



MONOGRAFIE
SOCIETÀ ITALIANA
di GERONTOLOGIA e GERIATRIA



**MCI e demenza vascolare:
i donatori di colina
non sono tutti uguali**

ANTONINO MARIA COTRONEO

PACINI
EDITORE
MEDICINA

**MCI e demenza vascolare:
i donatori di colina
non sono tutti uguali**

ANTONINO MARIA COTRONEO

Edizione digitale Marzo 2024 in formato PDF standard.

© Copyright 2024 by Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

Realizzazione editoriale e progetto grafico

PACINI EDITORE

Via A. Gherardesca 1, 56121 Pisa

www.pacini medicina.it – info@pacini editore.it

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore (per propri scopi di lettura, studio, consultazione) possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico, escluse le pagine pubblicitarie, dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dalla Legge n. 633 del 1941 e a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da CLEARedi: <https://www.clearedi.org>

Indice

INTRODUZIONE	5
NEURONI COLINERGICI E DISTURBI COGNITIVI LEGATI ALL'INVECCHIAMENTO	6
IMPORTANZA DEI DONATORI DI COLINA	6
CITICOLINA	7
STUDI CLINICI SULLA CITICOLINA	10
CONCLUSIONI	12

MCI e demenza vascolare: i donatori di colina non sono tutti uguali

ANTONINO MARIA COTRONEO

Direttore SC Geriatria OMV, ASL Città di Torino, Direttivo Nazionale SIGG Presidente Sezione Piemonte VdA AIP

INTRODUZIONE

Dal 1906 a oggi sono stati rivisti i criteri di ricerca per il morbo di Alzheimer: la malattia viene definita sulla base di specifici processi patologici, discostandosi dall'approccio basato sull'osservazione dei sintomi clinici e sul deterioramento delle funzioni cognitive, funzionali e definendo la malattia sulla base della presenza *in vivo* di specifiche proteine tossiche, mediante analisi biochimica o metodiche di neuroimaging (classificazione ATN) ¹.

Nel tentativo di comprendere le caratteristiche cliniche ed epidemiologiche della demenza e delinearne le probabili cause, medici e ricercatori hanno identificato una zona grigia tra il normale invecchiamento cognitivo e la demenza definita MCI (*mild cognitive impairment*) ².

Il MCI è un'entità clinica complessa, fenotipicamente eterogenea, caratterizzata da alterazioni soggettive della memoria nella forma amnesica; è stata descritta anche una forma non amnesica, in cui sono più evidenti le compromissioni in domini diversi dalla memoria, come quello del linguaggio, visuo-spaziale, esecutivo. Tipicamente nella forma amnesica, che viene considerata uno stadio

prodromico del morbo di Alzheimer, l'individuo mostra risultati anormali (corretti per età e livello di istruzione) ai test neuropsicologici di memoria, nessuna interferenza del deficit mnestico sulle funzioni lavorative, sociali e quotidiane, assenza di altre malattie che possano spiegare il deficit mnestico ³.

I meccanismi fisiopatologici alla base del deterioramento cognitivo grave si ritiene che siano costituiti

dalla morte neuronale, che è correlata a stress ossidativo, disfunzione endoteliale, modificazioni degli ioni, alterazioni metaboliche, danno al DNA, apoptosi neuronale. Il meccanismo comune che porta alla distruzione neuronale è la perdita di permeabilizzazione della membrana mitocondriale; inoltre, la disfunzione mitocondriale è in grado di promuovere la neurodegenerazione ⁴.

La neuroinfiammazione è il *primum movens* universalmente riconosciuto nella neurodegenerazione e nel deterioramento cognitivo: **la neuroinfiammazione è legata alla iperattivazione di cellule non neuronali (astrociti, microglia,**

mastociti) ed è associata al rilascio di mediatori pro-infiammatori, i quali a loro volta sono in grado di modificare la plasticità sinaptica ⁵.

Esiste una zona grigia tra il normale invecchiamento cognitivo e la demenza definita MCI (*mild cognitive impairment*) ²

La neuroinfiammazione è il *primum movens* nella neurodegenerazione ⁵

La neuroinfiammazione è in grado di modificare la plasticità sinaptica ⁵

Tra i fattori neuroprotettivi vi sono alcune sostanze (antiossidanti, inibitori dell'apoptosi, FANS, agenti neurotrofici, ecc.), **lo stile di vita, dieta e attività fisica e le attività di stimolo intellettuale** (che hanno dimostrato un effetto sulla sinaptogenesi e sulla neuroplasticità) ⁴. **Vi sono poi sostanze con azione di neurorescue, come gli attivatori delle sirtuine** ⁶.

NEURONI COLINERGICI E DISTURBI COGNITIVI LEGATI ALL'INVECCHIAMENTO

Alcune delle modificazioni più rilevanti nell'invecchiamento si verificano nell'attività corticale; una delle aree più importanti che controllano questa attività è rappresentata dagli input colinergici provenienti dal proencefalo basale (BF) ⁷. I neuroni colinergici del proencefalo basale forniscono proiezioni alla corteccia che sono direttamente coinvolte in molti processi cognitivi. Numerose evidenze suggeriscono che i neuroni colinergici del BF sono selettivamente vulnerabili alla degenerazione nel morbo di Alzheimer (AD), nonché al declino dell'attività della colina-acetiltransferasi (ChAT) corticale e all'invecchiamento. Queste modificazioni sono state osservate anche nei pazienti con MCI, suggerendo che il danno neuronale nel BF induce i deficit cognitivi.

In effetti, la disregolazione del sistema colinergico è implicata nel declino cognitivo associato all'invecchiamento e alla demenza, compresa la malattia di Alzheimer ⁷. Ad esempio, un'alterata trasmissione colinergica è stata associata a disturbi dell'attenzione e dell'immagazzinamento e recupero della memoria legati all'età. I neuroni del BF sono vulnerabili alla degenerazione nel corso dell'invecchiamento e in numerose altre condizioni neurodegenerative, come l'AD, il morbo di Parkinson e la demenza a corpi di Lewy. Le ragioni della vulnerabilità selettiva dei neuroni del BF nei disordini neurodegenerativi sono sconosciute; comunque, nella disfunzione neuronale sono state notate alterazioni dell'omeostasi del Ca²⁺ intracellulare.

Un'alterata trasmissione colinergica è stata associata a disturbi dell'attenzione e della memoria legati all'età ⁷

La colina è un nutriente essenziale nella sintesi dei fosfolipidi di membrana, fondamentali per le funzioni cellulari ⁸

Il miglioramento cognitivo indotto dalla colina è legato a una maggiore neurotrasmissione colinergica nel sistema ippocampale ⁹

IMPORTANZA DEI DONATORI DI COLINA

La colina è un nutriente essenziale che svolge un ruolo nella sintesi dei fosfolipidi di membrana, fondamentali per le funzioni cellulari, ed è la principale fonte di donatori di metile rilevanti per le modifiche epigenetiche del genoma ⁸. La colina è anche il precursore limitante del neurotrasmettitore acetilcolina (ACh). L'effetto della colina sul funzionamento del cervello nella fase di sviluppo e di invecchiamento sono spesso correlati a cambiamenti epigenetici, come le modificazioni dei marcatori istonici o quelle della metilazione del DNA di geni chiave correlati alle funzioni cognitive ⁹. Il miglioramento cognitivo indotto dall'integrazione di colina è stato attribuito principalmente a una maggiore neurotrasmissione colinergica a livello del sistema ippocampale ⁹ (Figg. 1-2).

Il deficit colinergico è un segno distintivo dell'AD e può essere evidente fin dalle prime fasi della malattia. Tuttavia, nell'MCI e nell'AD precoce, i deficit cognitivi non sono direttamente associati alla perdita del sistema colinergico e la ricerca suggerisce che l'*upregulation* compensatoria dell'attività della colina acetiltransferasi (ChAT) potrebbe essere importante per mitigare la progressione dell'MCI ad AD ^{9,10}. Vi sono dati sperimentali che dimostrano che la citicolina stimola l'attività della ChAT ¹¹. Le anomalie dei fosfolipidi, che interessano soprattutto le specie di fosfatidilcolina, sono ben documentate nel

cervello e nel liquor dei pazienti con AD e queste alterazioni si riflettono nel plasma. L'alterazione del metabolismo dei fosfolipidi è evidente nelle prime fasi del processo patologico e si osserva anche nei soggetti con MCI ^{9,10}.

La terapia farmacologica volta ad aumentare la trasmissione neurocolinergica (con inibitori delle colinesterasi o con memantina) **rappresenta il trattamento standard nella gestione sintomatica dell'AD e può essere utilizzata in alcuni individui con MCI**. Un approccio alternativo per contrastare i deficit del sistema colinergico potrebbe essere quello di migliorare l'apporto esogeno di colina e di altri substrati. Sono attualmente disponibili diverse forme di integrazione di

colina; le principali, per le quali vi sono evidenze sperimentali piuttosto numerose, sono la colina alfoscerato e la citicolina, oltre alla colina bitartrato.

La colina alfoscerato (L-alfa-glicerilfosforilcolina, GPC) è un derivato semisintetico della fosfatidilcolina e contiene circa il 40% di colina¹². La GPC viene trasformata da un enzima in una molecola di colina e in una di glicerolo-1-fosfato, che dopo essere stato fosforilato entra nel pool dei fosfolipidi (fosforilcolina, citicolina); inoltre la colina può essere trasformata in acetilcolina.

La citicolina è il nome generico della citidina-5'-di-fosfocolina (CDP-colina), **identica al precursore naturale intracellulare del fosfolipide fosfatidilcolina**¹¹. La citicolina è in effetti un intermedio chiave della biosintesi della fosfatidilcolina, che è uno dei più importanti componenti delle membrane biologiche, comprese quelle neuronali.

La **colina bitartrato**, come la GPC, è un sale di colina e contiene circa il 40% di colina.

Negli ultimi anni, diversi studi clinici hanno valutato l'effetto di GPC e citicolina sul deterioramento cognitivo dell'AD e di altre condizioni dell'anziano^{11,12}.

Uno dei primi studi clinici sui donatori di colina è lo studio ASCOMALVA (*Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease*), un trial multicentrico controllato, randomizzato e in doppio cieco volto a valutare se l'associazione tra donepezil + colina alfoscerato, rispetto al placebo, fosse in grado di determinare modificazioni delle funzioni cognitive, delle attività giornaliere e dei sintomi comportamentali in pazienti con AD lieve/moderato¹³. Nel periodo di osservazione di 24 mesi, i pazienti del gruppo di riferimento hanno mostrato un moderato peggioramento tempo-dipendente in tutti i parametri analizzati. Il trattamento con donepezil + colina alfoscerato è risultato efficace nel rallentare significativamente le modificazioni dei diversi parametri analizzati (MMSE, ADAS-cog, IADL, NPI) rispetto al placebo.

In definitiva, i dati disponibili indicano che colina alfoscerato può migliorare la memoria e la funzione cognitiva, quando impiegata nel trattamento di vari disturbi neurodegenerativi. Tuttavia, l'impiego di colina alfoscerato pone dei limiti in termini di maneggevolezza, in quanto richiede l'utilizzo a dosaggi appropriati (mediamente, 1200 mg/die per via orale) per poter conseguire i risultati terapeutici¹⁴⁻¹⁶.

CITICOLINA

La citicolina è un composto endogeno normalmente prodotto dall'organismo¹¹.

Un approccio per contrastare il deficit del sistema colinergico è quello di migliorare l'apporto esogeno di colina⁸

La colina alfoscerato è un derivato semisintetico della fosfatidilcolina e contiene circa il 40% di colina¹²

La citicolina è identica al precursore naturale del fosfolipide fosfatidilcolina¹¹

La colina bitartrato è un sale di colina e contiene circa il 40% di colina¹⁶

La citicolina può essere somministrata per via orale, intramuscolare o endovenosa, con una buona biodisponibilità per ciascuna via di somministrazione.

Infatti, l'assorbimento orale è praticamente completo e la biodisponibilità quasi uguale a quella della somministrazione endovenosa¹⁷. Studi di farmacocinetica sull'uomo hanno dimostrato che la citicolina somministrata per via orale è assorbita rapidamente, e meno del 3% è eliminato nelle feci. I livelli plasmatici di citicolina presentano un andamento bifasico, con un primo picco un'ora dopo l'assunzione per via orale e un secondo picco, più elevato, a distanza di 24 ore dalla somministrazione¹⁸.

Una volta assorbita, la citicolina si distribuisce ampiamente nell'organismo, attraversa la barriera ematoencefalica e raggiunge il sistema nervoso centrale, con una rapida incorporazione della frazione colina nei fosfolipidi strutturali e della frazione citidina nei nucleotidi citidinici e negli acidi nucleici^{11,17}.

La citicolina è l'unico precursore esogeno di colina ad apportare anche la componente citidinica fornendo, dunque, una fonte esogena di colina e citidina (Fig. 3).

La colina partecipa a importanti processi neurochimici, è precursore e metabolita dell'acetilcolina e costituisce un componente essenziale di

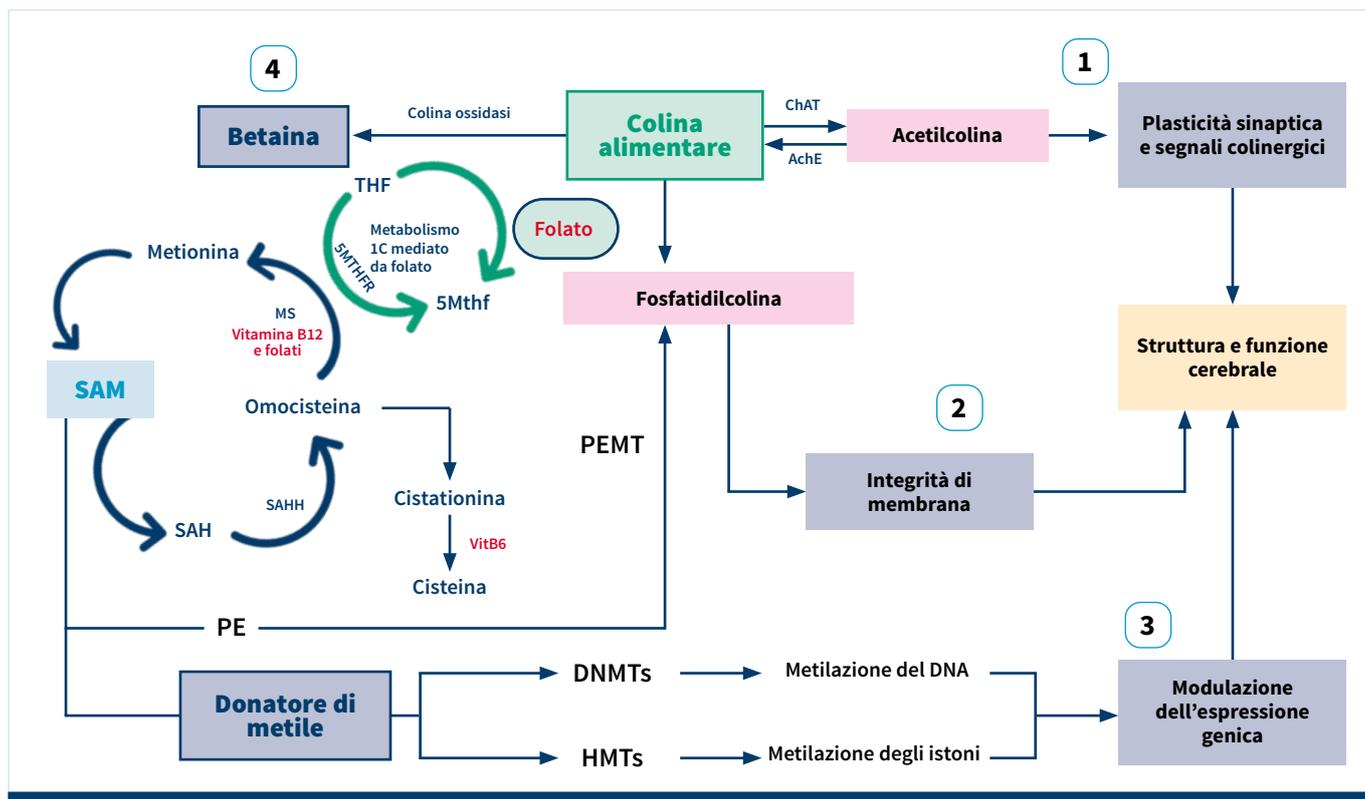


FIGURA 1. Funzioni fisiologiche chiave della colina e dei suoi metaboliti (da Bekdash, 2019, mod.)⁹.

La figura riassume le principali funzioni fisiologiche della colina e dei suoi metaboliti nel cervello.

1 La colina proveniente dalla dieta viene convertita dalla colina acetiltransferasi (ChAT) in acetilcolina.

2 La colina viene convertita in fosfatidilcolina attraverso diversi passaggi.

3 La colina viene convertita in betaina attraverso la colina ossidasi.

4 La betaina contribuisce alla formazione di S-adenosilmetionina (SAM), principale donatore di metile per le metiltransferasi del DNA (DNMT) e le metiltransferasi degli istoni (HMT). Tramite la betaina, la colina partecipa al metabolismo 1C mediato dai folati. Dopo aver donato il suo gruppo metilico, la SAM viene convertita in S-adenosilomocisteina (SAH), un inibitore delle DNMT. La SAH viene idrolizzata a omocisteina dalla S-adenosilomocisteina idrolasi (SAHH). L'omocisteina può essere riconvertita in metionina attraverso il trasferimento del gruppo metile dal 5-metil-tetraidrofolato (5Mthf) da parte della metionina sintasi (MS). Per la sua attività, la MS richiede la vitamina B12 e i folati.

vari fosfolipidi di membrana. La citidina, invece, convertita in uridina, è fondamentale per la sintesi di fosfolipidi di membrana e per il metabolismo energetico¹¹. L'uridina, infatti, è la molecola responsabile dell'aumento dei livelli cerebrali di noradrenalina e di dopamina, migliorando la funzione mitocondriale, e aumenta la produzione di energia nel cervello¹¹.

Tra i meccanismi d'azione finora identificati^{11,19}, è stato dimostrato che la citicolina favorisce la biosintesi dei fosfolipidi strutturali delle membrane cellulari neuronali (in particolare la fosfatidilcolina), migliora il metabolismo cerebrale (stimolando l'istone deacetilasi di classe III sirtuina-1) e aumenta i livelli di noradrenalina e dopamina nel

sistema nervoso centrale. Inoltre, accresce i livelli di serotonina e riduce quelli di glutammato.

È particolarmente interessante l'azione della citicolina sulla sirtuina-1, in quanto essa svolge un importante effetto di neuroprotezione^{11,20}.

La citicolina si è dimostrata efficace in diversi disturbi sperimentali e clinici del sistema nervoso centrale, tra cui il deterioramento cognitivo da diverse cause e l'invecchiamento cerebrale, l'ischemia cerebrale acuta e cronica, l'emorragia intracerebrale, le lesioni cerebrali

traumatiche e l'ipossia cerebrale^{11,20}. Le azioni farmacologiche della citicolina nel SNC sono pleiotropiche, interessano varie strutture cellulari e vie biochimiche e comprendono effetti neuroprotettivi

La citicolina ha un'attività pleiotropica incluso effetti neuroprotettivi e neurogenerativi^{20,21}

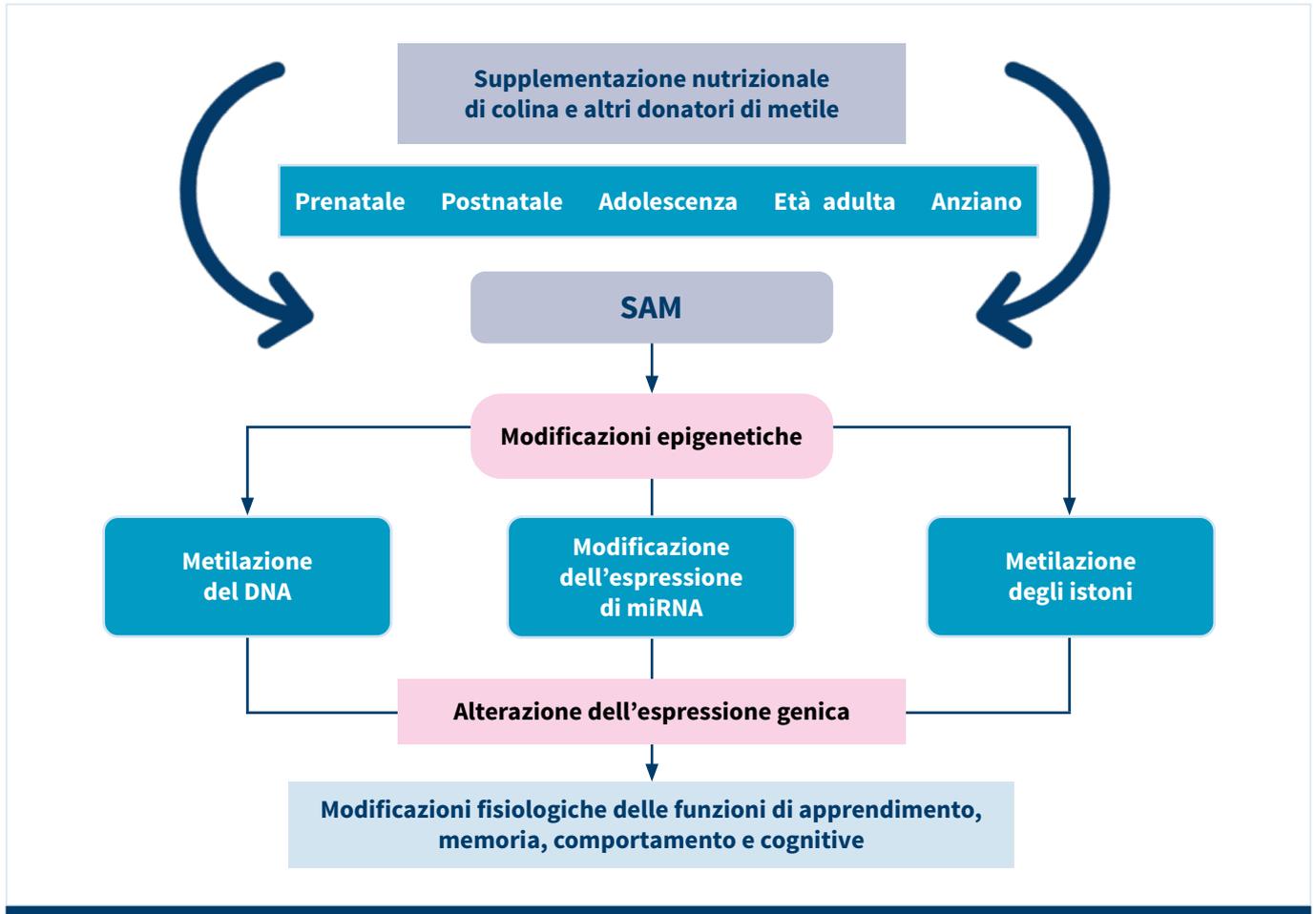


FIGURA 2. Effetti fisiologici della colina e di altri donatori di gruppi metilici sulle funzioni cerebrali (da Bekdash, 2019, mod.)⁹.

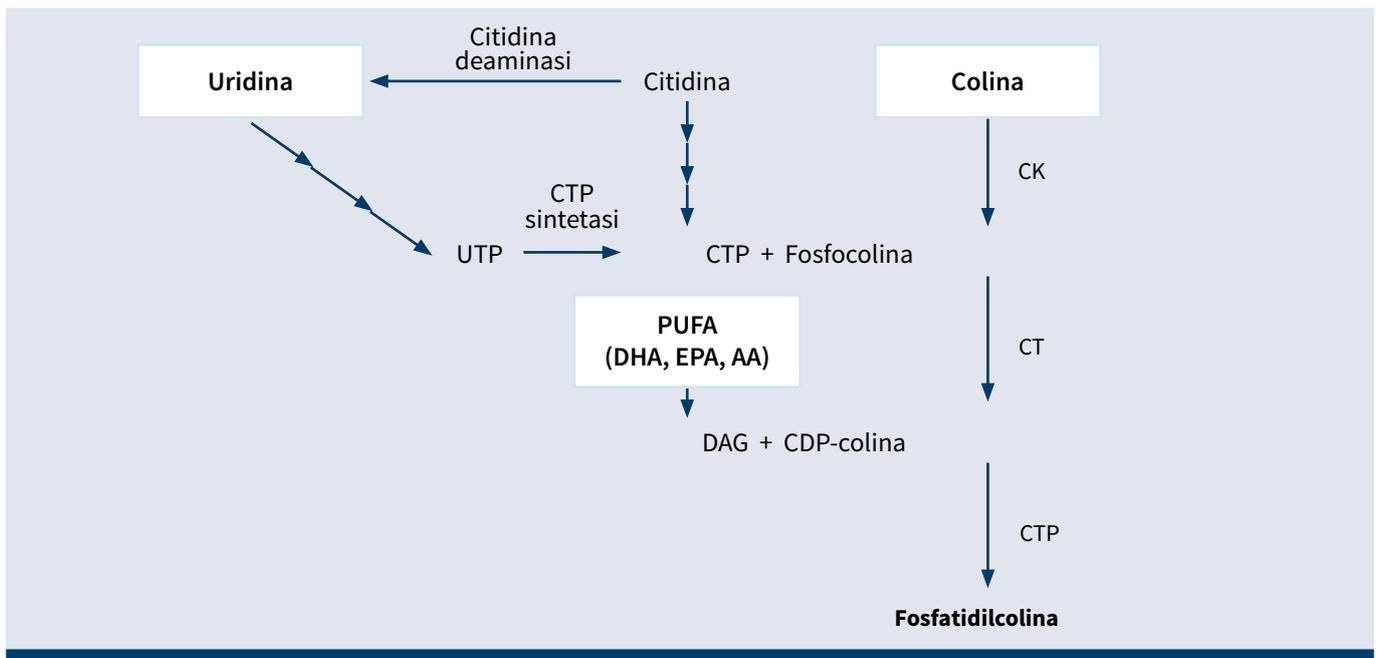


FIGURA 3. Metabolismo della citocolina (da Secades, Gareri, 2022, mod.)¹¹.

e neurogenerativi^{20,21}. In particolare, tra le funzioni pleiotropiche neuroprotettive della citicolina vi sono la stabilizzazione delle membrane cellulari, l'attenuazione dell'esotossicità del glutammato, dello stress ossidativo, dell'apoptosi e della disfunzione della barriera endoteliale; tra le funzioni neurogenerative sono state descritte l'attivazione della neurogenesi, della sinaptogenesi e dell'angiogenesi e la modulazione del metabolismo dei neurotrasmettitori e della bioenergetica cerebrale²⁰.

Rispetto ai donatori di colina, va detto che la colina contenuta nella citicolina è meno incline alla conversione in trimetilamina (TMA), un metabolita gassoso che viene ossidato nel fegato al suo N-ossido aterogeno TMAO²² (Tab. I).

STUDI CLINICI SULLA CITICOLINA

Già nel 2005 una Cochrane review, condotta su 14 trial clinici controllati in doppio cieco, per un totale di 1291 pazienti, aveva concluso che “i risultati di questa meta-analisi dimostrano un effetto positivo e coerente della citicolina sulla memoria e sul comportamento, confermato da un'impressione clinica positiva generalizzata”, “soprattutto nei pazienti che soffrono di deficit cognitivi associati a disturbi cerebrovascolari”²³.

Da allora, numerosi studi clinici hanno documentato gli effetti della citicolina nel trattamento di numerose condizioni neurologiche^{11,24} e negli ultimi anni diverse review e metanalisi hanno valutato complessivamente gli studi clinici disponibili in particolare nel miglioramento delle funzioni cognitive e nella prevenzione della demenza¹⁹, nell'AD²⁵, nelle lesioni cerebrali traumatiche²⁶, nell'ictus ischemico²⁷.

Inoltre, negli ultimi anni, sulla base della teoria colinergica⁷ dell'AD (e di altre forme di demenza), sono state proposte terapie di combinazione tra inibitori dell'acetilcolinesterasi (AChEI) e donatori di colina^{11,13}. In effetti, studi preclinici hanno chiaramente dimostrato che gli AChEIs insieme ai precursori colinergici possono essere efficaci sia nella demenza di Alzheimer che nella demenza mista, poiché aumentano i livelli intrasynaptici di acetilcolina più di quanto possano fare i singoli farmaci da soli.

Diversi studi hanno dimostrato l'efficacia della citicolina, da sola o in combinazione con AChEI o antagonisti del recettore NMDA (memantina), nel trattamento della demenza o del MCI di varia origine. L'impiego della citicolina determina un consistente miglioramento della funzione cognitiva nei pazienti con MCI, di diversa origine, inclusa quella vascolare¹⁹.

Lo studio IDEALE è uno studio multicentrico italiano, condotto con l'obiettivo di valutare l'efficacia e la sicu-

In 1.291 pazienti, la citicolina in monoterapia ha dimostrato effetti benefici sulla memoria e sul comportamento soprattutto nei pazienti che soffrono di deficit cognitivi associati a disturbi cerebrovascolari²³

La citicolina raggiunge il SNC, con rapida incorporazione della frazione colina nei fosfolipidi e della frazione citidina negli acidi nucleici^{11,17}

La citicolina favorisce la sintesi dei fosfolipidi delle membrane neuronali, migliora il metabolismo cerebrale e aumenta i livelli di noradrenalina e dopamina nel SNC^{11,19}

La citicolina agisce sulla sirtuina-1, che svolge un importante effetto di neuroprotezione^{11,20}

La citicolina è efficace in diversi disturbi del SNC, come il deterioramento cognitivo, l'ischemia cerebrale, l'emorragia intracerebrale, le lesioni cerebrali traumatiche^{11,20}

rezza d'impiego della citicolina per via orale, alla dose di 1 g/die, in pazienti di età > 65 anni con MCI di natura vascolare e un punteggio al *Mini Mental State Examination* (MMSE) di almeno 21. Sono stati studiati 387 pazienti, dei quali 265 (122 M e 143 F; età media 79,9 ± 7,8 anni) rappresentavano il “gruppo trattato” con citicolina orale. Nel gruppo trattato il punteggio del MMSE è rimasto stabile nel tempo (22,4 ± 4 al T0; 22,7 ± 4 a 3 mesi, T1; 22,9 ± 4 a 9 mesi, T2), mentre nel gruppo di controllo (84 pazienti; 36 M e 48 F; età media 78,9 ± 7,01 anni), il punteggio del MMSE è andato incontro a una progressiva riduzione (21,5 al T0; 20,4 al T1 e 19,6 al T2; -1,9 punti tra il T0 e il T2). È emersa, quindi, una

TABELLA I. Caratteristiche fondamentali della citicolina.

Proprietà chimiche	Citidina-5'-di-fosfocolina (CDP-colina), identica al precursore naturale intracellulare del fosfolipide fosfatidilcolina ¹¹ .
Farmacocinetica	Ben assorbita (biodisponibilità orale > 90%), viene idrolizzata e assorbita come citidina e colina; la citidina plasmatica viene trasformata nel cervello in uridina fosfato, che a sua volta viene convertita in citidina trifosfato a livello neuronale ¹¹ .
Meccanismo d'azione	La colina è un nutriente essenziale che svolge un ruolo nella sintesi dei fosfolipidi di membrana, fondamentali per le funzioni cellulari, è la principale fonte di donatori di metile rilevanti per le modifiche epigenetiche del genoma, è il precursore limitante del neurotrasmettitore acetilcolina ⁸ ; la frazione citidinica viene utilizzata per la sintesi del DNA e dell'RNA, nonché per la sintesi dei costituenti della membrana e per la glicosilazione, oltre ad avere un effetto importante sui recettori purinergici ¹¹ . In particolare, a livello neuronale la citicolina favorisce la biosintesi dei fosfolipidi strutturali delle membrane cellulari (fosfatidilcolina), migliora il metabolismo cerebrale (aumentando i livelli di sirtuina-1, con effetto di neuroprotezione) e aumenta i livelli di serotonina, noradrenalina e dopamina nel sistema nervoso centrale, riducendo i livelli di glutammato ¹¹ .
Studi clinici	Diversi studi clinici hanno documentato i suoi effetti nel trattamento di numerose condizioni neurologiche, tra cui le lesioni cerebrali traumatiche, l'ictus ischemico, il morbo di Parkinson, il morbo di Alzheimer (AD) e altre condizioni di deterioramento delle funzioni cognitive, come la demenza mista ^{11,19,24-27} . Negli ultimi anni numerosi studi clinici hanno valutato l'efficacia della citicolina in combinazione alla terapia standard con inibitori della colinesterasi o antagonisti del recettore NMDA (memantina) nel trattamento dell'AD e della demenza mista, confermando la superiorità della terapia di combinazione rispetto al solo AChEI o memantina ^{19,22,29-31} .

differenza statisticamente significativa tra i punteggi di MMSE tra il gruppo trattato e il gruppo di controllo sia al T1 che al T2. Durante il trattamento non sono stati registrati eventi avversi significativi ²⁸.

Lo studio CITIRIVAD (*CITicoline plus RIVAstigmine in elderly patients affected with Dementia*) ²⁹, lo studio CITICHOLINAGE (*CITicoline plus CHOLinesterase INhibitors in AGEd patients*) ³⁰, lo studio CITIMEM (*CITicoline plus MEMantine*) ³⁰ e lo studio CITIDEMAGE (*CITicoline in combination treatment in DEMentia AGEd patients*) ³¹ hanno dimostrato l'efficacia sinergica e la tollerabilità della citicolina utilizzata in associazione alle terapie con AchEIs o memantina nel trattamento della demenza da morbo di Alzheimer e della demenza mista (Tab. II).

La citicolina è l'unica tra i donatori di colina ad avere studi a lungo termine sulla qualità di vita dei pazienti.

In particolare, gli effetti della citicolina sulla qualità di vita (QoL) e sulla *performance* cognitiva sono stati valutati in uno studio in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli, condotto su 163 pazienti con età media di 67,5 ± 10,7 anni, che avevano manifestato un primo stroke ischemico, con follow-up di 2 anni ³². La QoL è stata valutata mediante il questionario EuroQoL- 5D e la *performance* cognitiva tramite valutazione neuropsicologica, stabilendo una soglia per declino cognitivo globale (*Global Cognitive Impairment, GCI*).

Il gruppo di pazienti trattati con citicolina presentava un profilo temporale di progressivo miglioramento dello stato cognitivo entro due anni [43,5% con GCI a un mese vs 27,9% con GCI a 2 anni ($p = 0,005$)]. Nel gruppo non trattato con citicolina non si osservava alcuna variazione dello stato cognitivo a distanza di tempo (42,3% con GCI a 1 mese vs 39% con GCI

La citicolina è efficace da sola o in combinazione nel trattamento della demenza o del MCI di varia origine ³¹

La citicolina esplica un'azione sinergica ad AchEI e memantina, aumentando i livelli intrasynaptici di acetilcolina più di quanto possano fare i singoli farmaci da soli ²⁸⁻³¹

a 2 anni). Pertanto, il trattamento a lungo termine con citicolina è associato a un incremento della QoL e a un migliore stato cognitivo a distanza di 2 anni da un primo stroke ischemico ³².

CONCLUSIONI

Oltre alle forme clinicamente definite di demenza, esiste una zona grigia tra il normale invecchiamento cognitivo e la demenza, definita MCI: si tratta di un'entità clinica complessa, fenotipicamente eterogenea, caratterizzata da alterazioni soggettive della memoria, con risultati anormali (corretti per età e livello di istruzione) ai test neuropsicologici di memoria, senza interferenza del deficit mnestico sulle funzioni quotidiane. Può rimanere stabile, regredire o evolvere in demenza; quest'ultima eventualità si verifica con un tasso annuo stimato pari al 10-15% ³³.

Numerosi studi clinici e di laboratorio hanno dimostrato che la disfunzione colinergica e le alterazioni del metabolismo dei fosfolipidi delle membrane neuronali sono alla base della fisiopatologia dell'invecchiamento cerebrale e delle malattie neurodegenerative, come il declino cognitivo ¹⁴.

Di conseguenza, allo scopo di rallentare i processi molecolari associati al decadimento cognitivo è stato pro-

posto l'impiego di molecole precursori della sintesi dei fosfolipidi di membrana e della sintesi dell'acetilcolina, in grado di normalizzare il contenuto di fosfolipidi e di potenziare l'attività colinergica ^{15,16,33}.

La citicolina, in particolare, è l'unico precursore esogeno di colina ad apportare anche la componente citidinica fornendo, dunque, una fonte esogena di colina e citidina, necessarie per la sintesi dei fosfolipidi, metabolismo cellulare, sintesi di neurotransmettitori e neuroprotezione ^{11,17}.

La citicolina è l'unica tra i donatori di colina ad avere studi a lungo termine sulla qualità di vita dei pazienti ³²

I risultati degli studi clinici avvalorano l'efficacia della citicolina nel trattamento del declino cognitivo correlato all'età e la sua buona tollerabilità nei pazienti geriatrici ^{14,19,32}.

TABELLA II. Principali studi clinici sulla terapia di combinazione con citicolina e AchEIs o memantina nel trattamento della demenza da morbo di Alzheimer e della demenza mista (da Gareri et al., 2020; Castagna et al., 2016; Gareri et al., 2017; Gareri et al., 2020, mod.) ^{22,29-31}.

Nome dello studio	Tipo di studio	Pazienti (n) e tipo di demenza	Terapia di combinazione	Basale (punteggio MMSE) casi vs controlli	3 mesi (punteggio MMSE) casi vs controlli	6 mesi (punteggio MMSE) casi vs controlli	Commento
CITIRIVAD	Retrospettivo Multicentrico Caso-controllo	n = 174 AD, MD	Citicolina 1 g + rivastigmina	16,04 ± 3,13 14,79 ± 2,75	16,41 ± 3,26* 14,33 ± 2,96 *p = 0,001		Maggiore efficacia della terapia di combinazione
CITICHOLINAGE	Retrospettivo Multicentrico Caso-controllo	n = 448 AD	Citicolina 1 g + AchEIs	16,88 ± 3,38 16,41 ± 2,97	17,62 ± 3,64* 15,99 ± 3,16 *p = 0,000		Maggiore efficacia della terapia di combinazione
CITIMEM	Retrospettivo Multicentrico Caso-controllo	n = 126 AD, MD	Citicolina 1 g + memantina	16,6 ± 2,9 16,6 ± 2,9		17,4 ± 2,7* 15,6 ± 2,9 *p = 0,003	Maggiore efficacia della terapia di combinazione
CITIDEMAGE	Retrospettivo Multicentrico Caso-controllo	n = 169 AD	Citicolina 1 g + AchEIs + memantina	15,85 ± 2,86 15,11 ± 3		16,39 ± 2,93* 14,95 ± 3,23 *p = 0,003	Maggiore efficacia della terapia di combinazione

Bibliografia

- ¹ Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. A/T/N: an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology* 2016;87:539-547. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002923>
- ² Stokin GB, Krell-Roesch J, Petersen RC, et al. Mild neurocognitive disorder: an old wine in a new bottle. *Harv Rev Psychiatry* 2015;23:368-376. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000084>
- ³ Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Continuum (Minneapolis)* 2016;22(2 Dementia):404-418. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000313>
- ⁴ Gareri P, Cotroneo AM, Manfredi VGL. From neuroinflammation to neuroprotection: focus on potential new therapeutic targets in cognitive impairment. *Neurol Neurobiol J* 2020;3:1-4. <https://doi.org/10.31487/j.NNB.2020.02.10>
- ⁵ Malvaso A, Gatti A, Negro G, et al. Microglial senescence and activation in healthy aging and Alzheimer's disease: systematic review and neuropathological scoring. *Cells* 2023;12:2824. <https://doi.org/10.3390/cells12242824>
- ⁶ Khan H, Tiwari P, Kaur A, et al. Sirtuin acetylation and deacetylation: a complex paradigm in Neurodegenerative Disease. *Mol Neurobiol* 2021;58:3903-3917. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02387-w>
- ⁷ Chaves-Coira I, García-Magro N, Zegarra-Valdivia J, et al. Cognitive deficits in aging related to changes in basal forebrain neuronal activity. *Cells* 2023;12:1477. <https://doi.org/10.3390/cells12111477>
- ⁸ Gallo M, Gámiz F. Choline: an essential nutrient for human health. *Nutrients* 2023 7;15:2900. <https://doi.org/10.3390/nu15132900>
- ⁹ Bekdash RA. Neuroprotective effects of choline and other methyl Donors. *Nutrients* 2019;11:2995. <https://doi.org/10.3390/nu11122995>
- ¹⁰ Baumel BS, Doraiswamy PM, Sabbagh M, et al. Potential neuroregenerative and neuroprotective effects of uridine/choline-enriched multinutrient dietary intervention for mild cognitive impairment: a narrative review. *Neurol Ther* 2021;10:43-60. <https://doi.org/10.1007/s40120-020-00227-y>
- ¹¹ Secades JJ, Gareri P. Citicolina: pharmacological and clinical review, 2022 update. *Rev Neurol* 2022; 75 (Suppl 5): S1-S89. <https://doi.org/10.33588/rn.75s05.2022311>
- ¹² De Negri F. Colina alfoscerato: attuali evidenze cliniche. *Rivista SIMG* 2020;27:64-69.
- ¹³ Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: interim results after two years of treatment. *Alzheimers Dis* 2014;42(Suppl 3):S281-S288. <https://doi.org/10.3233/JAD-140150>
- ¹⁴ Parnetti L, Amenta F, Gallai V. Choline alfoscerate in cognitive decline and in acute cerebrovascular disease: an analysis of published clinical data. *Mech Ageing Dev* 2001;122: 2041-2055. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00312-8](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00312-8)
- ¹⁵ Amenta F, Parnetti L, Gallai V, et al. Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? *Mech Ageing Dev* 2001;122:2025-2040. [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00310-4](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00310-4)
- ¹⁶ Kansakar U, Trimarco V, Mone P, et al. Choline supplements: an update. *Front Endocrinol* 2023;14:1148166. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1148166>
- ¹⁷ Citicolina – Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
- ¹⁸ AbouElhassan KM, Sarhan HA, Hussein AK, et al. Prospective role of citicolina and hyaluronated nanotechnology as drug delivery approaches for Alzheimer's disease: review of the literature. *J Adv Biomed Pharm Sci* 2022;5:157-168.
- ¹⁹ Bermejo PE, Dorado R, Zea-Sevilla MA. Role of citicolina in patients with mild cognitive impairment. *Neurosci Insights* 2023;18:26331055231152496. <https://doi.org/10.1177/26331055231152496>
- ²⁰ Martynov MY, Gusev EI. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicolina in acute ischemic stroke. *J Exp Pharmacol* 2015;7:17-28. <https://doi.org/10.2147/JEP.S63544>
- ²¹ Cansev M. Uridine and cytidine in the brain: their transport and utilization. *Brain Res Rev* 2006;52:389-397. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.05.001>
- ²² Gareri P, Cotroneo AM, Orsitto G, et al. The CITIMEM study: a pilot study. Optimizing pharmacological treatment in dementia. *Arch Gerontol Geriatr* 2020;89:104073. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104073>
- ²³ Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2:CD000269. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000269.pub2>
- ²⁴ Jasielski P, Piędel F, Piwek M, et al. Application of citicolina in neurological disorders: a systematic review. *Nutrients* 2020;12:3113. <https://doi.org/10.3390/nu12103113>
- ²⁵ Que DS, Jamora RDG. Citicolina as adjuvant therapy in Parkinson's disease: a systematic review. *Clin Ther* 2021;43:E19-E31. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.11.009>
- ²⁶ Secades JJ, Trimmel H, Salazar B, et al. Citicolina for the management of patients with traumatic brain injury in the acute phase: a systematic review and meta-analysis. *Life (Basel)* 2023;13:369. <https://doi.org/10.3390/life13020369>
- ²⁷ Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al. Citicolina for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta-analysis of randomized, double-blind, and placebo-controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:1984-1996. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010>
- ²⁸ Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, et al. Effectiveness and safety of citicolina in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clin Interv Aging* 2013;8:131-137. <https://doi.org/10.2147/CIA.S38420>
- ²⁹ Castagna A, Cotroneo AM, Ruotolo G, et al. The CITIRIVAD Study: CITicolina plus RIVAstigmine in elderly patients affected with dementia study. *Clin Drug Investig* 2016;36:1059-1065. <https://doi.org/10.1007/s40261-016-0454-3>

- ³⁰ Gareri P, Castagna A, Cotroneo AM, et al. The Citicholinage study: citicoline plus cholinesterase inhibitors in aged patients affected with Alzheimer's Disease study. *J Alzheimers Dis* 2017;56:557-565. <https://doi.org/10.3233/JAD-160808>
- ³¹ Gareri P, Cotroneo AM, Orsitto G, et al. The CITIDEMAGE study: stressing the cholinergic hypothesis for the best outcomes in dementia patients. *Alzheimer's dement* 2020;16:E038178.
- ³² Alvarez-Sabín J, Santamarina E, Maisterra O, et al. Long-term treatment with citicoline prevents cognitive decline and predicts a better quality of life after a first ischemic stroke. *Int J Mol Sci* 2016;17:390. <https://doi.org/10.3390/ijms17030390>
- ³³ Pirani A, Antonelli Incalzi R, Biggio G, et al. L'approccio al paziente con declino cognitivo lieve: risultati di un'indagine in Medicina Generale. *Rivista SIMG* 2020;27:9-18.