

VALUTAZIONE dell'EFFICACIA CLINICA

di un preparato a base di estratto di *Bacopa monnieri*, astaxantina, fosfatidilserina e vitamina E (Illumina[®]) nel trattamento del **DECLINO COGNITIVO LIEVE**

La maggior parte delle persone va incontro a un graduale declino cognitivo di pari passo con l'invecchiamento. Alcuni di costoro sono affetti dal cosiddetto declino cognitivo lieve (MCI -Mild Cognitive Impairment), che consiste in una riduzione di efficienza mentale più grave del declino fisiologico attribuibile all'invecchiamento, ma non rispondente ai requisiti necessari per diagnosticare una demenza senile o la malattia di Alzheimer [1]. La prevalenza stimata del MCI che emerge dagli studi di popolazione è compresa tra il 10 e il 20% delle persone con più di 65 anni [2-6].

La possibilità di identificare precocemente i pazienti con MCI risulta particolarmente importante in fase di prevenzione al fine di prolungare il tempo di vita attiva, mantenendo nel contempo una buona qualità di vita. Si ritiene che l'origine del MCI sia complessa e che coinvolga anche fattori tossici per le cellule nervose e alterazioni della circolazione sanguigna cerebrale

SCOPO DELLO STUDIO

Lo studio clinico, prospettico di coorte aveva come obiettivo principale quello di valutare l'efficacia di un preparato fitoterapico, costituito da estratto di *Bacopa monnieri* (BM), estratto di *Haematococcus pluvialis* (astaxantina- ATX), fosfatidilserina (PS) da soia e vitamina E (VE) di origine vegetale (Illumina[®], Cristalfarma) sulle facoltà cognitive in un gruppo di pazienti di età superiore a 47 anni affetti da MCI ($28 \geq \text{MMSE} \geq 22$). L'altro obiettivo è la verifica della sicurezza d'uso e della tollerabilità di Illumina[®].

CARATTERISTICHE DEI PARTECIPANTI

Sono stati arruolati soggetti di ambo i sessi di età ≥ 47 anni affetti da decadimento cognitivo di grado lieve-moderato, che rispettassero alcuni criteri di inclusione e di esclusione.

Sono stati inclusi pazienti con:

- ▶ Età ≥ 47 anni,
- ▶ $28 \geq \text{MMSE} \geq 22$ e testimonianze dei familiari o della persona stessa relative a dimenticanze, disorientamento, difficoltà di concentrazione o altre difficoltà cognitive,
- ▶ Firma del consenso informato.

**Tabella 1. Composizione
 quali-quantitativa di Illumina®**

Tenore medio di ingredienti per dose giornaliera

Componenti	1 compressa
Microalghe estratto secco 3%	74 mg
Apporto di astaxantina	2 mg
Bacopa estratto secco 20%	100 mg
Apporto di bacosidi	20 mg
Fosfatidilserina (vegetale)	30 mg
Vitamina E (vegetale)	30 mg

I criteri di esclusione sono stati: anamnesi prossima positiva per patologie psichiatriche, terapia in corso con psicofarmaci, patologia acuta in atto che possa interferire con lo stato cognitivo, soggetti che non rientrino nei criteri di inclusione. Sono stati arruolati 80 soggetti, 38 uomini (47,5%) e 42 donne (52,5%), con età compresa tra 47 e 91 anni (media 71,33 ± 10,21). Per 4 (5%) degli 80 soggetti non è stata compilata la scheda anamnestica. Dei rimanenti 76 soggetti, 10 soggetti (13,1%) avevano familiarità per disturbi da decadimento cognitivo, 4 soggetti (5,2%) riportavano alterazioni ematochimiche (gammopatia monoclonale, valore elevato del PSA, iperglicemia, dislipidemia), 3 soggetti (3,9%) riportavano allergie, 3 soggetti (3,9%) riportavano un esame obiettivo non nella norma, 48 (63,1%) soggetti avevano altre patologie in atto non correlabili a MCI.

PROCEDURA

Gli 80 soggetti sono stati sottoposti durante la prima visita (T0) all'ADAS-cog test (ACT) e al Test dell'Orologio (CDT) al fine di delineare lo stato cognitivo pre-trattamento. Successivamente ogni paziente ha assunto 1 cpr/die di Illumina® per 60 giorni consecutivi. Dopo i 60 (T60) giorni di terapia tutti i pazienti sono stati sottoposti nuovamente agli stessi test e hanno compilato un questionario riguardante l'efficacia percepita e la tollerabilità di Illumina®. Ogni medico sperimentatore ha inoltre annotato, laddove lo ritenesse opportuno, eventuali osservazioni sull'andamento della terapia e sull'eventuale insorgenza di eventi avversi attribuibili a Illumina®.

RISULTATI

Il campione analizzato statisticamente al T60 era costituito da 78 soggetti (2 drop-out per ragioni non legate a eventi avversi di Illumina®). La **figura 1** riporta le statistiche univariate sullo stato globale (media ± DS dei punteggi relativi al test ACT e

CDT). I punteggi medi dei test ACT e CDT al T0 erano rispettivamente di 14,37±6,30 e 8,09±2,42 mentre al T60 di 9,80±5,11 (p <0,001) e 8,84±2,09 (p <0,001) evidenziando un miglioramento significativo post-trattamento. Nella **figura 2** vengono mostrati i punteggi, prima e dopo il trattamento, delle singole prove del test ACT. I punteggi nelle prove "2" (p =0,017), "4" (p =0,028), "6" (p =0,034) e "8" (p =0,002) hanno evidenziato un miglioramento statisticamente significativo, ma meno spiccato rispetto alle altre prove (p <0,001). Nella prova "5" non si è registrata significatività statistica al T60. Oltre all'elaborazione statistica univariata si è voluto verificare, mediante la multivariata MANOVA per misure ripetute, se i risultati ottenuti nei due test fossero dipendenti da variabili come età, sesso, familiarità per disturbo da decadimento cognitivo, patologie in atto, terapie in atto e punteggio del test MMSE. Da questa analisi è emerso, in un campione di 74 soggetti (4 soggetti esclusi per scheda anamnestica mancante e 2 drop-out), come l'unica variabile avente effetto sui risultati del CDT sia stata la variabile intra-soggetto pre- e post-trattamento. È stata invece rilevata nell'ACT un'interazione significativa tra il trattamento (variabile intra-soggetto) e il punteggio del test MMSE (covariata, p =0,021): i risultati sono più significativi nei soggetti con punteggio MMSE più elevato. Per quanto riguarda la tollerabilità e l'efficacia percepite dal paziente, la percezione dell'efficacia di Illumina® è stata da buona a ottima per il 54% dei soggetti, per il 33% discreta (**figura 3 A**). La tollerabilità è risultata ottima per il 73% dei pazienti e buona per il 26% (**figura 3 B**). Secondo quanto annotato dai medici sperimentatori, Illumina® è risultato efficace anche nel garantire una migliore qualità e durata del sonno notturno, un migliore stato di vigilanza, una maggiore vitalità, una migliore capacità di concentrazione e una maggiore attenzione, senza indurre eventi avversi.

**Figura 1. Risultati ottenuti nei test
 prima e dopo il trattamento**

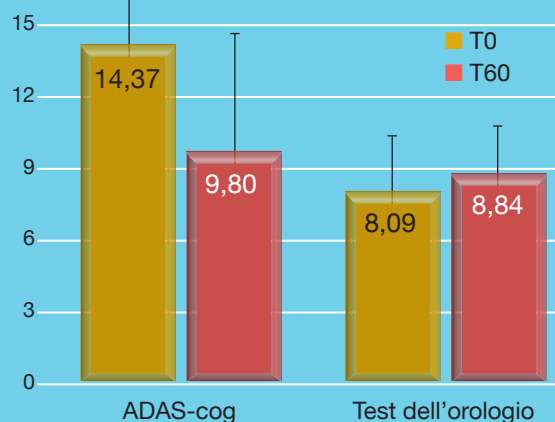
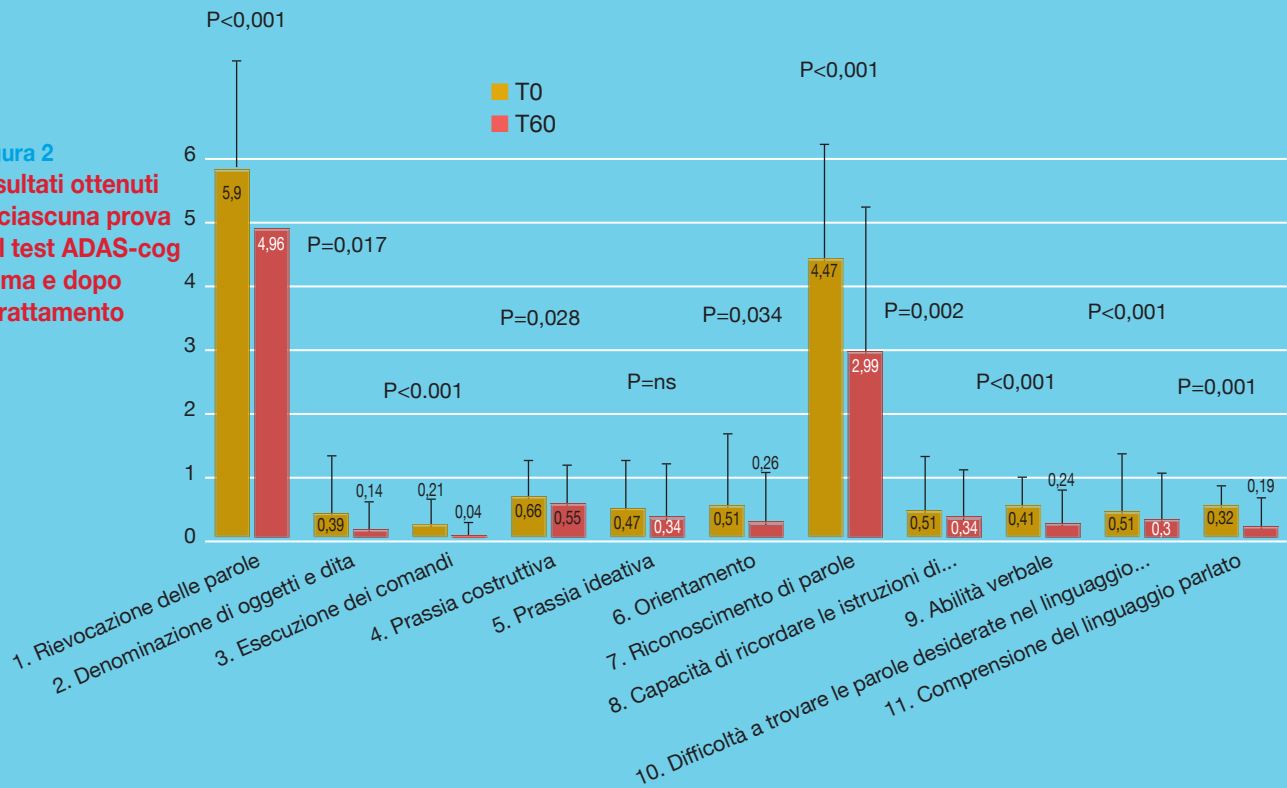


Figura 2
Risultati ottenuti in ciascuna prova del test ADAS-cog prima e dopo il trattamento

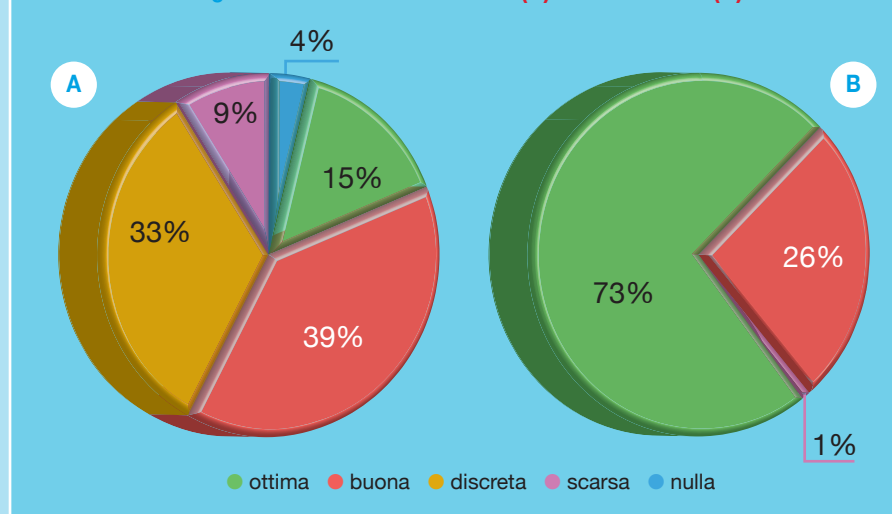


DISCUSSIONE

Il MCI 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. La possibilità di identificare precocemente i pazienti con declino cognitivo lieve risulta particolarmente importante per avviare strategie terapeutiche con l'intento di prolungare il tempo di vita attiva, mantenendo nel contempo una buona qualità di vita. L'obiettivo di questo studio clinico prospettico di coorte è stato di valutare la possibilità di intervento nei casi di MCI con una miscela fitoterapica a base di BM, ATX, PS e VE. BM è una specie officinale di cui studi clinici randomizzati controllati in doppio cieco hanno dimostrato l'efficacia nel migliorare le funzioni cognitive [7-12]. ATX è un carotenoide prodotto da un'alga chiamata *Haematococcus pluvialis*, che svolge azione antinfiammatoria e antiossidante [13-15] e protegge la membrana plasmatica e la doppia membrana mitocondriale, migliorandone le funzioni [16]. La PS è un fosfolipide di cui si rilevano elevate concentrazioni nel tessuto cerebrale e che supporta molte funzioni cellulari, come l'integrità delle membrane mitocondriali per la produzione di energia, la depolarizzazione elettrica

delle membrane neuronali, il rilascio dei neurotrasmettitori nello spazio intersinaptico, l'attività del recettore postsinaptico, l'attivazione della protein-chinasi C [17]. La VE ha attività antiossidante: essa previene la propagazione dell'ossidazione degli acidi grassi polinsaturi sequestrando i radicali perossilipidici. Dai risultati ottenuti nel presente studio clinico prospettico di coorte (78 soggetti con età media di 71,33±10,21 anni e affetti da MCI), è emerso che, dopo il trattamento con l'integratore Illumina® per 2 mesi (posologia: 1cpr/die), il punteggio medio nell'ACT e nel CDT, rispettivamente pari a 14,37±6,30 e a 8,09±2,42 a T0, è passato al T60, a un punteggio medio rispettivamente di 9,80±5,11 (p < 0,001) e di 8,84±2,09 (p < 0,001);

Figura 3. Risultati di efficacia (A) e tollerabilità (B)



Le variazioni sono state statisticamente significative. L'analisi statistica multivariata MANOVA ha mostrato come, nel test ACT esista un'interazione significativa tra il trattamento (variabile intra-soggetto) e il punteggio conseguito al test MMSE iniziale (covariata). Invece l'unica variabile che possa condizionare i risultati del CDT è la variabile intra-soggetto pre- e post- trattamento. Al termine del trattamento il 99% dei soggetti analizzati ha attribuito a Illumina® una tollerabilità da buona a ottima mentre in termini di efficacia percepita, il 54% dei soggetti ha attribuito a Illumina® un'efficacia da buona a ottima, il 33% discreta. La valutazione complessiva da parte dei medici sperimentatori è stata positiva constatando una migliore qualità e maggiore durata del sonno notturno, un migliore stato di vigilanza, una maggiore vitalità, una migliore capacità di concentrazione e una maggiore attenzione, senza che si manifestasse alcun evento avverso.

Si conclude che la somministrazione giornaliera di un preparato fitoterapico composto, costituito da BM, ATX, PS da soia e VE di origine vegetale (Illumina®), per un periodo di 60 giorni a soggetti affetti da disturbi mnemonico-cognitivi di grado lieve o moderato, riconducibili al declino cognitivo lieve, migliora in modo statisticamente significativo le prestazioni cognitive. Lo stesso preparato è risultato estremamente ben tollerato.

BIBLIOGRAFIA

- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 1999; 56: 303-8. [Erratum, *Arch Neurol* 1999;56: 760.]
- Busse A, Hensel A, Guhne U, Angermeyer MC, Riedel-Heller SG. Mild cognitive impairment: long-term course of four clinical subtypes. *Neurology* 2006; 67: 2176-85.
- Di Carlo A, Lamassa M, Baldereschi M, et al. CIND and MCI in the Italian elderly: frequency, vascular risk factors, progression to dementia. *Neurology* 2007; 68: 1909-16.
- Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, et al. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann Intern Med* 2008;148:427-34. [Erratum, *Ann Intern Med* 2009; 151: 291-2.]
- Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann Neurol* 2008; 63: 494-506.
- Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, et al. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch Neurol* 2003; 60: 1385-9.
- Stough C, Lloyd J, Clarke J, et al. The chronic effects of an extract of *Bacopa monniera* (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. *Psychopharmacology* 2001; 156: 481-484.
- Roodenrys S, Booth D, Bulzomi S, et al. Chronic effects of Brahmi (*Bacopa monnieri*) on human memory. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 279-281.
- 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(6): 707-13. doi: 10.1089/acm.2008.0018.
- Barbhaiya HC, Desai RP, Saxena VS, et al. Efficacy and tolerability of BacoMind on memory improvement in elderly participants: A double blind placebo controlled study. *J Pharmacol Toxicol* 2008; 3: 425-434.
- Stough C, Downey LA, Lloyd J, et al. Examining the nootropic effects of a special extract of *Bacopa monniera* on human cognitive functioning: 90 day double-blind placebo-controlled randomized trial. *Phytother Res* 2008; 22: 1629-1634.
- Morgan A, Stevens J. Does *Bacopa monnieri* improve memory performance in older persons? Results of a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Altern Complement Med* 2010; 16: 753-759.
- McNulty HP, Byun J, Lockwood SF, et al. Differential effects of carotenoids on lipid peroxidation due to membrane interactions. X-ray diffraction analysis. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1768: 167-174.
- Iwamoto T, Hosoda K, Hirano R, et al. Inhibition of low-density lipoprotein oxidation by astaxanthin. *J Atheroscler Thromb* 2000; 7: 216-222.
- 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.
- Wolf AM, Asoh S, Hiranuma H, et al. Astaxanthin protects mitochondrial redox state and functional integrity against oxidative stress. *J Nutr Biochem* 2010; 21: 381-389.
- Kidd PM. PS (PhosphatidylSerine), Nature's Brain Booster, 2nd ed. St. George, UT: Total Health Communications; 2007.

Ringraziamenti: dott. Zanotta Danilo, U.O. Medicina 2 - Ospedale di Circolo di Busto Arsizio (VA); dott.ssa Puricelli Silvana, U.O. Medicina 2 - Ospedale di Circolo di Busto Arsizio (VA); dott. Bonoldi Guido, U.O. Medicina 2 - Ospedale di Circolo di Busto Arsizio (VA); dott. D'Alessio Orazio, Primario geriatra Ospedale di Vasto (CH); dott.ssa Del Re M.Letizia, responsabile ambulatorio di Psicogeriatría e centro Alzheimer ospedale di Pescara (PE); dott. Edalli Alberto, Fondazione Raimondi - Gorla Minore (VA); dott. Genoni Paolo, Fondazione "Scuola di Medicina Carnaghi e Brusatori" - Busto Arsizio (VA); dott. Matascioli Fabio, Psicologo psicoterapeuta San Giorgio a Cremano (NA); dott. Walter Polinelli, DEWA srl (MI)