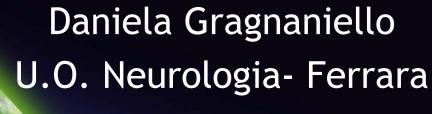




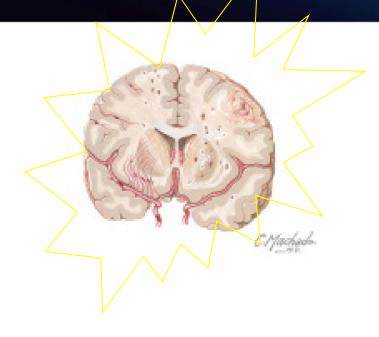
CIBO PER LA MENTE: le basi per una terapia nutrizionale alle demenze







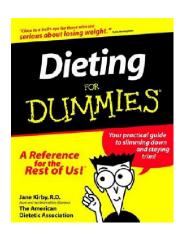
DIETA E DEMENZA



Risk factor?



Prevention?



07:53

Dietary factors and Alzheimer's disease



José A Luchsinger and Richard Mayeux

THE LANCET Neurology Vol 3 October 2004

-						
Reference	Setting	Design	Participants	Exposure	Outcome	Results
Luchsinger	WHICAP	Cohort	980 people age	Intake of calories, fats,	Incident AD	High intake of calories and f
et al≃			>65 years	proteins, carbohydrates		associated with high risk of AD in
						subjects with APOE <4 allele
Morris et al ^e	Chicago Health and	Cohort	815 community	Intake of dietary fats	Incident AD	High intake of unsaturated,
	Aging Project		residents age	measured with food		unhydrogenated fats related to lower
			≽65 years	frequency questionnaire		risk of AD
Morris et al ^e	Chicago Health and	Cohort	815 participants age	Intake of fish and n-3 fatty	Incident	High intake of n-3 fatty acids and
	Aging Project		>65 years and older	acids measured by food	dementia	weekly intake of fish associated with
				frequency questionnaire		lower risk of AD
Engelhart	Rotterdam Study	Cohort	5395 participants age	Fat intake measured by	Incident	No association between intake of
et al ^{er}			>55 years	SFFQ	dementia	subtypes of fat and risk of dementia
Barberger-	PAQUID	Cohort	1416 participants age		Incident	Weekly intake of fish or seafood
Gateau			>68 years		dementia	associated with low risk of incident AD
ot al ^{eg}						

SFFQ=semiquantitative food-frequency questionairre.

Table 1. Summary of studies relating antioxidant intake and risk of AD

	,					
Reference Masaki et al ^{sz}	Setting Honolulu-Asia Aging Study	_	Participants 3385 men, age 71-93 years	Exposure Use of supplements of vitamins C and E	Outcome AD, mixed dementia, vascular dementia. Cognitive function	Results Intake of supplements of both vitamins related to low risk of vascular dementia but not related to risk of AD; intake of either related to better
Grodstein et al ^{sz}	Nurses' Health Study	Cohort		Use of supplements containing vitamins C and E	TICS, delayed recall of TICS ten-word list, delayed recall of EBMT, verbal fluency, digit	cognitive function <u>Current users</u> of supplements had better global scores than non-users
Zandi et al⁵⁴	Cache County Study	Cohort	4540, 90% age ≽65 years	Use of vitamin C and E supplements	span backwards test Incident AD	Reduction in risk of AD in users of combination of vitamin C and E supplements, but not in users of those supplements alone
Engelhart et al ^{ss}	Rotterdam Study	Cohort	5395, age >55 years	Intake of vitamins C and E, carotenes, and flavonoids measured by SFFQ		Dietary vitamins C and E inversely related to risk of dementia
Morris et al ^{ss}	Chicago Health and Aging Project	Cohort	2889 community residents, age 65–102 years	Intakes of vitamins E and C and carotenes from food	Cognitive change of EBMT, MMSE, symbol digit modalities test (baseline and 3 years)	Vitamin E is inversely related to cognitive decline
Morris et al ^{s7}	Chicago Health and Aging Project	Cohort	dwelling people	Intake of dietary and supplement vitamins C and E, and β carotene measured by SFFQ	Incident AD	Dietary vitamin E intake inversely related with lower risk of AD. No association for intake of vitamin E supplement, vitamin C, or carotenoids
Luchsinger et al ^{ss}	Washington Height Columbia	Cohort	980 community dwelling individuals age	Intake of dietary and supplement vitamins C and E and carotenes	Incident AD	No relation between antioxidants with AD





measured by SFFQ

⇒65 years

Aging Project

U1.JJ

Table 2. Summary of studies of folate, vitamin B12, AD, and cognitive decline

Reference	Setting	Design	Participants	Exposure	Outcome	Results
Clarke et al™	Referral clinic	Case	76 patients with			Low concentrations of folate and
	population	control	pathologically confirmed	of homocysteine,	. ~	B12, and high concentrations of
			AD and 108 healthy controls	folate, and vitamin B12	presence of AD	homocysteine related to high risk of AD
Kwok et al™	Chinese	Randomised	50 patients with	Randomisation to	Change in	No association
	patients with	trial	cobalamin deficiency	intramuscular B12 vs	cognitive	
	vitamin B12 deficiency		age ≽60 years	control	scores	
Eastley et al®	Memory	Patients with	66 with dementia, 22	B12 replacement	Improvement	No improvement in patients with
	disorders	vitamin B12	with cognitive impairment		in neuro-	dementia; improvement in verbal
	clinic	deficiency	seen for a second visit		psychological	fluency in patients with cognitive
		treated with supplementation			tests	impairment without dementia.
Nilsson et al ^a	Psychogeriatric	Case series	33 patients with dementia	Oral B12 and folate	Improvement in	In 17 patients with high
	department		(eight AD, 19 VD, one FTD,	supplementation	MMSE and SKT	homocysteine concentrations,
			one mixed dementia, two			MMSE and SKT scores improved
			other)			after supplementation
Crystal et al [∞]	Bronx	Cohort	410 people without	Serum	Incident AD	No association between low
	Longitudinal Aging Study		dementia age 75-85 years	concentrations of vitamin B12		concentrations and AD risk
Wang et al∞	Kungsholmen	Prospective	Random sample of 370	Serum	Incident AD	Low concentrations of B12
	Project		people without dementia	concentration		or folate associated with
			age ≽75 years and older	of vitamin B12		doubling of AD risk vs
				and folate		normal concentrations

VD=vascular dementia; FTD=frontotemporal dementia; MMSE=mini-mental state examination; SKT=a cognitive performance test for cognition and memory.

Table 4. Summary of studies relating alcohol intake and risk of AD

	=======================================						
Reference Ruitenberg et al ^{***}	Setting The Rotterdam Study	Design Cohort	Participants 5395 people age ≥55 years followed for a mean of 6 years	Exposure Intake of alcohol and alcoholic beverages measured by SFFQ at baseline	Outcome Incident dementia	Results Intake of one to three drinks per day associated with lower risk of AD. No difference by type of alcoholic drink	
Mukamal et al ^{***}	The Cardiovascular Health Study	Nested case control	373 patients with dementia and 373 control individuals	Alcohol consumption by	Incident dementia	Intake of 1–6 drinks a week associated with lower risk of incident dementia	- 250 - 250
Galanis et al ^{***}	The Honolulu- Asia Aging Study	Cohort	3556 men age 71–93 years at follow-up	Alcohol intake by questionnaire 18 years before follow-up	Cognitive function assessed with CASI	Drinkers had better scores than non-drinkers; intake of up to one drink a day associated with better CASI scores than intake of no alcohol; intake of more than four drinks a day associated with cognitive impairment	
Luchsinger et al ¹¹²	WHICAP	Cohort	980 people without dementia at baseline studied for a mean of 4 years	Alcohol intake measured by SFFQ	Incident AD	Intake of wine associated with low risk of AD, but not total alcohol or other alcoholic drinks	
Truelsen et al ^{m2}	Copenhagen City Heart Study	Nested case control	83 cases of incident dementia and 1626 control individuals	Alcohol intake assessed 15 years before cognitive screening	Incident dementia	Monthly and weekly intake of wine associated with low risk of dementia; no association between total alcohol, beer, or liquor intake and risk of dementia	

SFFQ= semiquantitative food-frequency questionnaire; CASI=cognitive assessment screening instrument. Drink refers to alcoholic beverage.

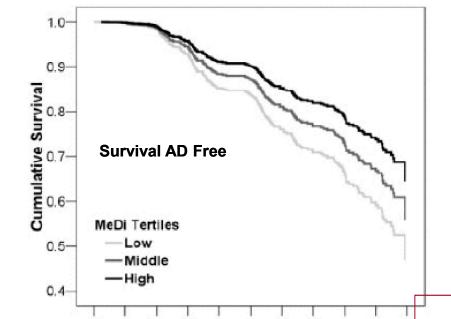
Dieta mediterranea e Demenza



Mediterranean Diet and Risk for Alzheimer's

Disease

Ann Neurol 2006;59:912–921



Years from Baseline

Interpretation: We conclude that higher adherence to the MeDi is associated with a reduction in risk for AD.



Adherence to a Mediterranean Diet, Cognitive Decline, and Risk of Dementia

Conclusions Higher adherence to a Mediterranean diet was associated with slower MMSE cognitive decline but not consistently with other cognitive tests. Higher adherence was not associated with risk for incident dementia.

JAMA. 2009;302(6):638-648

www.jama.com

Dieta Mediterranea



WHAT THIS STUDY ADDS

The contribution of the nine components to the apparent protective effect of the score assessing a dherence to traditional Mediterranean diet is approximately additive

The dominant components of the Mediterranean diet score as a predictor of lower mortality are moderate consumption of alcohol, low consumption of meat and meat products, and high consumption of vegetables, fruits and nuts, olive oil, and legumes



07:53

Dieta e rischio di AD



- I dati epidemiologici hanno dimostrato un'associazione tra alcuni modelli alimentari e un minor rischio di AD (4)
 - Assunzione regolare di pesce in grado di fornire PUFA (5,6)
 - Dieta mediterranea
 - L'aderenza alle raccomandazioni nutrizionali negli adulti di mezza età è associata con migliore performance di memoria in futuro (7)
- Questi dati suggeriscono che la supplementazione con specifiche combinazioni di nutrienti è più efficace nel migliorare la performance cognitiva rispetto all'integrazione di una singola sostanza nutritiva

^{1.} Malouf et al., Cochrane Database Syst Rev. 2008; (4):CD004514 2. Farina et al., Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD002854. 3·Malouf et al., Cochrane Database Syst Rev. 2003; (3):CD00432; 4.Salerno-Kennedy et al. Int J Vitam Nutr Res. 2005; 5. Kalmijn. J Nutr Health Aging 2000; 6. Barberger-Gateau et al. BMJ 2002; 7. Kesse-Guyot et al. Am J Clin Nutr 2011

Quali sono i migliori correlati con la demenza?



• Perdita sinaptica / perdita neuronale

Calo di neurotrasmettitori - ach

"tangles" neurofibrillari

• "placche" amiloide

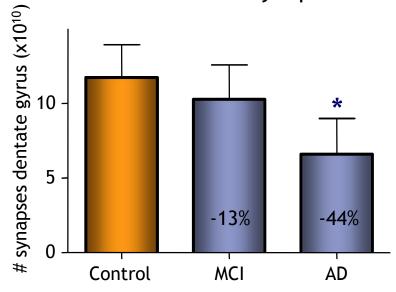
La perdita sinaptica rappresenta la base di deficit strutturali in soggetti AD - nuove possibilità di interventi

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

Robert D. Terry, MD,* Eliezer Masliah, MD,* David P. Saimon, PhD,* Nietsor Butters PhD,* Richard DeTeresa, BS,* Robert Hill, PhD,* Lawrence A. Hanser, MD,* and Robert Katzman, MD*

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

Reduced number of synapses



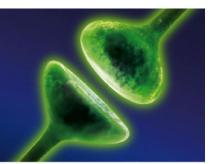
VIEWPOINT

Alzheimer's Disease Is a Synaptic Failure

Dennis J. Selkoe

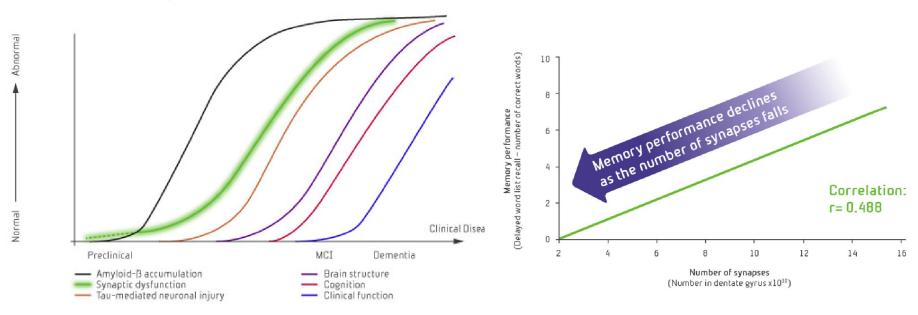
SCIENCE VOL 298 25 OCTOBER 2002

Decorso clinico e perdita sinaptica in AD



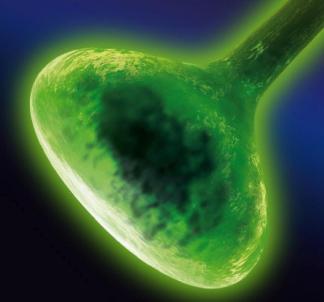
La perdita sinaptica è un evento precoce in AD ¹

La perdita sinaptica è associata alla perdita di memoria²



La riduzione sinaptica è un fenomeno precoce nel decorso di AD e correla con il declino nella performaces mnesica





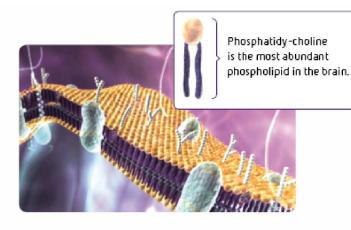
I nutrienti specifici necessari per mantenere il turnover sinaptico

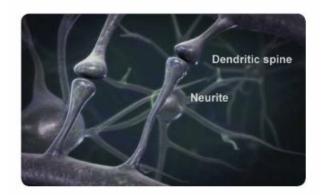
Le modificazioni nell'AD



Composizione, struttura e funzione della sinapsi







- Sinapsi e neuriti sono costituiti principalmente da membrane neuronali
- La membrana neuronale è responsabile di numerose attività neuronali necessarie per la funzione normale del cervello
- Il funzionamento neuronale è profondamente influenzato dalla degenerazione e dai cambiamenti nella struttura della membrana, per esempio in AD
- Struttura e funzione del cervello sono influenzati da elementi nutritivi ottenuti dalla dieta

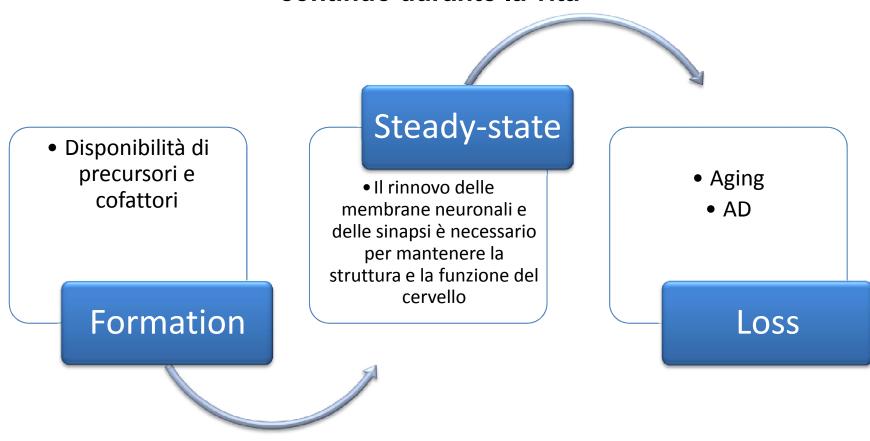
Per il mantenitmento della funzione cerebrale sono necessari alcuni nutrienti



- Il cervello ha bisogno di nutrienti specifici per costruire e mantenere la sua struttura (1)
- Carenze nutrizionali sono associate con alterazioni della funzione cerebrale, per esempio:
 - ➤ Livelli di acidi grassi Omega 3 influenzano l'umore, il comportamento, lo stress, la depressione e demenza (1-3)
 - La carenza di vitamina B è legata a disordini neurologici e disturbi psicologici (1)
- La necessità di fornire nutrienti specifici al cervello può essere aumentata in malattie neurologiche, come ad esempio AD (4)

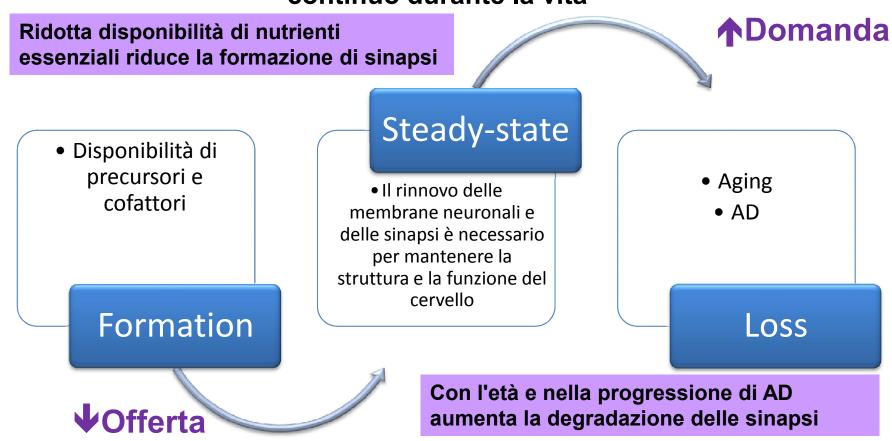
Dinamica dei processi di rinnovamento delle sinapsi

Il processo di formazione/degradazione sinaptica avviene in modo continuo durante la vita^{1,2}



Dinamica dei processi di rinnovamento delle sinapsi

Il processo di formazione/degradazione sinaptica avviene in modo continuo durante la vita^{1,2}



2 elementi caratterizzano le esigenze nutrizionali in AD



Nutrition 29 (2013) 1080-1089



Contents lists available at ScienceDirect

Nutrition





Review

Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease

Weiqian Mi Ph.D. ^a, Nick van Wijk M.Sc. ^a, Mehmet Cansev Ph.D. ^b, John WC. Sijben Ph.D. ^a, Patrick JGH. Kamphuis Ph.D. ^{a,c,*}

^a Nutricia Advanced Medical Nutrition, Danone Research, Centre for Specialised Nutrition, Wageningen, The Netherlands

^b Uludag University Medical School, Department of Pharmacology, Bursa, Turkey

^cUtrecht Institute for Pharmaceutical Sciences (UIPS), Utrecht University, Utrecht, The Netherlands

Maggiore fabbisogno di nutrienti in early AD (1/2)



Incremento nella perdita sinaptica

- La perdita progressiva di sinapsi e spine dendritiche è una caratteristica precoce in AD
 - La perdita graduale si sinapsi è un processo fisiologico dell'età
 - Nella patologia AD-correlata la perdita sinaptica appare significativamente accelerata
- La formazione ed il mantenimento di strutture neuronali è un processo dinamico che dipende dalla disponibilità di precursori e cofattori di membrane neuronali
- Il fabbisogno di nutrienti e cofattori per il rinnovo/mantenimento delle sinapsi è maggiore nei soggetti AD rispetto ai soggetti sani

A causa della perdita di sinapsi, il bisogno di nutrienti specifici è aumentato nei pazienti con precoce AD

Maggiore fabbisogno di nutrienti in early AD (2/2)



Stato di nutrienti scadente

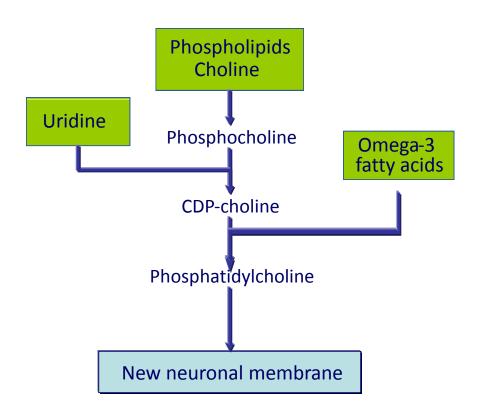
- Livelli di precursori e cofattori di membrane neuronali (DHA, vitamine C, E, B12 e folati), sono più bassi nei pazienti con AD rispetto ai controlli sani
- Diversi fattori contribuiscono a determinare uno stato di nutrienti scadente:
 - Alterato apporto di nutrienti per perdita di appetito e disgeusia
 - Modifiche fisiologiche nel metabolismo associate all'età (es. ridotta biobiosintesi epatica di DHA)
 - Maggior utilizzo di nutrienti causato dalla perdita di sinapsi associata alla progressione della AD

A causa dello scarso livello di nutrienti, il bisogno di nutrienti specifici è aumentato nei pazienti con precoce AD

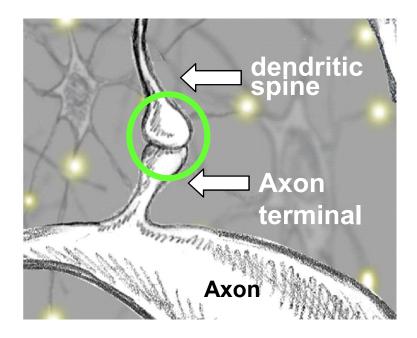
^{1.} Lin PY et al J Clinical Psychiatry 2012.; 2. Loef MGN et al J Alzheimers Dis 2011; 3. Lopes da Silva et al, Alheimers Dement, in press

La sintesi di membrane neuronali viene controllata da precursori alimentari

The Kennedy pathway for biosynthesis neuronal membrane

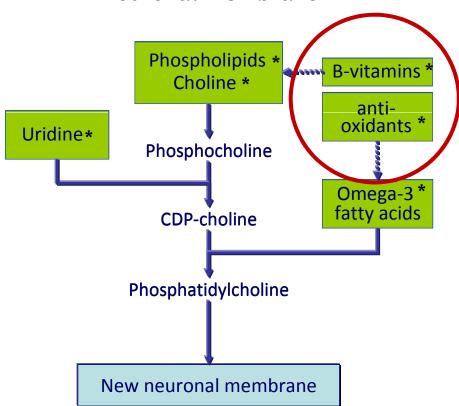


Membranes are main constituents of synapses

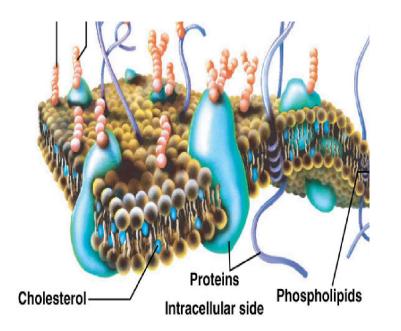


Precursori alimentari e cofattori: un "progetto" per migliorare la formazione di sinapsi

The Kennedy pathway for biosynthesis neuronal membrane

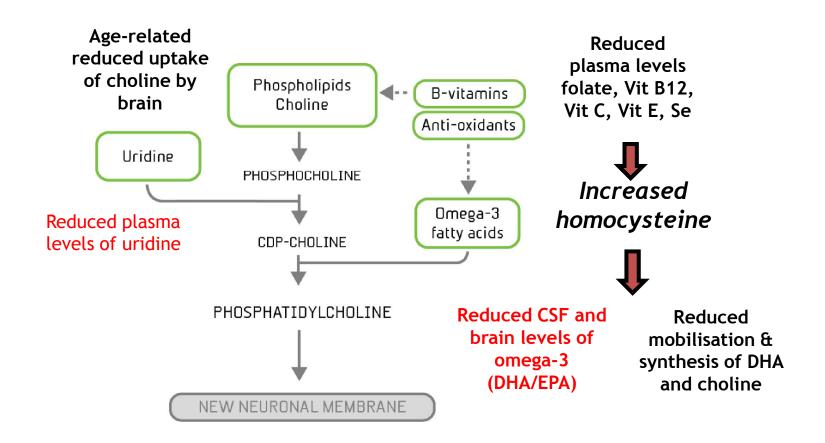


Membranes are main constituents of synapses



Le carenze nutrizionali riducono le capacità di riparazione delle membrane





Scadente apporto di nutrienti dovuto a impoverimento delle scelte alimentari in early AD

Current Research

Poor Nutrient Intakes during 1-Year Follow-Up with Community-Dwelling Older Adults with Early-Stage Alzheimer Dementia Compared to Cognitively Intact Matched Controls

BRYNA SHATENSTEIN. PhD. PDt*: MARIE-JEANNE KERGOAT. MD: ISABELLE REID. MSc. DtP*

Ridotto apporto alimenti contenti

DHA
vitamin B-6
vitamin B-12
Folate
vitamin C
vitamin E

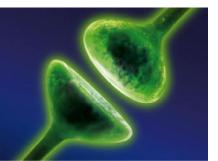
Scarsa introduzione di

Fruits Nuts Seeds Fish

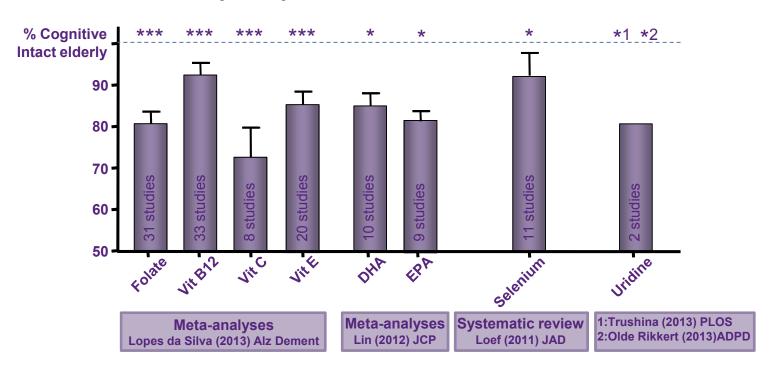
Aumentata introduzione di

Sugars & Snacks

Riduzione dei livelli di precursori e cofattori in AD



Plasma nutrient status in AD Meta-analyses, systematic review and observations



Meta-analisi -Ridotto livello di nutrienti in AD Independente dallo stato nutrizionale



Alzheimer's Solution

Dementia

Alzheimer's & Dementia ■ (2013) 1-18

Review Article

Plasma nutrient status of patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis

Sofia Lopes da Silva^{a,b}, Bruno Vellas^c, Saskia Elemans^a, José Luchsinger^d, Patrick Kamphuis^{a,b}, Kristine Yaffe^e, John Sijben^{a,*}, Martine Groenendijk^a, Theo Stijnen^f

Meta-analisi: ridotti livelli plasmatici di DHA e EPA in pazienti affetti da Demenza



FOCUS ON ALZHEIMER'S DISEASE AND RELATED DISORDERS

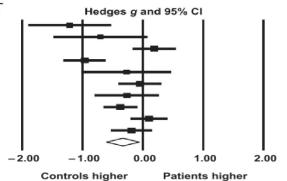


J Clin Psychiatry 2012; 73(9): 1245-1254

A Meta-Analytic Review of Polyunsaturated **Fatty Acid Compositions in Dementia**

Pao-Yen Lin, MD, PhD; Chih-Chiang Chiu, MD, PhD; Shih-Yi Huang, PhD; and Kuan-Pin Su, MD, PhD

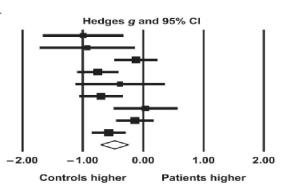
DHA			Statistics		
Group	Study	Hedges g	95% CI	Z Value	P Value
Dementia	Conquer et al, 200035 (AD)	-1.210	-1.889 to -0.531	-3.490	.0005
Dementia	Conquer et al, 200035 (OD)	-0.702	-1.468 to 0.064	-1.797	.0724
Dementia	Laurin et al, 2003 ²⁹	0.190	-0.159 to 0.538	1.066	.2863
Dementia	Tully et al, 2003 ³¹	-0.962	-1.303 to -0.622	-5.542	.0000
Dementia	Boston et al, 2004 ²⁷	-0.270	-1.001 to 0.462	-0.723	.4699
Dementia	Hirai et al, 2005 ²⁸	-0.047	-0.394 to 0.300	-0.265	.7911
Dementia	Selley, 2007 ³⁶	-0.263	-0.787 to 0.262	-0.982	.3261
Dementia	Cherubini et al, 200734	-0.368	-0.638 to -0.098	-2.675	.0075
Dementia	Arsenault et al, 200932	0.103	-0.199 to 0.404	0.666	.5052
Dementia	Lopez et al, 2011 ³⁰	-0.185	-0.514 to 0.144	-1.105	.2693
Dementia pooled		-0.327	-0.595 to -0.058	-2.387	.0170



FPA

			Gtationio		
Group	Study	Hedges g	95% CI	Z Value	P Value
Dementia	Conquer et al, 200035 (AD)	-0.994	-1.656 to -0.333	-2.946	.0032
Dementia	Conquer et al, 200035 (OD)	-0.927	-1.709 to -0.145	-2.325	.0201
Dementia	Laurin et al, 2003 ²⁹	-0.117	-0.465 to 0.231	-0.659	.5098
Dementia	Tully et al, 200331	-0.750	-1.085 to -0.414	-4.380	.0000
Dementia	Boston et al, 2004 ²⁷	-0.379	-1.114 to 0.355	-1.012	.3116
Dementia	Hirai et al, 200528	-0.694	-1.048 to -0.341	-3.847	.0001
Dementia	Selley, 2007 ³⁶	0.042	-0.480 to 0.564	0.158	.8748
Dementia	Arsenault et al, 200932	-0.134	-0.436 to 0.168	-0.872	.3832
Dementia	Cherubini et al, 200734	-0.568	-0.839 to -0.297	-4.110	.0000
Dementia pooled		-0.467	-0.693 to -0.241	-4.057	.0000

Statistics



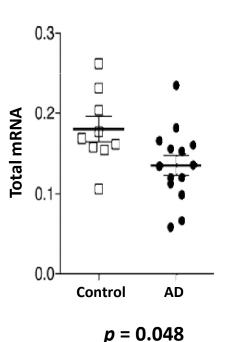
Ridotta biosintesi endogena: DHA

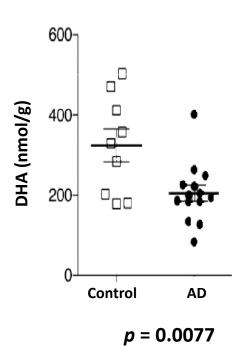


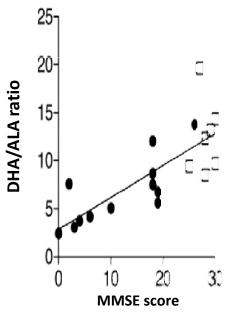
Impaired liver conversion of ALA to DHA¹

Reduced peroxisomal **D-bifunctional** protein expression

Reduced liver biosynthesis of DHA Impaired conversion ALA to **DHA** correlates with MMSE





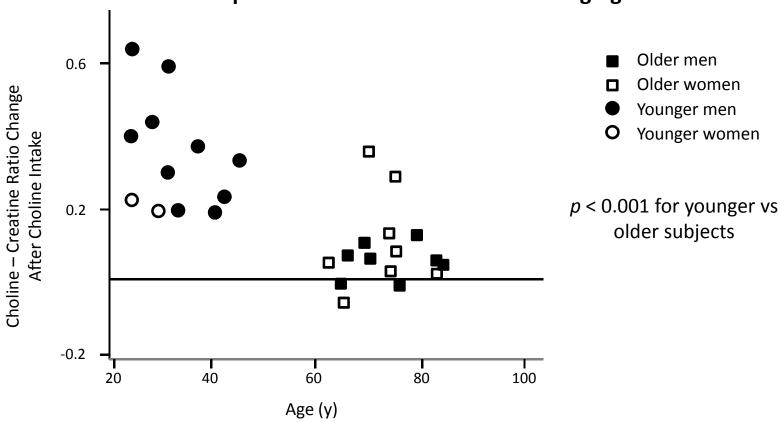


$$r = 0.78$$
, $p = 0.0001$

Deficit in captazione ed assorbimento di nutrienti: colina



Brain Uptake of Choline Decreases With Aging



- Choline intake increases plasma levels similarly in younger and older adults
- Brain choline shows lower increase after choline intake in older compared with younger adults

Potenziali cause per un ridotto livello di nutrienti in AD



Dieta e alterato apporto di nutrienti

- Riduzione di Appetito
- Modifiche del comportamento
- Apporto energetico ridotto

Ridotta biosintesi endogena

 Ridotta funzione epatica in meccanismi di conversione di nutrienti

Apporto ed assunzione di nutrienti ridotto

Riduzione età-correlata di uptake di colina a liìvello cerebrale²

Aumento della degradazione della fosfaditilcolina di membrana

Alterato apporto di nutrienti in A: potentiali cause



Stadio Preclinico

- Modificazioni nella regolazione dell'appetito
 - Ipometabolsmo di ipotalamo, atrofia Ippocampale, perdita di olfatto e gusto
 - Predisposizione genetica
- Metabolic changes: increase TNF-alpha levels

AD

- Deficit di memoria e di attenzione
 - Ridotta assunzione e scelta sbilanciata dei nutrienti
- Aumentato fabbisogno energetico
 - Restless, wandering
 - Co-morbidità

Stadio di AD avanzato

- Apporto energetico ridotto
- Aprassia, depenenza
- Disfagia
- Effetti avversi a farmaci

Take home message 1

Key points	Supporting points
La nutrizione è importante per lo sviluppo e il mantenimento di un cervello	Macro e micronutrienti hanno un ruolo essenziale per lo sviluppo e il mantenimento di un cervello funzionante sano
funzionante sano	L'assunzione di nutrienti specifici è in grado di influenzare il declino cognitivo e il rischio di sviluppare AD
I pazienti con AD hanno esigenze nutrizionali specifiche	Lo stato nutrizionale è ridotto nei pazienti con AD (rispetto ai controlli sani) e tende a peggiorare con il progredire della malattia
Specificine	La necessità di precursori di membrana neuronale è aumentata nei pazienti con early-AD a causa della perdita di sinapsi e di uno status di nutrienti più basso
	AD è una malattia multifattoriale con molti fattori di rischio, quindi, l'intervento nutrizionale non deve essere interpretata come la soluzione a questa malattia complessa

Key points	Supporting points
I pazienti con early- AD	La malattia di Alzheimer porta ad una crescente perdita di sinapsi
hanno uno status di nutrienti inferiore e una maggiore necessità di nutrienti specifici	La ridotta disponibilità di precursori membrana neuronale può limitare la formazione di sinapsi
IPrecursori membrana neuronale sono necessari per la manutenzione e il	Alcune vie metaboliche nel cervello (implicate nei processi di formazione delle membrane) dipendono dalla disponibilità simultanea di una specifica combinazione di nutrienti
rinnovo delle strutture neuronali	La disponibilità di precursori neuronali di membrana influenza la struttura e la funzionalità delle membrane neuronali stesse

Key points	Supporting points
La disponibilità di nutrienti chiave necessari per	Pazienti con AD hanno bassi livelli di DHA, vitamine A, C, E e B12, folati, e uridina, rispetto ai controlli sani di pari età
sostenere la formazione e la funzione delle sinapsi è più bassa in AD (rispetto ai controlli sani)	I pazienti con AD mostrano livelli ridotti di DHA nel cervello
Molteplici fattori contribuiscono ad un impoverimento nello stato nutrizionale nei pazienti con	Diminuzione dell'appetito, alterazione del gusto e dell'olfatto, e cambiamenti comportamentali in AD portano ad assunzione di nutrienti alterata ((piccole dimensioni delle porzioni e "foodneglect")
AD	Nei pazienti anziani con AD, vi è evidenza di una ridotta biosintesi endogena di nutrienti chiave, per esempio, la conversione epatica di ALA a DHA
	Cambiamenti legati all'età in assunzione ed assorbimento dei nutrienti e possono ridurre la disponibilità di nutrienti chiave nel cervello

L'intervento nutrizionale in una malattia multifattoriale



Fattori di ischio riconosciuti

Age

Genetics e.g. Apo E4 Gender

Education

Comorbidities

Diet

Physical activity

L'alimentazione è un fattore di rischio modificabile tuttavia l'intervento nutrizionale non può prevenire AD

Meccanismi patogenetici principali di AD

B amyloid

Tau protein Synaptic dysfunction

Nutrienti specifici possono influenzare i meccanismi di malattia, ad esempio, formazione e funzione delle sinapsi, ma non cambiano la patologia sottostante AD

Decorso di malattia³

Worsening AD symptoms, loss of functionality and irreversible disease progression

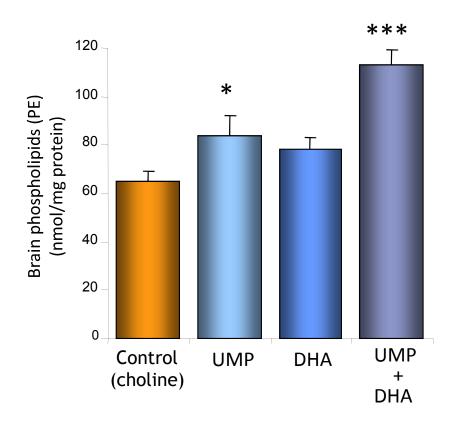
L'intervento nutrizionale può migliorare lo stato nutrizionale e migliorare i sintomi specifici di AD, ma non ci sono prove per un effetto "disease modification"

^{1.} Ballard et al. Lancet 2011; 2. Querfurth et al. NEJM 2010; 3. Gauthier 1996; 4. Mi et al. Nutrition 2013; 5. van Wijk et al. J Alzheimers Dis. 2013

L'introduzione di singoli nutrienti in AD/MCI: non vi sono evidenze di effetti positivi sulla funzione cognitiva

Nutrient	Author	Journal	JAMA	#Subjects/ Duration	Outcome
	Quinn	JAMA	JAIVIA 100 000	402	DHA compared with placebo did not slow the rate of cognitive and
	2010		100 V	18 months	functional decline in mild-moderate AD patients.
n3 PUFAs	Freund-Levi 2006	Arch Neurol	ARCHIVES NEUROLOGY	174 6 months	Administration of n3PUFA in mild -moderate AD patients did not delay the rate of cognitive decline according to the MMSE or the cognitive portion of the ADAS. However, positive effects were observed in a small group of patients with very mild AD (MMSE>27)
	Aisen 2008	JAMA	JAMA	409 18 months	This regimen of high-dose B vitamin supplements does not slow cognitive decline in individuals with mild to moderate AD.
B-vitamins	McMahon 2006	N Eng J Med	STATE OF THE STATE	276 24 months	The results of this trial do not support the hypothesis that homocysteine lowering with B vitamins improves cognitive performance.
	Dysken 2014	JAMA	JAMA	304 Mean f-up 27 months	Among patients with mild to moderate AD, 2000 IU/d of alphatocopherol compared with placebo resulted in slower functional decline.
Vitamin E / Antioxidants	Petersen 2005	N Eng J Med	M12 M2 M2 M3	769 36 months	Vitamin E had no benefit in patients with mild cognitive impairment.
	Galasko 2012	Arch Neurol	NEUROLOGY	52 16 weeks	However, this treatment (vitamin E + vitamin C plus α-lipoic acid) raised the caution of faster cognitive decline
Vitamin D2	Stein 2011	J Alz Disease	JAD	32 8 weeks	We conclude that high-dose vitamin D provides no benefit for cognition or disability over low-dose vitamin D in mild-moderate AD
Ginkgo biloba	DeKosky 2008	JAMA	JAMA	3069 median f-up 6.1 Y	Ginkgo biloba at 120 mg twice a day was not effective in reducing either the overall incidence rate of dementia or AD incidence in elderly individuals with normal cognition or those with MCI.

Precursori alimentari possono essere limitanti processo di sintesi di membrane - Precursori alimentari agiscono in modo sinergico





Prof Richard Wurtman



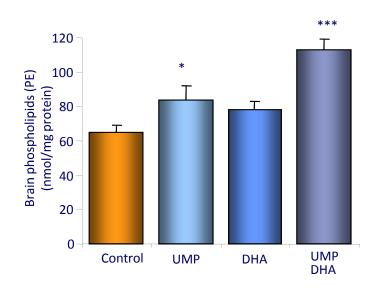


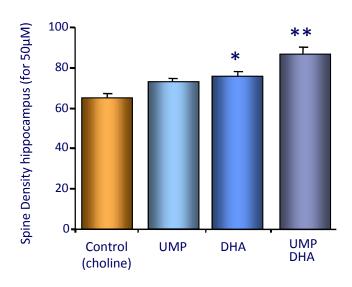
L'approccio con i Multi-nutrienti: incremento di strutture fondamentali delle membrane neuronali

In un modello preclinico una combinazione di UMP and DHA ha un'azione sinergica nell'incrementare fosfolipidi, densità di spine dendritiche e proteine sinaptiche¹⁻³

Brain phospholipid levels^{1,2}

Dendritic spine density³





Take home message

Key points	Supporting points
L'introduzione di singoli nutrienti ha effetti limitati su capacità cognitive e declino funzionale in pazienti con AD	La maggior parte degli studi relativi all'introduzione di singole sostanze nutritive non ha riscontrato alcun effetto benefico sulla cognizione. Inoltre, revisioni Cochrane hanno concluso che le prove a beneficio dei singoli nutrienti sulla funzione cognitiva è 'incoerente e poco convincente'.
Aumentare la disponibilità di precursori di membrane neuronali supporta la formazione e la funzione delle sinapsi	Gli studi preclinici hanno dimostrato che il DHA o EPA, uridina, colina e aumentano la sintesi dei fosfolipidi, crescita dei neuriti, livelli di proteine sinaptiche, e il numero di spine dendritiche. Inoltre si dimostrato che la combinazione di questi nutrienti ha effetti maggiori dei nutrienti considerati singolarmente

Applicazioni in altre patologie neuro degenerative



Parkinson's disease



Effetti positivi di UMP and DHA sul comportamento e sulla trasmissione dopaminergica nel modello PD

Neurological trauma



Fortasyn connect ha un ruolo neuroprotettivo e migliora il recupero nel modello di lesioni del midollo spinale

Depression



DHA + B vit + PL normalizzano il comportamento depressivo-come in modelli sperimentali farmacoresistenti

Brain development



UMP and DHA migliorano lo sviluppo sinaptico nel prematuro (2 externally funded clinical trials ongoing at Oxford University)

ADHD



Fortasyn migliora la connettività, il rilascio dei neurotrasettitori e l'apprendimento

Brain tumour



Ketocal adiuvante efficace per radioterapia in tumori cerebrali (modello: riduzione tumore e aumento della sopravvivenza)

Grazie per l'attenzione

