

Antiossidanti e attività motoria nelle malattie neurodegenerative

Dott. Gianpietro Nordera

Casa di Cura Villa Margherita

Arcugnano, Vicenza

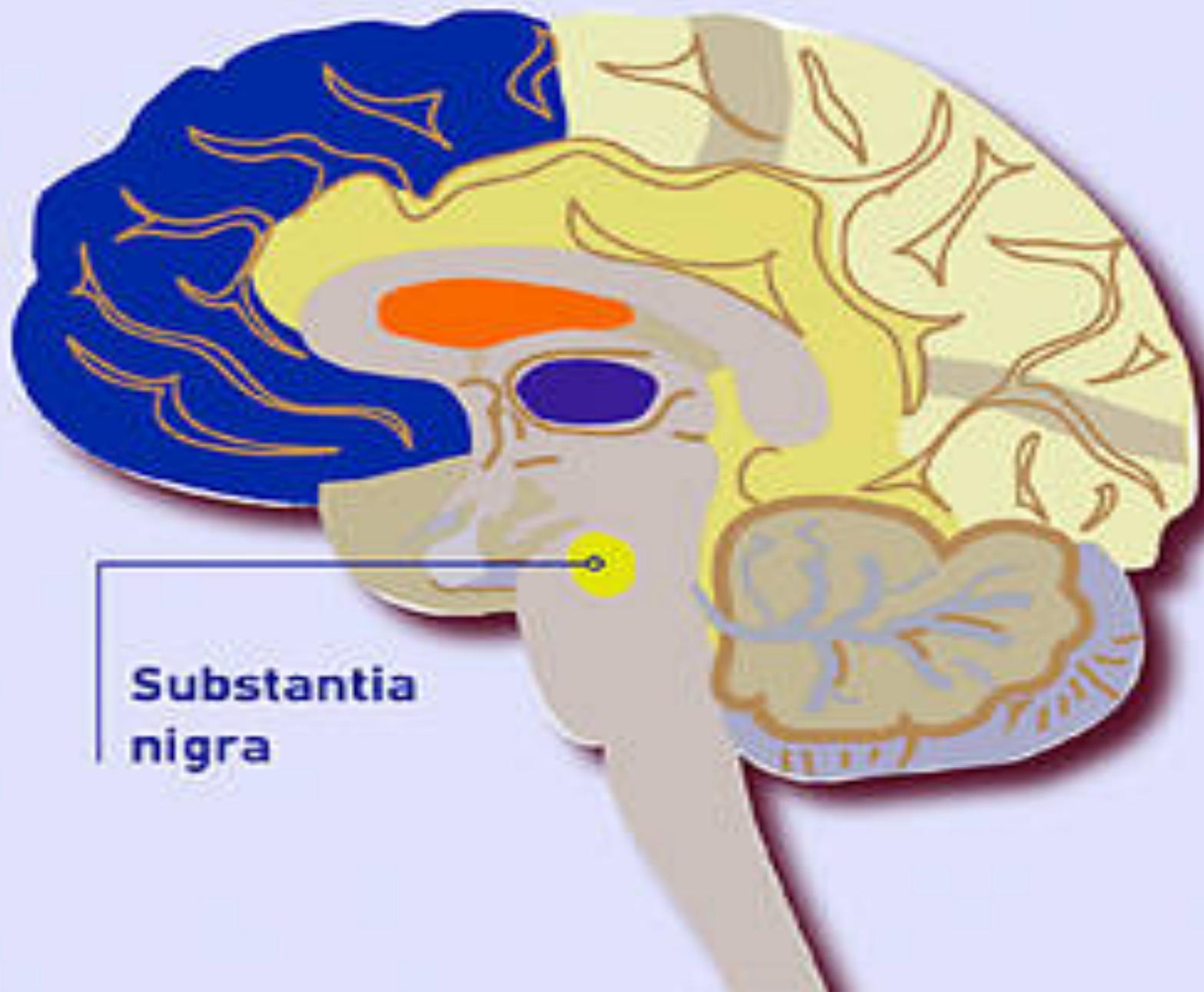


Dati Epidemiologici

- La Malattia di Parkinson è la seconda più comune malattia neurodegenerativa dopo la malattia di Alzheimer.
- La malattia colpisce a un'età media di 55 anni. È più comune sopra i 60 anni, ma molti casi sono diagnosticati intorno ai 40 anni o anche al di sotto.
- La prevalenza in Italia è di 104.2/100,000 (95% CI 59.4-170.7) nella popolazione generale e di 422.5/100,000 nella popolazione con età > 60 anni (*Morgante et al, Parkinsonism related disorders 2008*)
- In Italia, si stima che attualmente ci siano 250.000 persone affette.

Dati Epidemiologici

- La Malattia di Alzheimer è la forma di demenza più comune: su 10 casi di demenza, 7 sono da AD.
- La malattia colpisce l'età adulta con incremento dell'incidenza dai 65 anni: Il 5% della popolazione ultra 65enne, e il 20% della popolazione ultra 85enne
- Negli USA è la quinta causa di morte dopo i 65 aa e l'incidenza di decessi è cresciuta del 47% fra il 2000 e il 2006
- In Italia, si stima che attualmente ci siano 900.000 persone affette da demenza, di cui 600.000 AD.

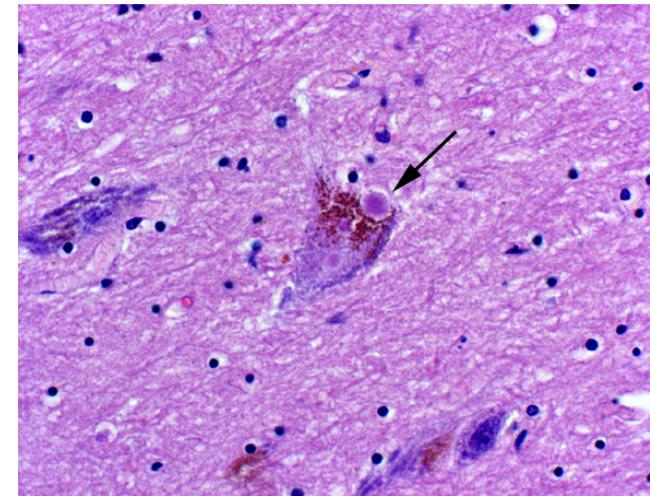
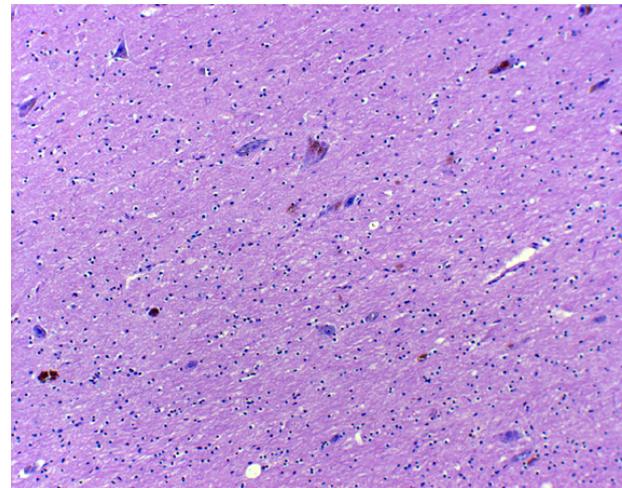
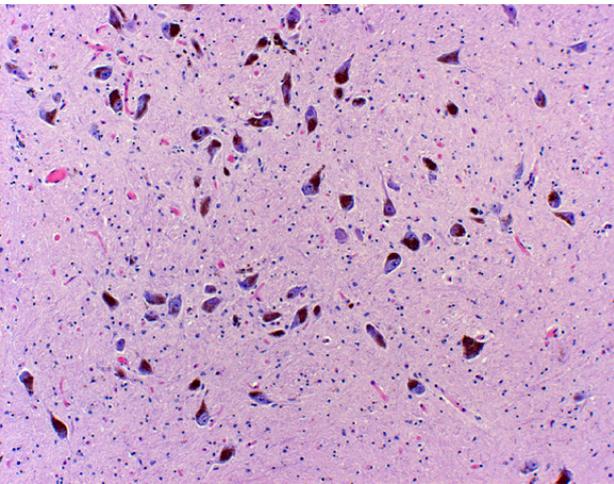


Substantia nigra

Le alterazioni anatomopatologiche nella malattia di Parkinson

Soggetto normale

Malattia di Parkinson



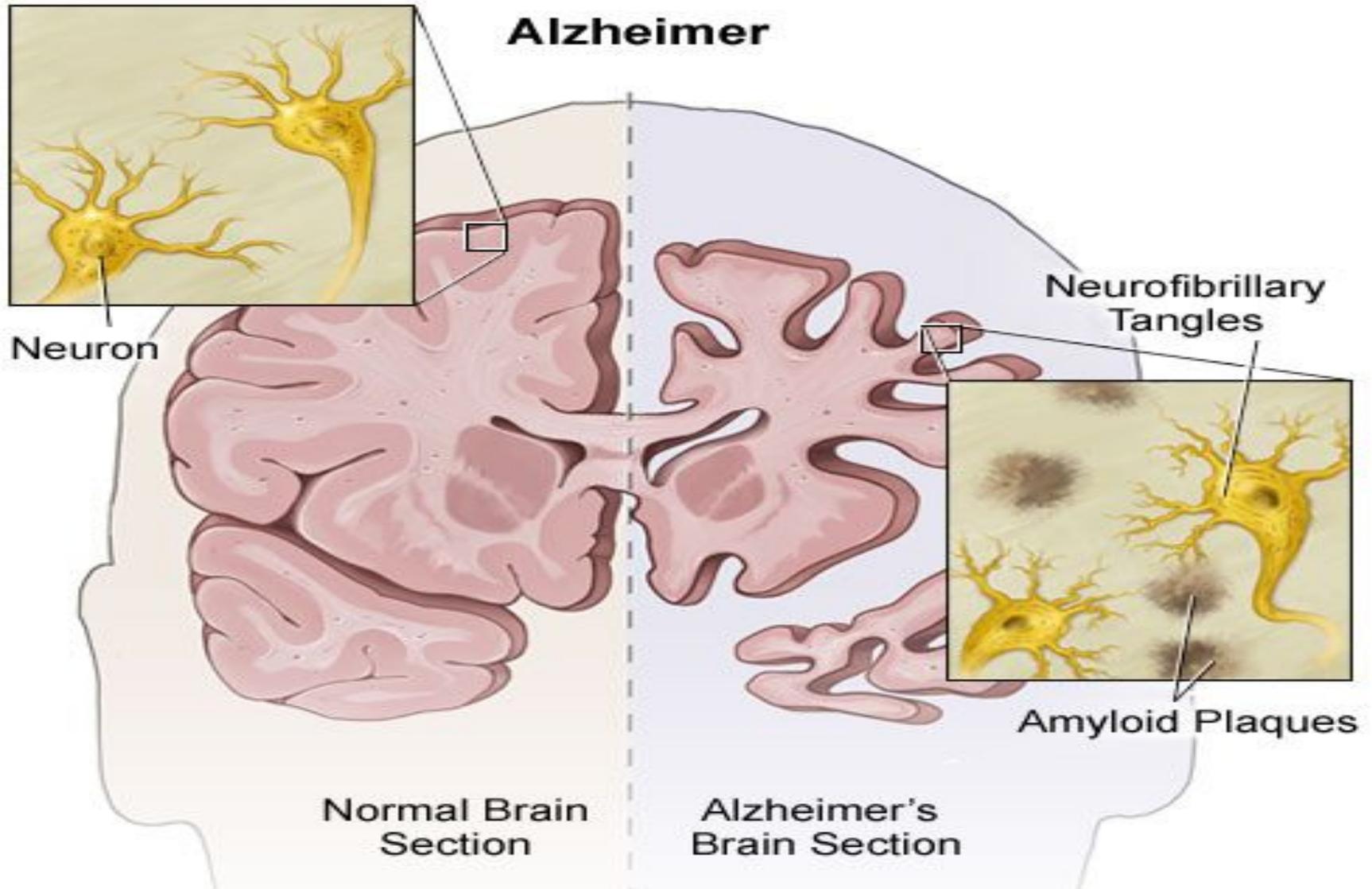
Substantia Nigra normale

Perdita delle cellule pigmentate

Corpi di Lewy

Progressiva degenerazione della substantia nigra e conseguente riduzione della produzione di dopamina

Le alterazioni anatomopatologiche nella malattia di Alzheimer



Eziologia

- La noxa patogena che causa la malattia è sconosciuta
- Ad oggi sono state identificate 13 mutazioni genetiche causali, a penetranza variabile, responsabili del 20% dei casi di malattia
- Si ipotizza che l'interazione di fattori genetici ed ambientali sia necessaria per determinare l'insorgenza della malattia

MECCANISMI ETIOPATOGENETICI NEL PARKINSON

- Stress ossidativo
- Alterazione della funzione mitocondriale
- Fattori eccitotossici
- Meccanismi infiammatori
- Anomalo accumulo di aggregati proteici
- Carenza di fattori trofici
- Apoptosi (meccanismo finale comune di morte prematura del neurone dopaminergico)

Non sembra che vi sia un fattore prevalente. È più probabile che questi fattori interagiscano tra di loro nel determinare la neurodegenerazione (Przedborski S. 2005).

PATOGENESI



Meccanismi patogenetici di morte neuronale nella m. di Parkinson

Stress ossidativo

- Uno stress ossidativo si produce all'interno di una cellula quando viene alterato l'equilibrio tra la produzione di radicali liberi ($\bullet\text{O}_2$, $\bullet\text{OH}$, $\text{NO}\bullet$) e la capacità della cellula di neutralizzarli
- Nella MP si verifica uno stress ossidativo nei neuroni della SN, come conseguenza di una iperproduzione di radicali liberi nel corso del metabolismo ossidativo della dopamina.
- Tre fattori, isolatamente o in concorso, potrebbero promuovere un'eccessiva produzione di radicali liberi e quindi comportare uno stress ossidativo:
 1. Aumentato metabolismo della dopamina nei neuroni residui della SN
 2. Deficit di glutatione ridotto (GSH)
 3. Eccessiva concentrazione di Fe_2^+ , che in presenza di H_2O_2 , favorisce la formazione di $\bullet\text{OH}$
- L'aumentata produzione di radicali liberi concorre ad incrementare l'aggregazione della *sinucleina* ed altre proteine malripiegate

Meccanismi patogenetici di morte neuronale nella m. di Alzheimer

il cervello è esposto allo stress ossidativo per:

l'elevato contenuto in **acidi grassi ossidabili**;

l'elevato **fabbisogno di ossigeno**;

i livelli fisiologicamente **bassi** di **antiossidanti**;

è dimostrato che uno sbilancio redox **precede** la comparsa dei depositi di β -amiloide;

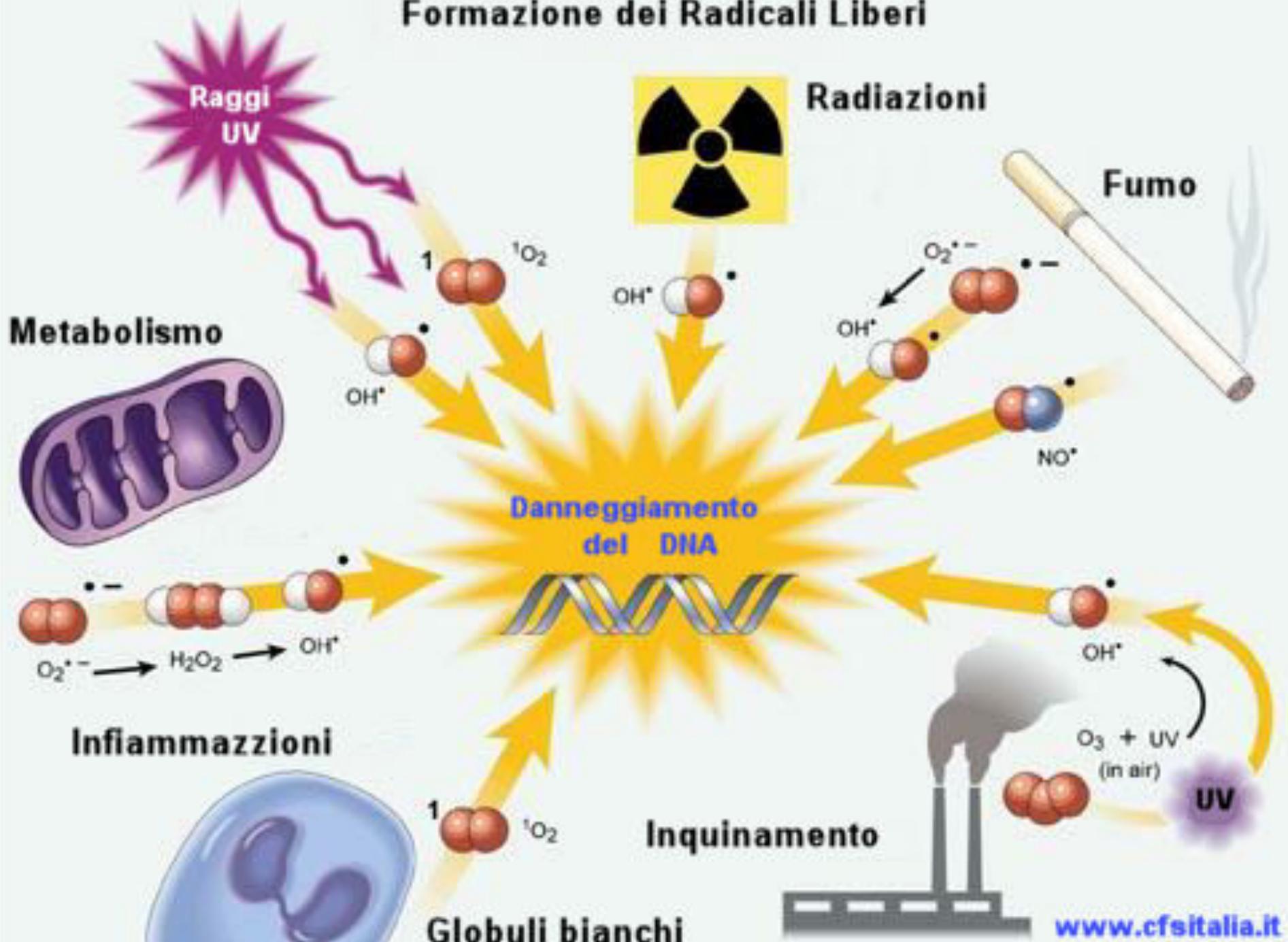
probabili cause di stress ossidativo nel cervello sono:

l'alterata funzione mitocondriale;

il deposito di β -amiloide e metalli di transizione: è

infatti dimostrato che β -amiloide genera ROS in presenza di rame e ferro.

Formazione dei Radicali Liberi



Meccanismi di neuroprotezione

Neuroprotezione:

intervento terapeutico finalizzato a rallentare o arrestare il progredire della malattia, prevenendo l'ulteriore degenerazione neuronale.

Non rappresenta necessariamente una strategia volta a rimuovere le cause della malattia, ma ad intervenire sui meccanismi patogenetici della morte dei neuroni della SN modificando pertanto la storia naturale della malattia.

Neurorescue:

recupero della funzionalità dei neuroni in via di degenerazione ma non ancora morti; questo intervento può essere considerato parte della neuroprotezione.

Neurorestoration:

un intervento che mira ad incrementare il numero dei neuroni dopaminergici, attraverso l'impianto diretto di nuovi neuroni o favorendo la proliferazione di quelli residui.

Perché è difficile dimostrare la neuroprotezione nelle malattie neurodegenerative?

- Complessità dei **meccanismi della morte cellulare** ⇒ insufficienza delle nostre conoscenze
- I **modelli animali** non riflettono con accuratezza la natura lentamente progressiva dei processi neurodegenerativi nell'uomo
- Malattie lentamente progressive – necessità di lunghi follow-up (almeno 2-3 aa?)
- Variabile tasso di progressione – necessità di ampie popolazioni di studio (almeno 800-1200 pz)
- Necessità di distinguere tra effetto sintomatico e neuroprotettivo
- Inadeguato **disegno dei trials** clinici ⇒
 - Gli “endpoints” clinici possono risultare non sufficientemente sensibili e risentono dell'effetto sintomatico
 - Quale disegno di studio (delayed started?)

Neuroprotettori nella m. di Parkinson

(Committee to Identify Neuroprotective Agents in PD, 2003)

Nel 2003 è stato pubblicato un elenco di 12 farmaci potenzialmente neuroprotettori, stilato in base ad una serie di criteri clinico-scientifici da un Panel di esperti USA

Caffeina	Adenosina antagonista
Creatina	Enhancer mitocondriale
Estrogeni	Non noto
GPI 1485	Fattore trofico
GM-1 ganglioside	Fattore trofico
Minociclina	Antiinfiammatorio/antiapoptotico
Nicotina	Non noto
Coenzima Q10	Antiossidante/enhancer mitocondriale
Pramipexolo	Antiossidante
Ropinirolo	Antiossidante
Rasagilina	Antiossidante/antiapoptotico
Selegilina	Antiossidante/antiapoptotico

Neuroprotettori nella m. di Alzheimer

Int. J. Biomed. Sci. (2010) 6/3: 225-227

Esperienza di alcuni trials con somministrazione di sostanze endogene ed esogene con funzione di:

inibizione formazione ROS

ROS scavenger

chelanti metalli

antiossidanti naturali divisibili in:

- enzimatici: SOD e catalasi
- non enzimatici: GSH, vitamina C, alfa-tocoferolo, vitamina E, beta carotene, acido urico, selenite, melatonina, tioli

Rischio AD

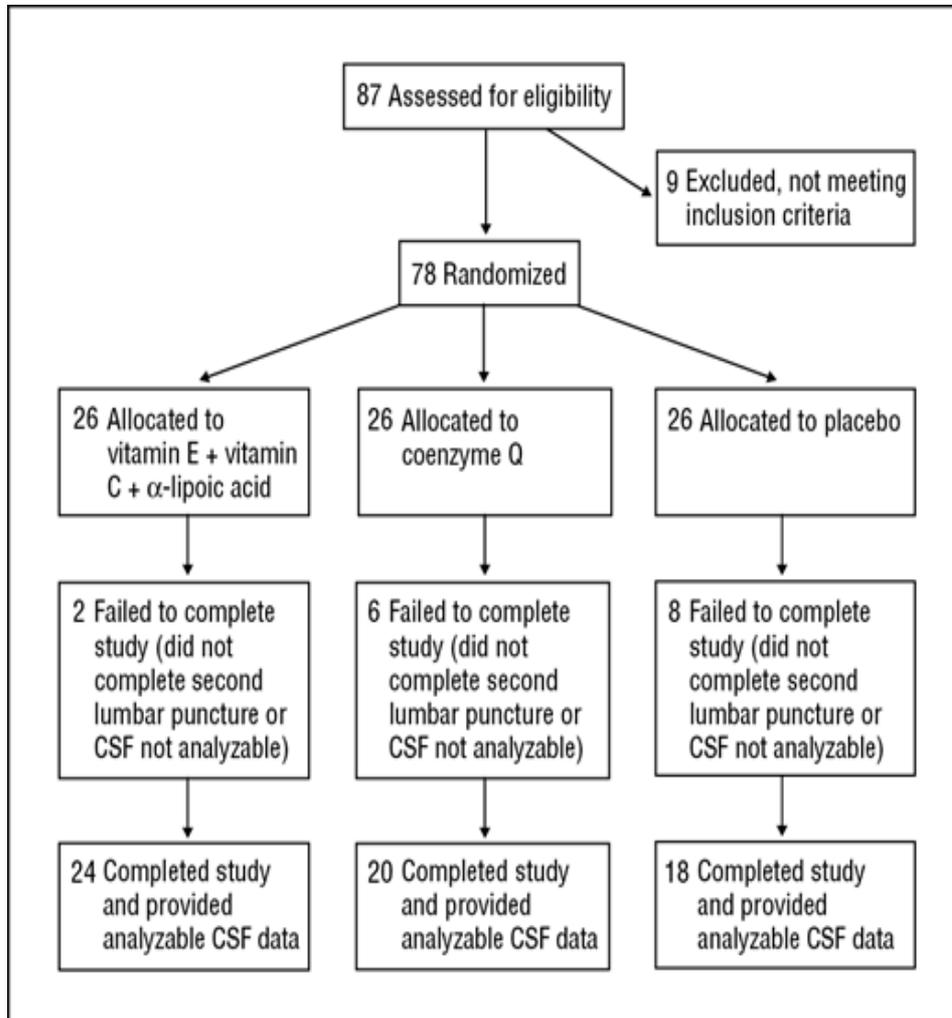
diminuito: somministrazione vitamina C ed E, acidi omega 3

aumentato: dieta ipercalorica, ricca acidi grassi saturi

Nessun trial ha però finora dimostrato che trattamenti farmacologici (es. deferoxamina) o modificazioni dell'apporto nutrizionale bloccano la progressione AD

Antioxidants for Alzheimer Disease: A Randomized Clinical Trial With Cerebrospinal Fluid Biomarker

Douglas R. Galasko, MD; Elaine Peskind, MD; Christopher M. Clark, MD; Joseph F. Quinn, MD; John M. Ringman, MD; Gregory A. Jicha, MD, PhD; Carl Cotman, PhD; Barbara Cottrell, BS; Thomas J. Montine, MD, PhD; Ronald G. Thomas, PhD; Paul Aisen, MD
; [for the Alzheimer's Disease Cooperative Study](#) *Arch Neurol.* 2012;69(7):836-841. doi:10.1001/archneurol.2012.85.



Antioxidants did not influence CSF biomarkers related to amyloid or tau pathology. Lowering of CSF F2-isoprostane levels in the E/C/ALA group suggests reduction of oxidative stress in the brain. However, this treatment raised the caution of faster cognitive decline, which would need careful assessment if longer-term clinical trials are conducted.

Coenzima Q 10

(attivatore mitocondriale, antiossidante)

- **80 pazienti provenienti da 10 centri**
- **Dosi: 300/600/1200 mg per 18 mesi**
- **Scala di valutazione: UPDRS**
miglioramento rispetto ai pazienti in
“placebo” che ha raggiunto il 47% nei
pazienti trattati con 1200 mg

Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled Trial on Symptomatic Effects of Coenzyme Q₁₀ in Parkinson Disease

Alexander Storch, MD; Wolfgang H. Jost, MD; Peter Vieregger, MD; Jorg Spiegel, MD; Wolfgang Grenlich, MD; Joachim Darnier, MD; Thomas Moller, MD; Andreas Kupsch, MD; Henning Hengstenberg, MD; Wolfgang H. Oertel, MD; Gerd Fuchs, MD; Wilfried Kuhn, MD; Petra Niklowitz, MD; Rainer Koch, PhD; Birgit Hering, MD; Heinz Reichmann, MD; for the German Coenzyme Q₁₀ Study Group

- **Studio randomizzato controllato in doppio cieco**
- **131 pazienti affetti da malattia di Parkinson senza fluttuazioni motorie**
- **Dosi: 300 mg/die per 3 mesi (prodotto nanoparticolare)**
- **Scala di valutazione: UPDRS** Archives of Neurology , 2007

Risultati

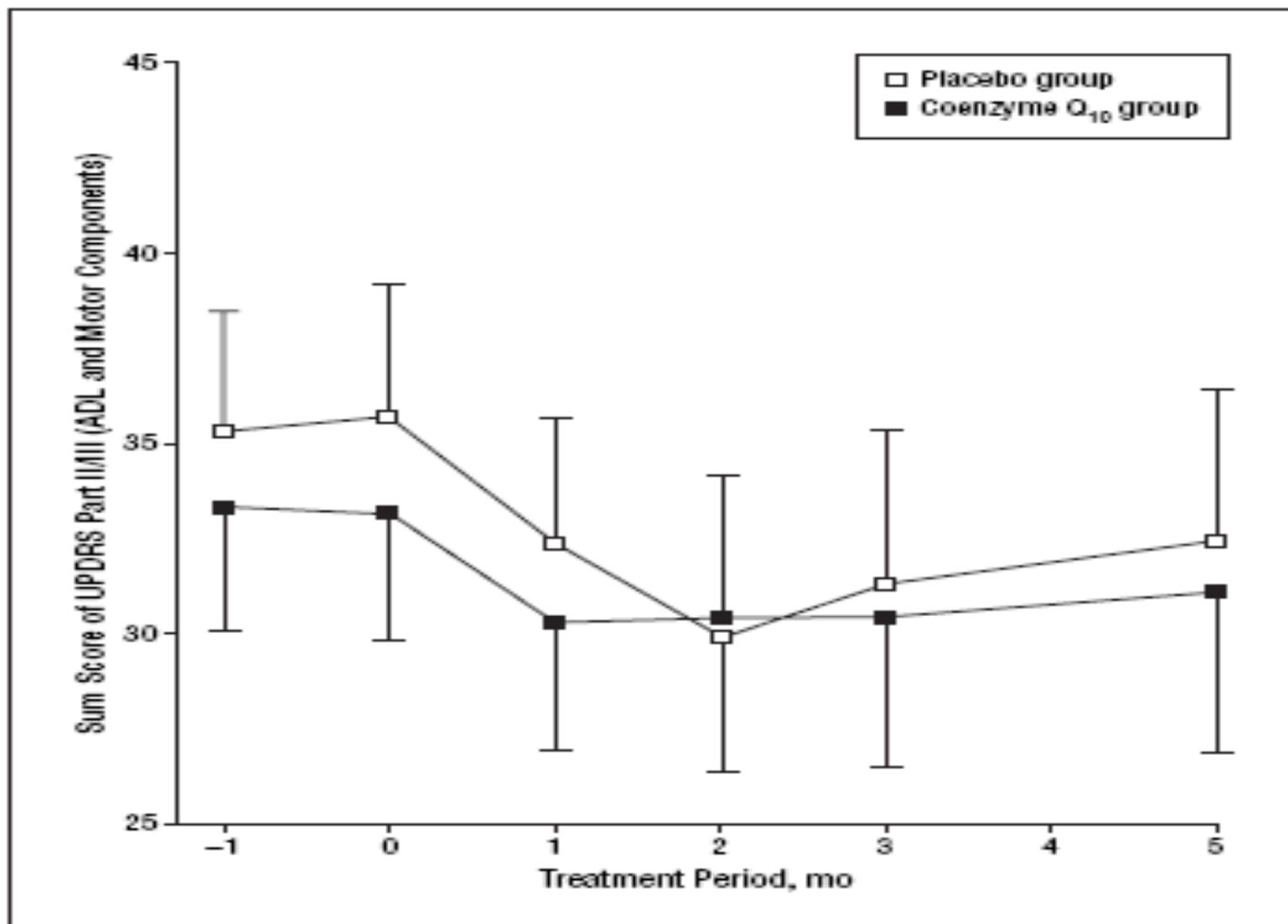


Figure 2. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part II and III (activities of daily living [ADL] and motor scales) sum score (primary outcome measure). The sum scores of all randomized patients (last

Dose-dependent protective effect of coffee, tea, and smoking in Parkinson's disease: a study in ethnic Chinese.

Tan EK, Tan C, Fook-Chong SM, Lum SY, Chai A, Chung H, Shen H, Zhao Y, Teoh ML, Yih Y, Pavanni R, Chandran VR, Wong MC. 2010

OBJECTIVE: case control study to examine the relationship between coffee and tea drinking, cigarette smoking, and other environmental factors and risk of PD

METHODS : 300 PD and 500 population controls were initially screened. Two hundred case control pairs matched for age, gender, and race were finally included in the analysis.

RESULTS: Univariate analysis revealed significant association of PD with coffee drinking ($p < 0.0005$), tea drinking ($p = 0.019$), cigarette smoking ($p < 0.0005$), and exposure to heavy metals ($p = 0.006$).

- **One unit of coffee and tea (3 cups/day for 10 years) would lead to a 22% and 28% risk reduction of PD. One unit of cigarette smoke (3 packs/day for 10 years) reduced the risk of PD by 62%.**

CONCLUSIONS: We demonstrated a dose-dependent protective effect of PD in coffee and tea drinkers and smokers in an ethnic Chinese population. A history of exposure to heavy metals increased the risk of PD, supporting the multifactorial etiologies of the disease.

Antiossidanti naturali



- In modelli di MP è stato osservato che alimenti contenenti polifenoli, come il the verde, ed in particolare il gallato di epigallocatechina attenuano o prevengono la tossicità dopaminergica indotta da MPTP, incrementando probabilmente l'attività della superossido dismutasi e catalasi, enzimi anti-ossidanti ed agendo anche come scavengers dei radicali liberi ed antiapoptotici. (*Weinreb et al Genes Nutr. 2009*)
- Un consistente effetto neuroprotettivo nella M. di Alzheimer è stato messo in relazione al consumo di vino in quanto i polifenoli (thioflavina T) contrastano la formazione e il deposito di Beta amiloide.

Papaya fermentata



- La Preparazione Fermentata di Papaia (FPP) è un complemento alimentare funzionale derivato dalla fermentazione della carica papaya .

Analisi dei composti presenti in 100g di *Immun'Age*® (FPP):

Carboidrati	90.7g	<u>Amminoacidi (HPLC)</u>	
Proteine	0.3g	Arginina	16mg
Grassi	Nessuno	Lysina	6mg
Fibre dietetiche	Nessuna	Histidina	5mg
Vitamina B6	17µg	Fenilalanina	11mg
Acido Folico B9	2µg	Tirosina	9mg
Niacina	240µg	Leucina	18mg
Ferro	0.29mg	Isoleucina	9mg
Calcio	2.5mg	Metionina	5mg
Potassio	16.9mg	Valina	13mg
Magnesio	4.6mg	Alanina	12mg
Rame	14µg	Acido glutammico	37mg
Zinco	75µg	Serina	11mg
		Treonina	8mg
		Acido aspartico	27mg
		Triptofano	2mg

Papaya e malattia di Parkinson

- Studi in vitro o su animali hanno dimostrato che il composto possiede un'azione antiossidante che si esplica attraverso l'attivazione dell'enzima superossidodismutasi (SOD). (*Imao et al, Biochem Med Biol INT, 1998*) Uno degli indicatori dell'azione antiossidante del preparato di papaya fermentata è il fatto che la somministrazione di FPP riduce la concentrazione urinaria di alcuni indici di stress ossidativo, come la 8-idrossideossiguanosina (8-OHdG) maggiore prodotto del danno ossidativo a carico del DNA.
- Nei pazienti affetti da MP la concentrazione di 8-OHdG è aumentata rispetto ai controlli, e presenta inoltre un progressivo incremento in relazione all'evoluzione della malattia (*Sato et al, Neurology 2005*).

EFFETTI DELLA PAPAYA FERMENTATA IN AGGIUNTA ALLA TERAPIA FARMACOLOGICA STANDARD NEI PAZIENTI AFFETTI DA M. DI PARKINSON

Casa di Cura Villa Margherita, Arcugnano, Vicenza

Obiettivo primario dell'osservazione:

- -Verificare l'effetto clinico e la tollerabilità della FPP associata a terapia con l-dopa o dopaminoagonisti in pazienti affetti da malattia di Parkinson con fluttuazioni motorie

Obiettivo secondario:

- -Valutare un possibile effetto neuroprotettivo della FPP

TRATTAMENTO:

Esteso a 20 pazienti

- Papaya fermentata
- Dosaggio: 9.0 mg/die (i.e.:2 bust /die). Il dosaggio potrà essere ridotto fino a 4.5 mg/die in caso di scarsa tolleranza o effetti secondari.
- Durata del trattamento: 3 mesi

Sistema di valutazione degli outcome

INDICATORI DI EFFICACIA CLINICA

- Diari di fluttuazione motoria
- Unified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)
- Scala di Goetz per le discinesie
- Hohen and Yahr (H&Y)
- Shwab and England (S&E)
- Parkinson's disease Quality of life (PDQ 39)
- Clinical global impression of severity (CGIs)
- Clinical Global Impression of Improvement (CGIi)

INDICATORI DI TOLLERABILITA

- Registrazione di eventi avversi, esami ematochimici

INDICATORI DI NEUROPROTEZIONE

- dosaggio ematico e urinario di 8OHdG

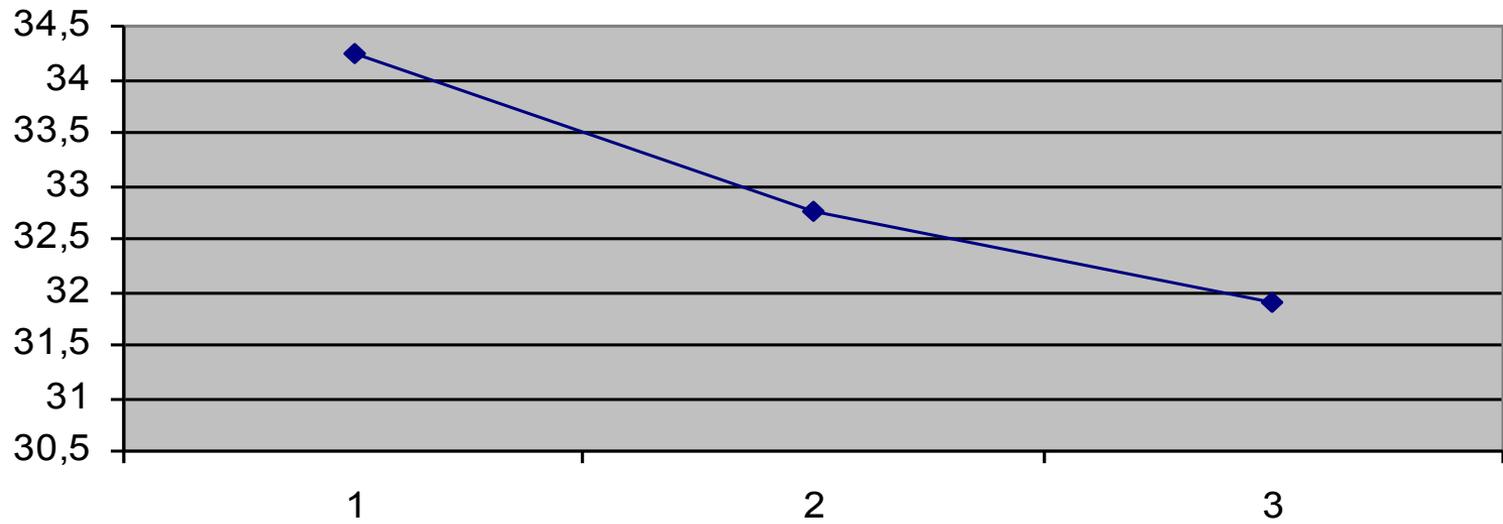
CALENDARIO DELLO STUDIO

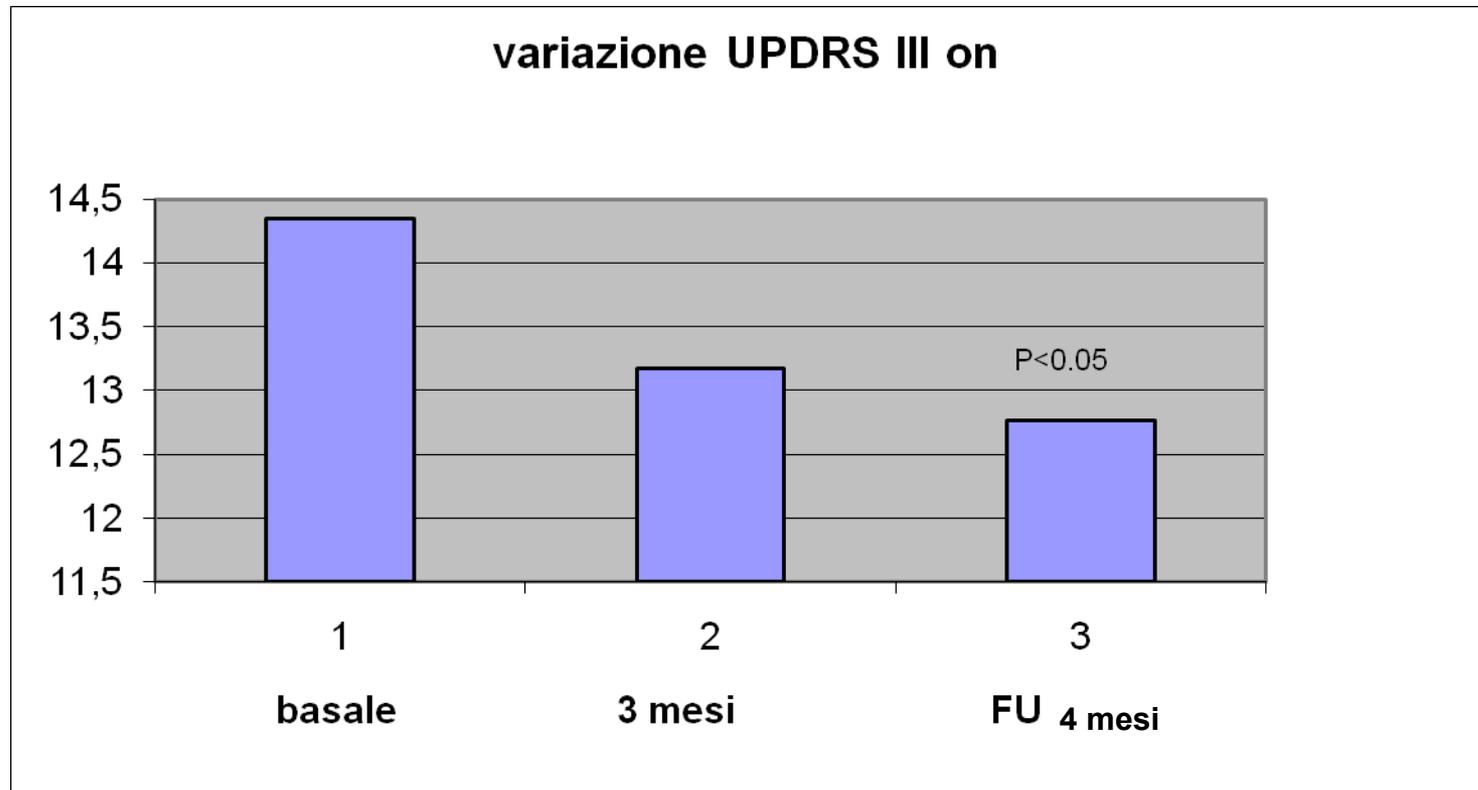
- Valutazione basale
- Valutazione dopo 3 mesi di trattamento
- Valutazione un mese dopo la sospensione del trattamento

RISULTATI

- Miglioramento lieve delle scale di qualità di vita (in particolare degli score relativi alla “fatica”)
- Non effetti secondari riconducibili al trattamento

Variazione del PDQ-39

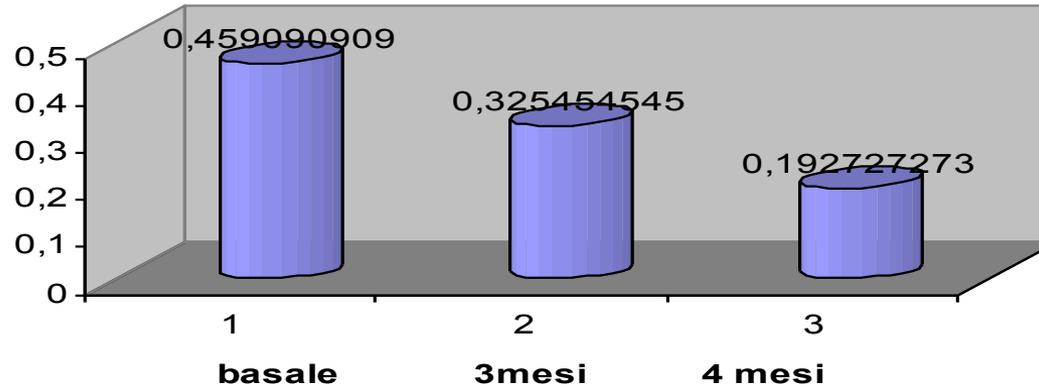




- 19/20 pazienti hanno assunto Papaya Fermentata per 3 mesi
- Miglioramento statisticamente significativo nelle scale motorie (vi è un effetto sintomatico sui sintomi parkinsoniani)

Dosaggi 8-OHdG

Riduzione 8OGdG



Si osserva una riduzione dei valori di 8OHdG, che si mantiene anche ad un mese dalla sospensione del farmaco

Valori normali 0,00 - 0.35

<u>VALUTAZIONI</u>	<u>VALORE MEDIO 8OHdG</u>
prima del trattamento	0.50
dopo 3 mesi di trattamento	0.29
un mese dopo la sospensione	0.23

Valori espressi come rapporto moli 8' OHdG/moli dGUO (cioè moli di basi ossidate fratto la quantità di basi presenti nel DNA).

Oxydative stress and Alzheimer disease

Eur Ger Med, 2012, Barbagallo et al.

Sono stati studiati 48 pazienti affetti da AD e 12 controlli con età media $78,2 \pm 1,1$,

A tutti è stata dosata la concentrazione di 8-OH-dG nelle urine. Di questi 20pt sono stati trattati con Papaya Fermentata 4,5gr/die per 6mesi, 8 non hanno ricevuto nessun trattamento.

Risultati: alla valutazione basale la 8-OH-dG era decisamente più elevata nei pt rispetto ai controlli: $13,7 \pm 1,61$ verso $1,6 \pm 0.12$.

Nei pazienti che avevano assunto la Papaya era nettamente ridotta: passando da $14,1 \pm 1,7$ ng/mL a $8,45 \pm 1.1$ ng/mL con $P= 0.01$.

Mentre i pazienti non trattati mantenevano lo stesso livello: $12,5 \pm 1,9$ - $19,6 \pm 4,1$ ng/mL. $P=NS$.

Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons 65 Years of Age and Older

Ann Intern Med. 2006;144(2):73-81.

Disegno dello studio: Rapporto fra esercizio fisico e incidenza di demenza.

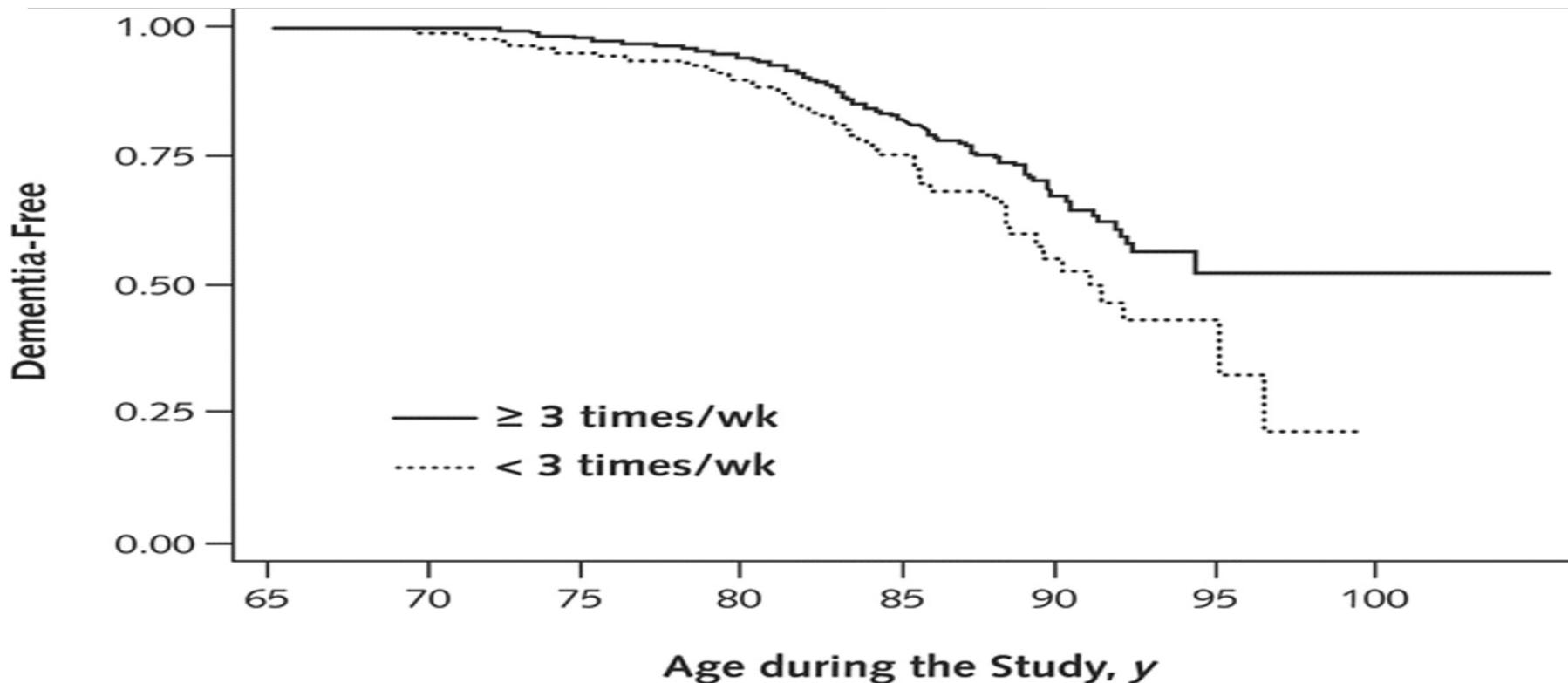
Sono stati reclutati 1740 soggetti, provenienti dall' *Health Cooperative* di Seattle alla *Washington Study University*, di entrambi i sessi con età di 73,2 +/- 5,1. Durata dello studio 1994-2003. Frequenza dei controlli: ogni due anni.

Risultati: 158 soggetti svilupparono demenza dei quali 107 AD. Si è riscontrata ridotta incidenza di demenza nei soggetti che facevano attività fisica (corsa, trekking, nuoto, aerobica...) 3 o più volte la settimana per almeno 15 minuti rispetto a coloro che facevano attività fisica meno di tre volte la settimana.

Il rischio di demenza era di 0,68, equivalente a una riduzione del rischio di demenza del 37%.

Exercise Is Associated with Reduced Risk for Incident Dementia among Persons 65 Years of Age and Older

Ann Intern Med. 2006;144(2):73-81. doi:10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00004



Kaplan–Meier survival estimates for the probabilities of being dementia-free. Persons who exercised 3 or more times per week were more likely to be dementia-free than those who exercised fewer than 3 times per week.

FRAMINGHAM STUDY SHOWS PHYSICAL ACTIVITY LOWERS RISK OF DEMENTIA

Studio effettuato sulla popolazione residente a Framingham, Massachusset dal 1948.

Sono stati stimati i livelli di attività fisica eseguiti da 1200 partecipanti anziani, di cui 742 donne, di età 76 +/-5, divisi in cinque livelli di attività fisica, da q1 a q5.

Seguiti per 9,9 +/- 5 anni, 242 partecipanti svilupparono demenza, di cui 193 tipo AD.

Si è visto che coloro che praticavano attività fisica da moderata a intensa (q3-q5) avevano una riduzione del rischio di sviluppare demenza del 40% .

Mentre la riduzione del rischio di sviluppare demenza fra coloro che facevano minore attività fisica era del 32%.

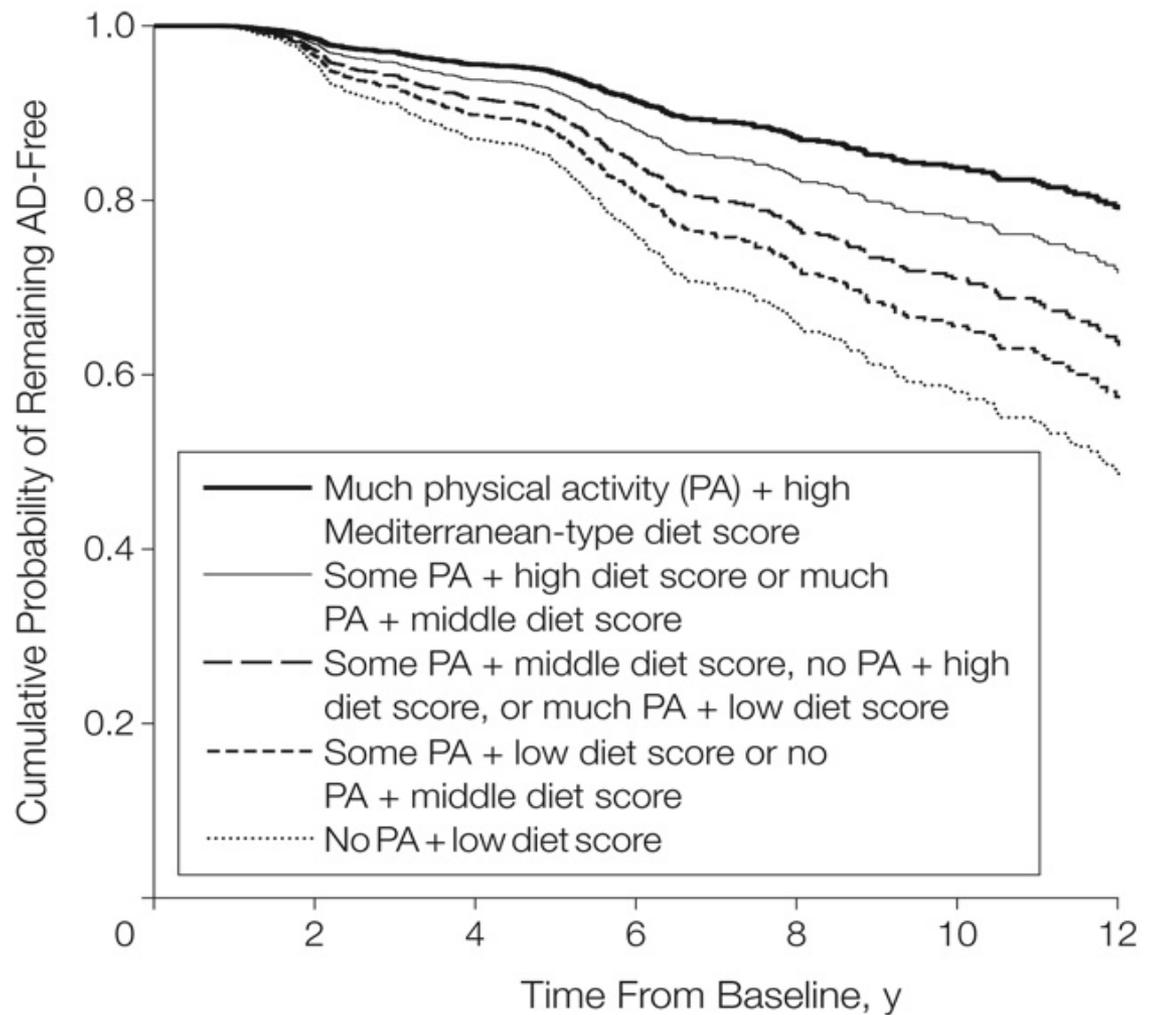
Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease.

JAMA. 2009 Aug 12;302(6):627-37. [Stern Y](#), [Scarmeas N](#), [Luchsinger JA](#), [Schupf N](#), [Brickman AM](#), [Cosentino S](#), [Tang MX](#), . Taub Institute for Research in Alzheimer's Disease and the Aging Brain and Department of Neurology, Columbia University Medical Center, 622 W 168th St, New York, NY 10032, USA.

Studio prospettico effettuato su 1880 soggetti non affetti da demenza nella città di New York sui quali venivano raccolte informazioni dettagliate su dieta e attività fisica. Dal 1992 al 2006 vennero seguiti con visite ogni 1,5 anni. L'assunzione di una dieta di tipo mediterraneo veniva valutata su una scala da 0 a 9, così come l'intensità dell'attività fisica eseguita veniva valutata sia in termini di frequenza che di intensità.

282 soggetti svilupparono demenza tipo AD.

Il rischio assoluto di sviluppare AD si riduceva dal 21% nel gruppo che non faceva attività fisica e non seguiva dieta mediterranea, al 9% nel gruppo con elevata attività fisica ed aderenza a dieta mediterranea.



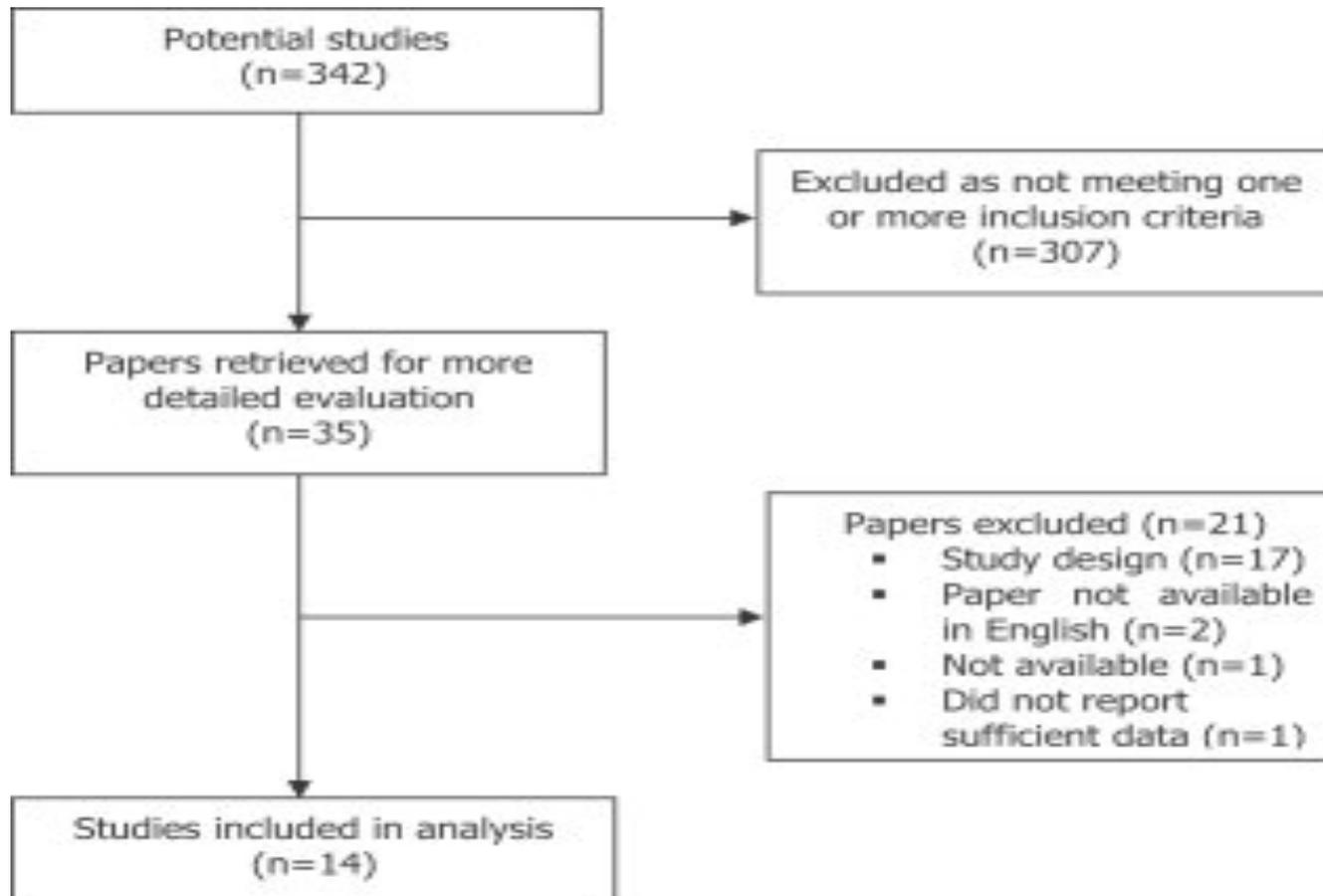
No. at risk

Much PA + high diet	200	192	141	60	45	35	19
Some PA + high diet or much PA + middle diet	496	470	332	135	106	73	37
Some PA + middle diet, no PA + high diet, or much PA + low diet	573	526	374	168	121	82	35
Some PA + low diet or no PA + middle diet	421	377	241	99	72	48	27
No PA + low diet	190	165	103	39	27	18	9

The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.

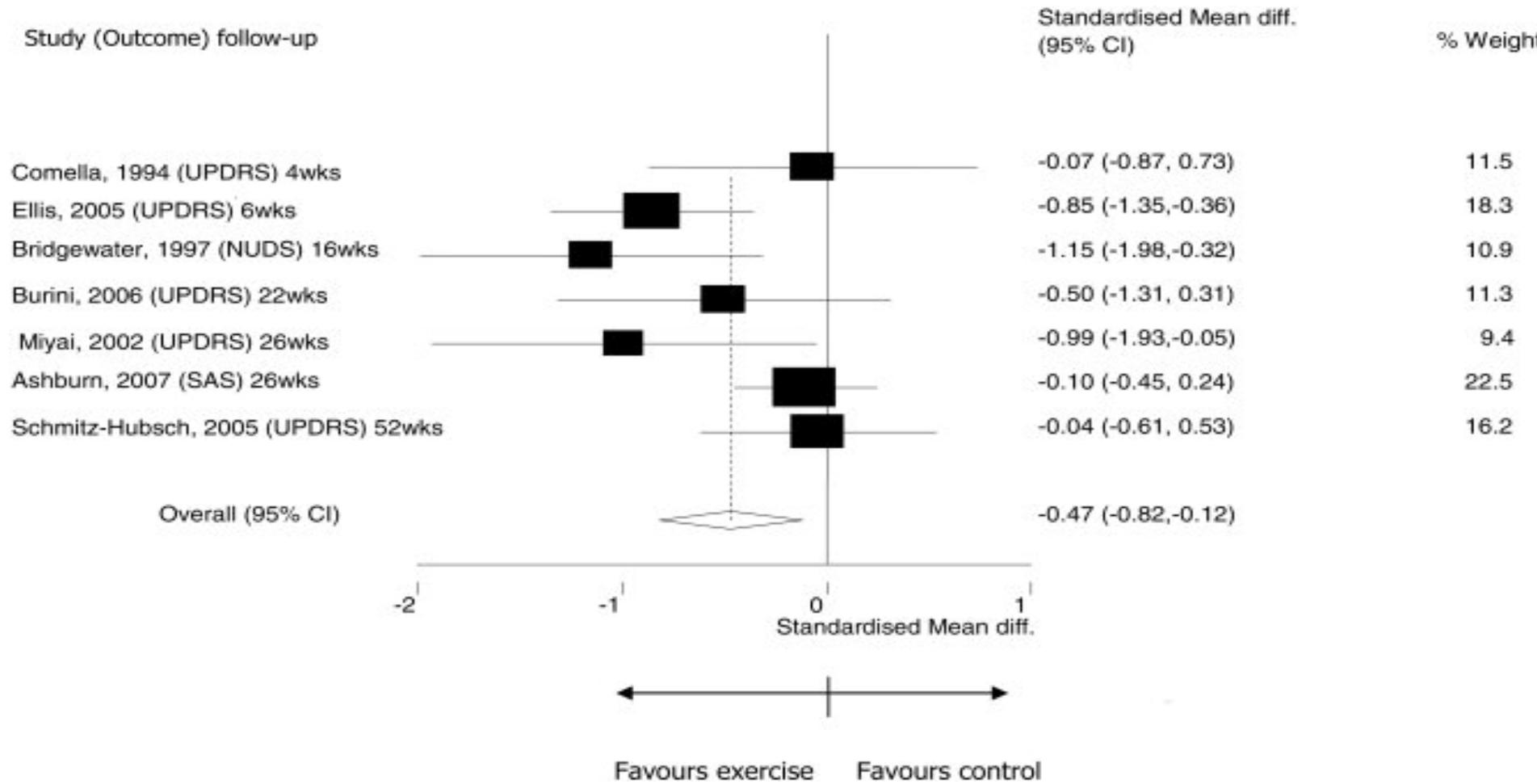
– [Goodwin VA](#), [Richards SH](#). *Mov Disord*. 2008 Apr 15;23(5):631-40

Primary Care Research Group, Peninsula Medical School, Exeter, United Kingdom



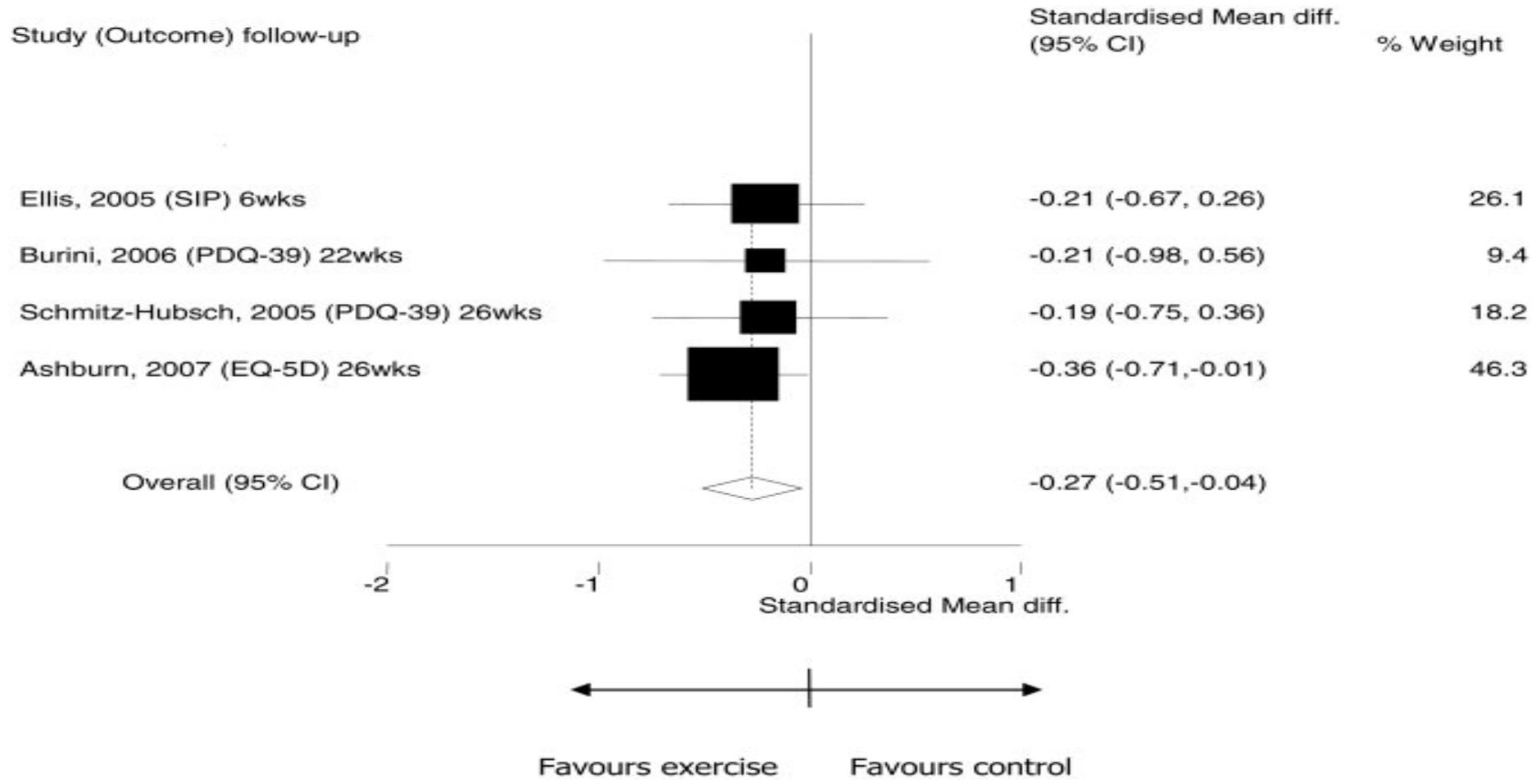
The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.

Meta-analysis for exercise and physical functioning (random effects model).



The effectiveness of exercise interventions for people with Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis.

Meta-analysis for exercise and health-related quality of life (random effects model).



Physical activities and future risk of Parkinson disease

Q. Xu, MD, PhD, Y. Park, ScD, X. Huang, MD, PhD, A. Hollenbeck, PhD, A. Blair, PhD, A. Schatzkin, MD, PhD and H. Chen, MD, PhD. Neurology July 27, 2010 vol. 75 no. 4 341-348

È stato valutato il grado di attività fisica in relazione allo sviluppo di PD in 213,701 partecipanti al “NIH-AARP Diet and Health Study cohort”. I livelli di attività fisica venivano valutati in 4 periodi (aa 15-18, 19-29, and 35-39, e nei 10aa passati) e registrati per gli anni 1996-1997. La diagnosi eventuale di PD veniva registrata al follow up negli aa 2004-2006. Solo i casi diagnosticati dopo il 2000 (n = 767) vennero inclusi nell'analisi statistica.

Risultati: elevati livelli di attività fisica (da moderata a vigorosa) negli anni 35-39 o negli ultimi 10 aa precedenti lo studio (1996-1997) erano associati con il minor rischio di sviluppare PD dopo il 2000 in modo statisticamente significativo.

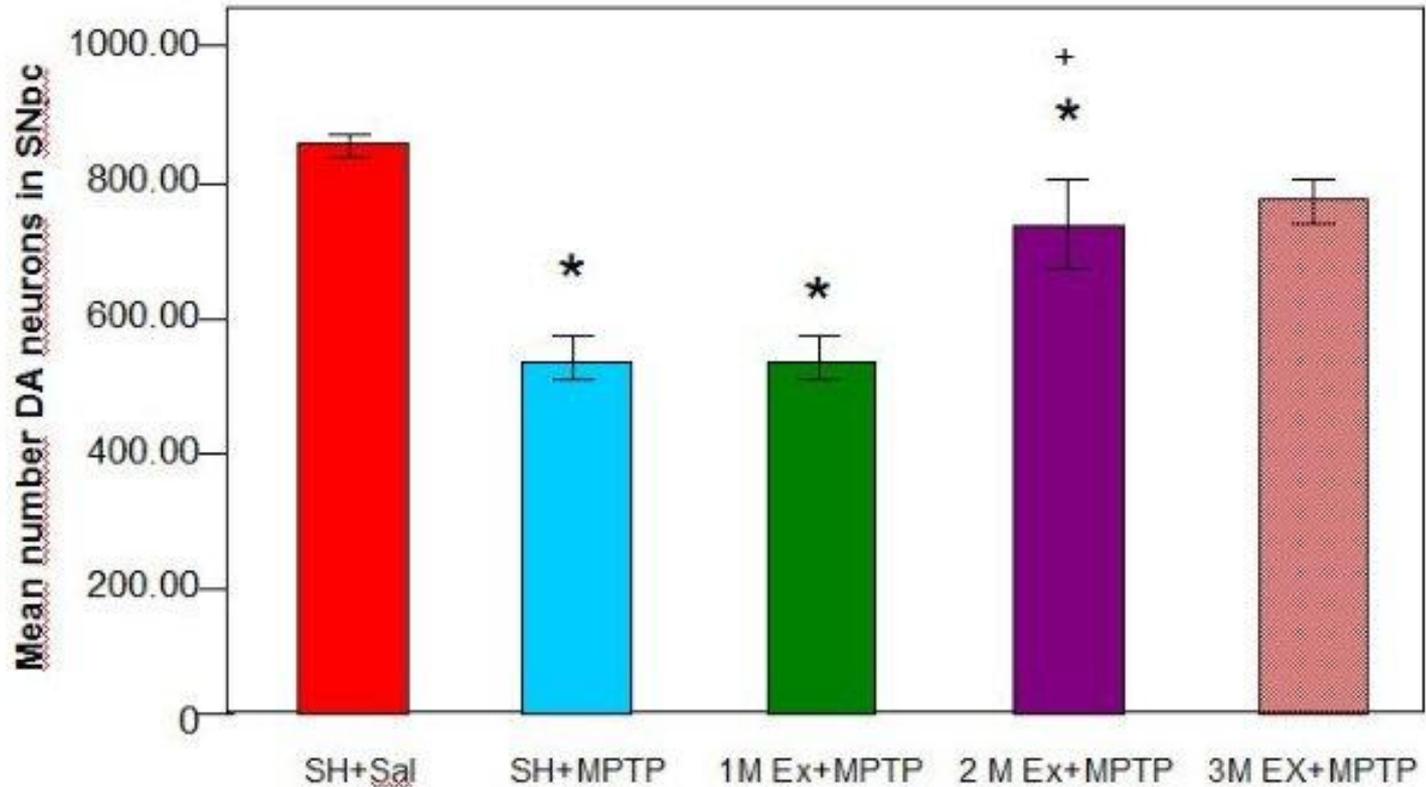
Ulteriori analisi mostrarono che **gli individui che svolgevano costantemente attività fisica da moderata a vigorosa in entrambi i periodi (sia nel periodo di età dai 35 ai 39 anni che nei 10 anni prima dello studio) avevano circa 40% meno rischio di ammalarsi di PD** rispetto a coloro che non avevano fatto attività fisica in entrambi i periodi.

Infine, l'associazione fra i più alti livelli di attività fisica e minor rischio di PD fù dimostrata nella metanalisi degli studi prospettici.

Exercise protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice

Gerecke KM, Jiao Y, Pani A, Pagala V, Smeyne RJ. Brain Res. 2010 Jun 23;1341:72-83

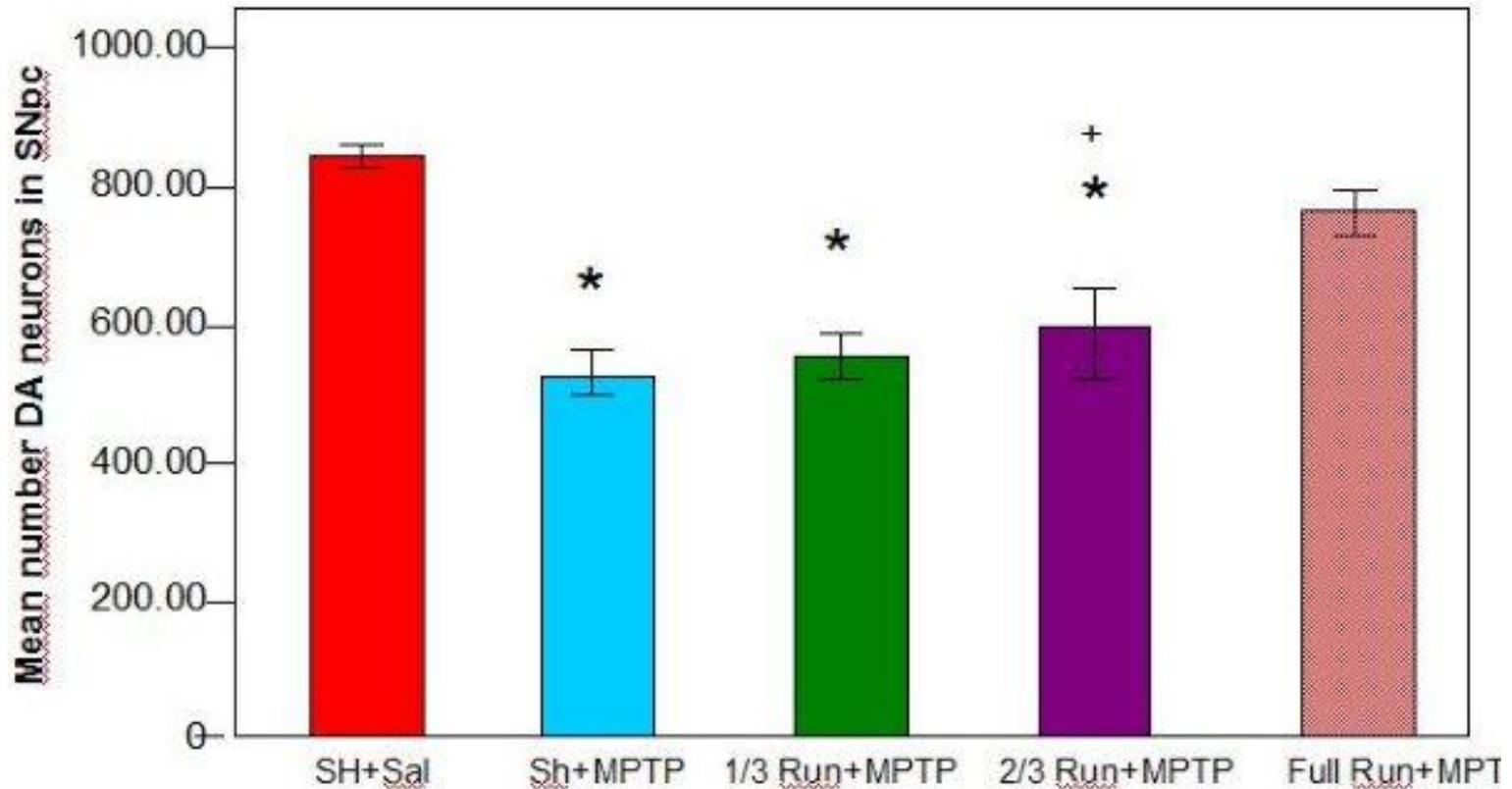
Department of Psychology, Rhodes College, Memphis, TN 38112, USA



Exercise protects against MPTP-induced neurotoxicity in mice

Gerecke KM, Jiao Y, Pani A, Pagala V, Smeyne RJ. Brain Res. 2010 Jun 23;1341:72-83

Department of Psychology, Rhodes College, Memphis, TN 38112, USA



Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease?

• *Neurology*. 2011 Jul 19;77(3):288-94 [Ahlskog JE](#).

Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN 55905, USA

Nella review sugli studi più recenti relativi all'esercizio fisico si rileva che l'esercizio fisico provoca:

- 1- aumento del volume della sostanza grigia in corteccia e ippocampo nei pazienti con M. di Parkinson
- 2- aumento nel siero di BDGF e GDNF (di norma ridotti nella Sostanza Nigra dei pz affetti da PD) aumentano proporzionalmente all'attività fisica eseguita.
- 3- aumento degli scores cognitivi
- 4- effetto antinfiammatorio (IL6)

L'autore conclude che dev'essere incoraggiato un'esercizio fisico intenso a latere della terapia medica con le seguenti raccomandazioni:

- 1- il tipo di attività fisica deve essere il più possibile personalizzato in base alle capacità e interessi del paziente (bicycling, tandem bicycling, vigourous dance)
- 2- associazione di una terapia farmacologica in grado di massimizzare le possibilità dei pazienti di impegnarsi nell'attività fisica stessa (ciò va contro l'ormai sorpassata teoria di una terapia “conservativa” nella malattia di Parkinson).

Study in Parkinson Disease of Exercise (SPARX): Translating high-intensity exercise from animals to humans

Contemporary Clinical Trials Volume 36, Issue 1, September 2013, Pages 90–98

126 pazienti di nuova diagnosi non trattati farmacologicamente vennero arruolati e randomizzati in tre gruppi: 1- attività fisica di alta intensità (80-85% Fc massima per 4gg la settimana), 2- attività fisica di moderata intensità (60-65% FC massima 4 volte settimana), 3- normale attività fisica (“usual care”)

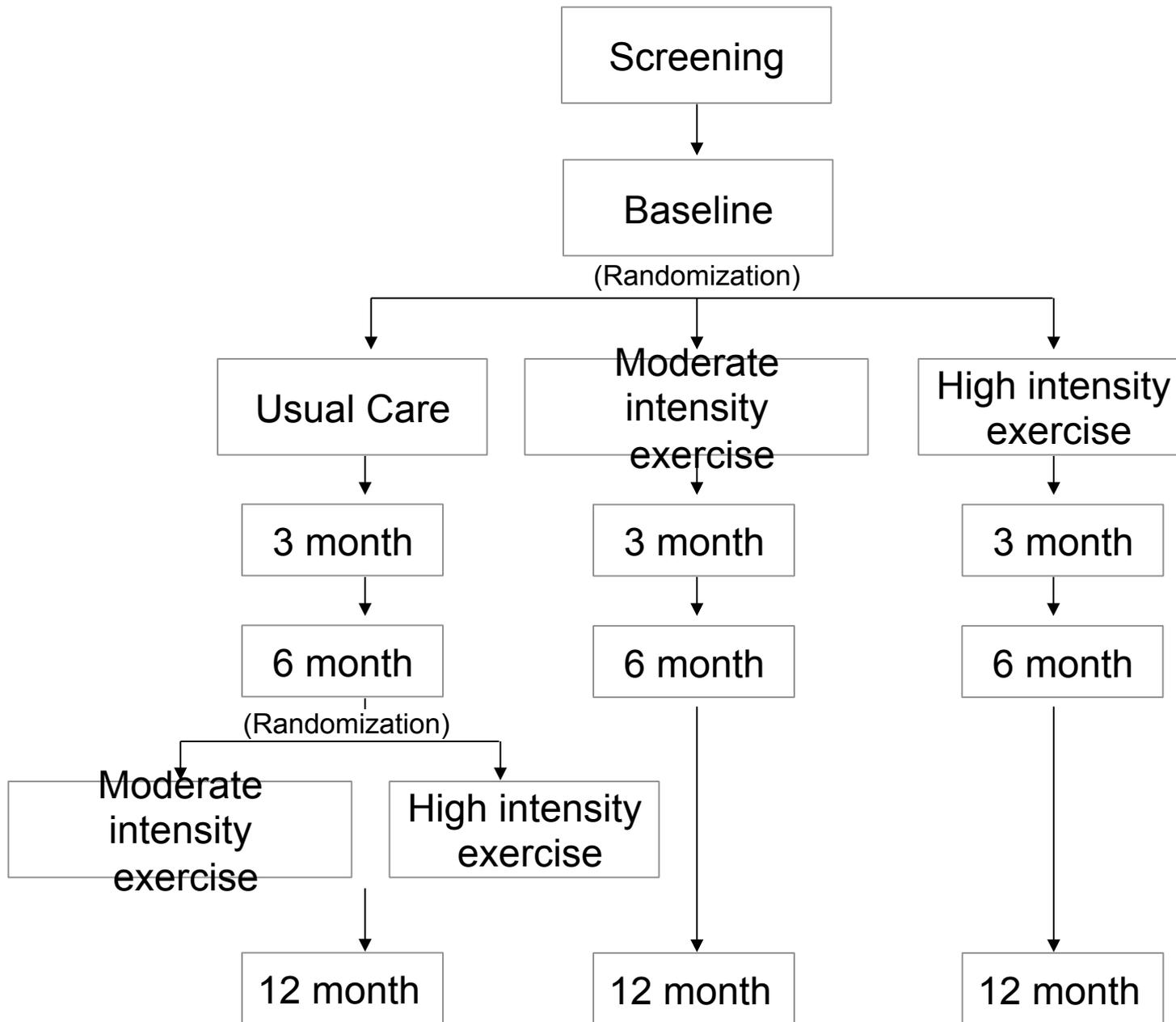
L'attività fisica consisteva in 5-10' riscaldamento, 30' al target previsto, e 10' di defaticamento.

Le scale utilizzate erano: PDQ39, RAND36, MODIFIED FATIGUE IMPACT SCALE, UPDRS, MDS-UPDRS.

Lo studio è ancora in corso e i pazienti vengono analizzati con il sistema del “rater blinded”

Lo scopo è verificare se i pazienti sono in grado di effettuare l'esercizio fisico loro assegnato e quale livello di esercizio fisico apportò i migliori benefici.

L'ulteriore goal è quello di poter dimostrare un rallentamento nella progressione della malattia di parkinson (effetto neuroprotettivo).



Randomized clinical trial of 3 types of physical exercise for patients with Parkinson disease.

Shulman LM, Katzel LI, Ivey FM, Sorkin JD, Favors K, Anderson KE, Smith BA, Reich SG, Weiner WJ, Macko RF. University of Maryland School of Medicine, Department of Neurology, Baltimore, MD21201, USA Contemporary Clinical Trials Volume 36, Issue 1, September 2013, Pages 90–98

OBBIETTIVO: Confrontare l'efficacia dell'esercizio eseguito al tapis roulant, con esercizi di resistenza e stretching nel migliorare la velocità del passo, la forza e il “fitness” nei pazienti con M. di Parkinson.

DISEGNO: clinical trial, comparativo, prospettico, randomizzato, single-blinded su 3 tipi di esercizio fisico.

SETTING: The Parkinson's Disease and Movement Disorders Center, University of Maryland and the Baltimore Veterans.

PAZIENTI: **67 pazienti** con M. di Parkinson che presentavano disturbo della marcia sono stati assegnati in modo random in 3 tipi di esercizio (1) Ad **alta intensità** (treadmill exercise 30 minuti al 70%-80% di FC massima), (2) attività di **minore intensità, ma di più lunga durata** (50 minuti a 40%-50% di FC), e (3) **esercizi di resistenza e stretching** (2 set di 10 ripetizioni per ogni gamba su 3 macchine di resistenza [leg press, leg extension, and curl]). Gli esercizi si svolgevano 3 volte la settimana per tre mesi.

MAIN OUTCOME MEASURES: l'outcome primario consisteva nella misurazione della velocità del passo (test dei 6 minuti di cammino), fitness cardiovascolare (VO₂), e forza muscolare (1 ripetizione al massimo della forza).

RISULTATI: tutti e 3 i tipi di esercizio miglioravano la prestazione del test dei 6-minuti di cammino: **coloro che facevano gli esercizi di bassa intensità: 12% miglioramento; P=.001**; stretching ed esercizi di resistenza: 9% miglioramento; P<.02), alta intensità: 6% miglioramento; P=.07), senza differenza fra i gruppi. Entrambi i gruppi che facevano esercizio al tapis roulant miglioravano il VO₂ (7%-8% miglioramento; P<.05) più di quanto si verificava nel gruppo che faceva esercizi di stretching e resistenza. Solo coloro che svolgevano esercizi di stretching e resistenza miglioravano la forza muscolare: 16% increase; P<.001.

Conclusioni

Ci sono numerose evidenze cliniche e di laboratorio che suggeriscono che le sostanze antiossidanti sono utili sia nel prevenire che nel modificare il decorso delle malattie neurodegenerative. L'attività fisica sembra avere lo stesso trend. È ancora da dimostrare quale sia il tipo e l'intensità dell'attività fisica maggiormente efficace.