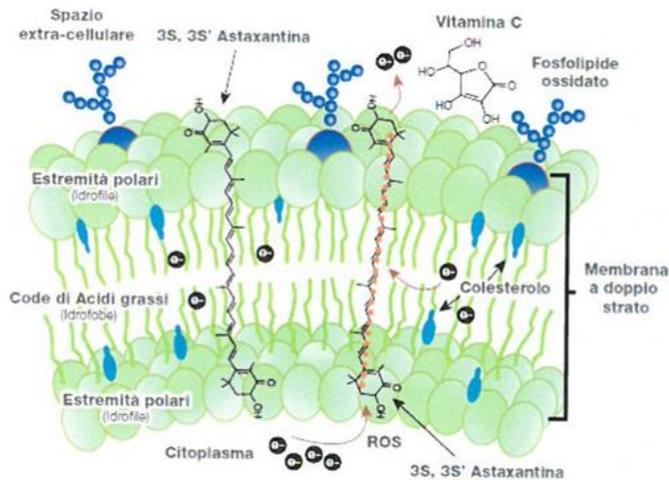
Calabrese C, Gregory WL, Leo M, Kraemer D, Bone K, Oken B. Effects of a standardized Bacopa monnieri extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med*. 2008 Jul;14(5):707-13. doi: 10.1089/acm.2008.0018.

# PROSPETTIVE FUTURE – focus Astaxantina da H.pluvialis

L'Astaxantina è un carotenoide che si posiziona entro le membrane cellulari e le lipoproteine circolanti, che non viene prodotto dal metabolismo umano e quindi deve essere introdotto con la dieta

L'Astaxantina ha, tra le numerose proprietà, azione antinfiammatoria e antiossidante e protegge la membrana plasmatica e la doppia membrana mitocondriale, migliorandone le funzioni e quindi incrementando la capacità del mitocondrio di produrre energia.

# PROSPETTIVE FUTURE – focus Astaxantina da H.pluvialis



La sua molecola ha una forma estesa con strutture polari ad entrambe le estremità e una zona non polare nel centro. hanno la capacità di sequestrare radicali liberi o altri ossidanti, sia in ambiente acquoso, sia in assenza di acqua.

La parte centrale non polare presenta una serie di doppi legami tra atomi di carbonio che forniscono alla molecola la capacità di rimuovere elettroni ad alta energia dai radicali liberi e delocalizzarli lungo quest'alternanza tra legami semplici e legami doppi.

Inoltre la presenza di estremità polari e di una parte centrale apolare consente all'Astaxantina di posizionarsi nel doppio strato fosfolipidico delle membrane cellulari

# PROSPETTIVE FUTURE – focus Astaxantina da *H.pluvialis*

**In uno studio condotto su soggetti sani della durata di 14 giorni, l'Astaxantina ha dimostrato di proteggere le LDL dall'attacco degli agenti ossidanti.**

Watanabe T, Hozawa K, Hirano R, et al. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by astaxanthin. *J Atheroscler Thromb* 2000;7:216-222.

**In uno trial clinico randomizzato, controllato in doppio cieco, della durata di 3 mesi, la supplementazione alimentare con Astaxantina ha dimostrato di ridurre significativamente la perossidazione lipidica rispetto al controllo.**

Korpel J, Resanen TH, Nyyssonen K, et al. Effects of astaxanthin supplementation on lipid peroxidation. *Int J Vitam Nutr Res* 2007;77:3-11.

**In uno studio ex vivo controllato con placebo, la somministrazione orale di Astaxantina a individui sani ha dimostrato di favorire il miglioramento del microcircolo ematico, grazie a una verifica condotta per mezzo di studi reologici.**

Miyawaki H, Takahashi J, Tsukahara H, Takahara I. Effects of astaxanthin on human blood rheology. *J Clin Biochem Nutr* 2008;43:69-74.

**In uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo della durata di 8 settimane su 42 soggetti sani, la somministrazione orale di Astaxantina ha dimostrato di ridurre:**

- il biomarker del danno ossidativo al DNA;
- il livello di proteina C reattiva, marker dell'infiammazione sistemica.

Sono state impiegate due differenti dosi: 2 o 8 mg/die. La dose più elevata non ha avuto effetti più significativi rispetto alla dose inferiore.

Park JS, Chyun JH, Kim YK, et al. Astaxanthin decreased oxidative stress and inflammation and enhanced immune response in humans. *Nutr Metab (Lond)* 2010;7:18. doi:10.1186/1743-7075-7-18

**In uno studio aperto condotto su soggetti sani con età compresa tra 50 e 69 anni della durata di 12 settimane, la somministrazione orale di Astaxantina ha dimostrato di migliorare alcune funzioni cognitive:**

- il tempo di reazione;
- l'attenzione;
- la memoria di lavoro.

Satoh A, Tsuji S, Okada Y, et al. Preliminary clinical evaluation of toxicity and efficacy of a new astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* extract. *J Clin Biochem Nutr* 2009;44:250-264.