

Colina alfoscerato: attuali evidenze cliniche

Ferdinando De Negri

Centro di Farmacologia Clinica per la Sperimentazione dei Farmaci, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

Introduzione

A livello cerebrale il sistema colinergico è coinvolto in processi fisiologici critici, come attenzione, apprendimento, memoria, risposta allo stress, ritmo sonno-veglia e informazioni sensoriali¹. Modificazioni della funzione colinergica sono implicate nella patogenesi delle alterazioni cerebrali che si verificano in molte forme di demenza, compreso il morbo di Alzheimer (AD)²⁻⁴. Infatti, studi sul cervello di pazienti con AD hanno mostrato una marcata perdita dell'enzima colina acetiltransferasi, coinvolto nella sintesi dell'acetilcolina, e dei recettori colinergici nicotinici¹⁻⁴.

La base anatomica del deficit colinergico sono l'atrofia e la degenerazione dei neuroni colinergici subcorticali, in particolare quelli del lobo frontale basale (nucleo basale magnocellulare di Meynert) che forniscono l'innervazione colinergica della corteccia cerebrale. La carenza selettiva di acetilcolina nell'AD e l'osservazione che gli antagonisti colinergici centrali come l'atropina possono indurre uno stato confusionale che somiglia alla demenza da AD hanno portato quindi all'emergere dell'ipotesi colinergica che la carenza di acetilcolina sia critica nell'insorgenza dei sintomi dell'AD e di altre forme di demenza¹⁻⁴.

La colina e il fosfolipide fosfatidilcolina, contenente colina, sono essenziali per mantenere l'integrità e la struttura della membrana cellulare. La colina è anche neces-

saria per trasportare i grassi all'interno e al di fuori delle cellule ed è un precursore dell'acetilcolina. La colina è ritenuta uno dei nutrienti basilari necessari per una funzione cognitiva ottimale⁵⁻⁷.

I precursori colinergici hanno rappresentato un vecchio approccio per trattare la disfunzione colinergica e il declino cognitivo nella demenza a esordio nell'adulto⁸. Molti di questi precursori sono stati abbandonati prematuramente perché la loro efficacia non era chiaramente dimostrata. Ciò non è vero per alcuni precursori colinergici tra cui colina alfoscerato (L-alfa-glicerofosforilcolina, GPC) (Fig. 1), disponibile nel mercato farmaceutico di diversi paesi, che è stata valutata anche recentemente sia in studi preclinici che in trial clinici^{6,9-12}.

È interessante notare che negli ultimi anni si sono accumulate alcune evidenze sul fatto che GPC possa anche, determinando una maggiore biodisponibilità di colina e di conseguenza favorendo la sintesi di acetilcolina a livello neuronale, aumentare la performance atletica umana, mantenendo il tempo di reazione dopo esercizio fisico esaustivo e migliorando la forza muscolare di picco durante esercizio isometrico¹³. Non è chiaro se ciò possa rappresentare un fattore utile nel contrastare la sarcopenia e la riduzione di forza legate all'invecchiamento e responsabili in larga parte della condizione di fragilità dell'anziano.

Recenti studi sugli animali hanno anche suggerito che GPC possa determinare una riduzione dei processi di senescenza, attraverso: un effetto protettivo sui vasi cerebrali anche per riduzione dei fenomeni infiammatori legati al processo di ischemia-riperfusion^{14,15}; un aumento della neurogenesi a livello ippocampale, fornendo una protezione contro la morte neuronale indotta da crisi epilettiche e il conseguente deterioramento cognitivo¹⁶; un effetto di riduzione della deposizione cerebrale di transtiretina (TTR), una proteina amiloidogena in grado di attivare la microglia e determinare neuroinfiammazione¹⁷; una riduzione dello sviluppo di osteoartrosi¹⁷; la conservazione dell'espressione di alcuni geni cerebrali legati ai fenomeni di *long-term potentiation* necessari per lo sviluppo della memoria e della capacità di apprendimento¹⁸. Questi risultati vanno ad aggiungersi agli studi preclinici degli anni '90 e successivi, che avevano dimostrato come GPC sia in grado di facilitare la memoria e l'apprendimento, migliorare i meccanismi di trasduzione cerebrale e ridurre le modificazioni strutturali dipendenti dall'età nella corteccia frontale e nell'ippocampo^{6,9}.

Farmacocinetica

La cinetica e il metabolismo di GPC sono stati valutati in studi nell'animale e nell'uomo.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici. L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

Conflitto di interessi

Ferdinando De Negri dichiara nessun conflitto di interessi.

How to cite this article: De Negri F. Colina alfoscerato: attuali evidenze cliniche. Rivista SIMG 2020;27(5):64-69.

© Copyright by Società Italiana di Medicina Generale e delle Cure Primarie



OPEN ACCESS

L'articolo è open access e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

TABELLA I.

Trial clinici su colina alfoscerato nella disfunzione cognitiva di origine neurodegenerativa o vascolare e nelle malattie cerebrovascolari fino al 2011 (da Traini et al., 2013, mod.)⁶.

	CI di origine NDG	CI di origine VAS	CI di origine combinata NDG e VAS	TIA o stroke	Totale
Numero totali di trial	4	4	3	3	14
Controllati	4	4	1	0	9
Non controllati	0	0	2	3	5
Numero totale di pazienti	826	789	216	2.484	4.315
Controllati	486	421	208	0	1.115
Non controllati	340	368	8	2.484	3.200

CI: deficit cognitivo; NDG: neurodegenerativa; VAS: vascolare; TIA: attacco ischemico transitorio.

stati inclusi in studi controllati^{6,29} (Tab. I). I pazienti esaminati erano affetti da demenza di origine degenerativa, vascolare o combinata, come demenza di tipo Alzheimer, demenza vascolare e malattie cerebrovascolari acute (TIA e ictus).

Complessivamente, sono stati arruolati 565 pazienti con deterioramento cognitivo di origine degenerativa di grado da lieve a moderato. Tre studi su casi omogenei hanno valutato 186 pazienti, mentre i tre studi su casi combinati includevano 379 pazienti con demenza degenerativa. In quattro studi, GPC è stata somministrata per via orale alla dose di 1.200 mg/die (466 pazienti trattati per 6 mesi e 39 per 3 mesi). Negli studi rimanenti è stata somministrata per via intramuscolare alla dose di 1.000 mg/die. La durata del trattamento è stata di 3 o 6 mesi per la somministrazione orale e di 3 mesi per la somministrazione parenterale. Questi studi hanno documentato che GPC ha migliorato le condizioni cliniche dei pazienti, con particolare riferimento alla memoria e all'attenzione.

L'attività di GPC è stata anche studiata in 789 pazienti con deterioramento cognitivo di origine vascolare. Tre studi clinici su casi omogenei hanno valutato 408 pazienti e tre studi clinici su casi combinati hanno incluso 381 pazienti con demenza vascolare. In quattro studi, GPC è stata somministrata per via orale alla dose di 1.200 mg/die per 3 o 6 mesi, mentre negli altri tre studi è stata somministrata

per iniezione intramuscolare alla dose di 1.000 mg/die per 3 mesi. Analogamente a quanto osservato nei disturbi degenerativi, in tutti gli studi sul deterioramento cognitivo di origine vascolare il trattamento con GPC ha migliorato la memoria e l'attenzione, nonché i sintomi affettivi e somatici (affaticamento, vertigini). Gli effetti di GPC erano significativamente maggiori di quelli del placebo e simili o superiori a quelli dei farmaci di riferimento.

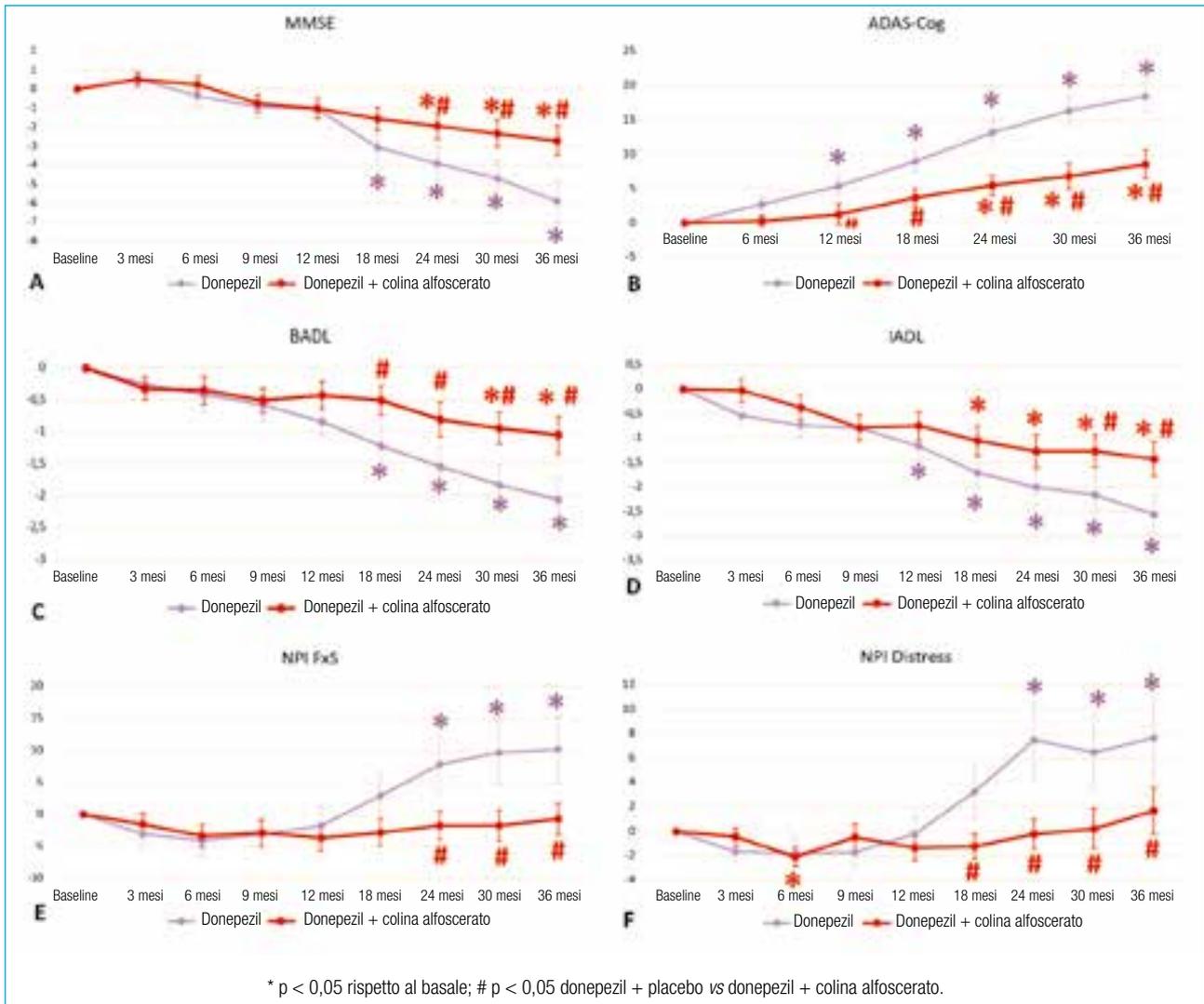
Per quanto riguarda gli studi clinici degli ultimi 10 anni, uno studio ha valutato 261 pazienti (132 trattati per 180 giorni con GPC 1200 mg/die e 129 inclusi nel gruppo placebo) affetti da demenza da lieve a moderata di tipo Alzheimer³⁰. Nei pazienti in trattamento attivo, la diminuzione media del punteggio della *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) - *Cognition Subscale* (Cog) era di 2,42 punti dopo 90 giorni di terapia e 3,20 punti alla fine dello studio (giorno 180), mentre nel gruppo placebo è stato evidente un aumento medio del punteggio ADAS-Cog di 0,36 punti ($p < 0,001$ vs basale) dopo 90 giorni e di 2,90 punti dopo 180 giorni ($p < 0,001$ vs basale). Altri parametri valutati [MMSE, *Global Deterioration Scale* (GDS), *ADAS-Behaviour subscale* (Behav), *ADAS-Total* e *Clinical Global Impression* (CGI)] sono migliorati dopo 90 e 180 giorni rispetto al basale, mentre nel gruppo placebo sono rimasti invariati o peggiorati.

Più recentemente, è stato condotto uno

studio multicentrico controllato, randomizzato e in doppio cieco (*ASCOMALVA trial, Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alfoscerate in Alzheimer's Disease*) per valutare se l'associazione tra donepezil alla dose di 10 mg/die e GPC alla dose di 1.200 mg/die in pazienti con AD lieve/moderata fosse accompagnato da modificazioni di MMSE, *ADAS-cog*, *Basic Activities of Daily Living* (BADL), *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) e *Neuropsychiatric Inventory* (NPI)^{31,32}. Inizialmente, il protocollo prevedeva di trattare i pazienti con donepezil+GPC (gruppo di trattamento D+GPC) o donepezil + placebo (gruppo di controllo D+P) per 24 mesi. Sulla base degli incoraggianti risultati ottenuti da un'analisi ad interim³¹, lo studio è stato prolungato per altri due anni. Sono attualmente disponibili i dati preliminari a 3 anni³² (Fig. 2). La valutazione cognitiva ha mostrato una differenza significativa tra i due gruppi sperimentali (D+GPC e D+P). Nello specifico, i soggetti del gruppo D+P hanno presentato un peggioramento significativo delle funzioni cognitive globali misurate tramite MMSE e ADAS-cog rispetto al gruppo D+CA, dal 24° mese di osservazione fino a tre anni di trattamento. La valutazione funzionale ha evidenziato una differenza significativa tra i due gruppi: in particolare, il gruppo D+P ha mostrato un peggioramento significativo dei punteggi BADL e IADL, rispettivamente,

FIGURA 2.

Valutazione dei test cognitivi (MMSE, A; ADAScog, B), funzionali (BADL, C; IADL, D) e comportamentali (NPI-F, E; NPI-D, F) durante lo studio ASCOMALVA. I dati sono espressi come medie \pm S.E.M. (da Traini et al., 2020, mod.)³².



dal 18° e 30° mese di osservazione fino a tre anni di trattamento, rispetto al gruppo D+GPC. I risultati della valutazione comportamentale sulla scala NPI hanno mostrato una significativa diminuzione della gravità (NPI-F) e del disagio del caregiver (NPI-D) nei pazienti trattati con D+GPC rispetto a D+P dal 24° mese di osservazione fino a tre anni di trattamento. In una parte dei soggetti era disponibile la valutazione RM del volume cerebrale: nel gruppo D+GPC (n = 29) l'atrofia della sostanza grigia era meno pronunciata rispetto al gruppo D+P a livello dei lobi frontali e temporali, nell'ip-

pocampo e nell'amigdala. Questi dati morfologici sono coerenti con i risultati dei test neuropsicologici (Tab. II).

Attualmente è in corso un ulteriore studio clinico pilota, monocentrico, in doppio cieco, randomizzato (CONIVaD, *choline alfoscerate and nimodipine in vascular dementia*), volto a valutare se l'associazione di GPC e nimodipina sia più efficace della sola nimodipina nel ridurre il declino cognitivo nei pazienti con encefalopatia ischemica e deterioramento cognitivo da lieve a moderato³³.

Per quanto riguarda il profilo di sicurezza,

gli studi preclinici indicano che GPC ha una scarsa tossicità³⁴. In ambito clinico, GPC ha dimostrato di essere un farmaco sicuro e in circa 30 anni di esperienza clinica sono stati riportati solo raramente effetti collaterali. Anche negli studi clinici controllati l'analisi delle reazioni avverse ha rivelato un'incidenza solo leggermente maggiore rispetto al placebo: questi eventi sono stati lievi e non hanno mai richiesto l'interruzione del trattamento. Il confronto della sicurezza di GPC con gli inibitori delle colinesterasi ha rivelato un profilo più favorevole per GPC⁶.

TABELLA II,

Valutazione della correlazione tra test neuropsicologici e variazioni del volume cerebrale nello studio ASCOMALVA con follow-up a 3 anni (da Traini et al., 2020, mod.)³².

		Materia grigia	Materia bianca	CSF
MMSE	Correlazione di Pearson p	0,70161 3,75255E-14*	0,68361 6,95737E-11*	-0,25271 0,0182*
ADAS-Cog	Correlazione di Pearson p	-0,5669 1,03909E-8*	-0,56005 4,62971E-7*	0,26828 0,01199*
BADL	Correlazione di Pearson p	0,43894 2,11079E-5*	0,56049 4,51634E-7*	-0,19965 0,06374
IADL	Correlazione di Pearson p	0,3533 7,89015E-4*	0,36629 0,00182*	-0,27626 0,0096*
NPI FxS	Correlazione di Pearson p	0,00397 0,9709	-0,15627 0,1964	-0,15072 0,16347
NPI Distress	Correlazione di Pearson p	-0,07052 0,51631	-0,10924 0,36801	0,0048 0,96484

* p < 0,05 correlazione al test di Pearson.

Conclusioni

In conclusione, GPC ha dimostrato nel tempo una discreta efficacia e una buona tollerabilità nel trattamento del morbo di Alzheimer e di altre forme di demenza, in particolare di quella di origine vascolare. Il rinnovato interesse degli ultimi anni e gli studi in corso e appena conclusi confermano che, da sola o in associazione con altri farmaci, GPC possa rappresentare una valida risorsa in un ambito clinico molto importante visti l'invecchiamento della popolazione e l'aumento di incidenza della patologia neurodegenerativa cronica.

Bibliografia

- 1 Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, et al. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. *Curr Neuropharmacol* 2016;14:101-15.
- 2 Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982;217:408-14.
- 3 Muir JL. Acetylcholine, aging, and Alzheimer's disease. *Pharmacol Biochem Behav* 1997;56:687-96.
- 4 Stanciu GD, Luca A, Rusu RN, et al. Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. *Biomolecules* 2019;10:40.
- 5 Amenta F, Tayebati SK. Pathways of acetylcholine synthesis, transport and release as

targets for treatment of adult-onset cognitive dysfunction. *Curr Med Chem* 2008;15:488-98.

- 6 Traini E, Bramanti V, Amenta F. Choline alfoscerate (alpha-glycerol-phosphorylcholine) an old choline-containing phospholipid with a still interesting profile as cognition enhancing agent. *Curr Alzheimer Res* 2013;10:1070-9.
- 7 Bekdash RA. Neuroprotective effects of choline and other methyl donors. *Nutrients* 2019;11:2995.
- 8 Amenta F, Pametti L, Gallai V, Wallin A. Treatment of cognitive dysfunction associated with Alzheimer's disease with cholinergic precursors. Ineffective treatments or inappropriate approaches? *Mech Ageing Dev* 2001;122: 2025-40.
- 9 Scapicchio PL. Revisiting choline alfoscerate profile: a new, perspective, role in dementia? *Int J Neurosci* 2013;123:444-9.
- 10 Carotenuto A, Rea R, Traini E, et al. J Alzheimers Dis 2017;56:805-15.
- 11 Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis* 2020;76:317-29.
- 12 Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, et al. Association of nimodipine and choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial - the CONVaD trial. *Ageing Clin Exp Res* 2020;32:449-57.
- 13 Bellar D, LeBlanc NR, Campbell B. The effect

of 6 days of alpha glycerylphosphorylcholine on isometric strength. *J Int Soc Sports Nutr* 2015;12:42.

- 14 Tayebati SK, Amenta F, Tomassoni D. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2015;14:421-9.
- 15 Tőkés T, Tuboly E, Varga G, et al. Protective effects of L-alpha-glycerol-phosphorylcholine on ischaemia-reperfusion-induced inflammatory reactions. *Eur J Nutr* 2015;54:109-18.
- 16 Lee SH, Choi BY, Kim JH, et al. Late treatment with choline alfoscerate (l-alpha glycerylphosphorylcholine, α -GPC) increases hippocampal neurogenesis and provides protection against seizure-induced neuronal death and cognitive impairment. *Brain Res* 2017;1654:66-76.
- 17 Matsubara K, Okuda M, Shibata S, et al. The delaying effect of alpha-glycerol-phosphocholine on senescence, transthyretin deposition, and osteoarthritis in senescence-accelerated mouse prone 8 mice. *Biosci Biotechnol Biochem* 2018;82:647-53.
- 18 Narukawa M, Kamiyoshihara A, Izu H, et al. Efficacy of Long-Term Feeding of α -Glycerol-phosphocholine for Aging-Related Phenomena in Old Mice. *Gerontology* 2020;66:275-85.
- 19 Abbiati G, Fossati T, Lachmann G, et al. Absorption, tissue distribution and excretion of radiolabelled compounds in rats after administration of [¹⁴C]-L-alpha-glycerol-phosphorylcholine. *Eur J Drug Metab Pharmacokin* 1993;18:173-80.
- 20 Fossati T, Colombo M, Castiglioni C, et al. Determination of plasma choline by high-

- performance liquid chromatography with a postcolumn enzyme reactor and electrochemical detection. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994;656:59-64.
- ²¹ Kang HA, Kim SM, Kang SR, et al. Bioequivalence of Cholicerin soft capsule to Gliatilin soft capsule (choline Alphoscerate 400 Mg). *J Pharm Investig* 2010;40:109-15.
- ²² Min MH, Park JH, Hur JH, et al. Formulation and bioequivalence studies of choline alfoscerate tablet comparing with soft gelatin capsule in healthy male volunteers. *Drug Des Devel Ther* 2019;13:1049-58.
- ²³ Mödinger Y, Schön C, Wilhelm M, et al. Plasma Kinetics of Choline and Choline Metabolites After A Single Dose of Superba Boost™ Krill Oil or Choline Bitartrate in Healthy Volunteers. *Nutrients* 2019;11:2548.
- ²⁴ Marucci G, Buccioni M, Ben DD, et al. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology* 06 Oct 2020, 108352.
- ²⁵ Scarpa M, Hesse S, Bradley SJ. M1 muscarinic acetylcholine receptors: A therapeutic strategy for symptomatic and disease-modifying effects in Alzheimer's disease? *Adv Pharmacol* 2020;88:277-310.
- ²⁶ Kabir MT, Sufian MA, Uddin MS, et al. NMDA Receptor Antagonists: Repositioning of Memantine as a Multitargeting Agent for Alzheimer's Therapy. *Curr Pharm Des* 2019;25:3506-3518.
- ²⁷ Gatti G, Barzaghi N, Acuto G, et al. A comparative study of free plasma choline levels following intramuscular administration of L-alpha-glycerolphosphorylcholine and citicoline in normal volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992;30:331-5.
- ²⁸ Muratorio A, Bonuccelli U, Nuti A, et al. A neurotropic approach to the treatment of multi-infarct dementia using L- α -glycerylphosphorylcholine. *Curr Ther Res* 1992;52:741-752.
- ²⁹ Pametti 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: 2041-55.
- ³⁰ De Jesus Moreno M. Cognitive improvement in mild to moderate Alzheimer's dementia after treatment with the acetylcholine precursor choline alfoscerate: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Ther* 2003;25: 178-93.
- ³¹ 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. *J Alzheimers Dis* 2014;42(Suppl 3):S281-8.
- ³² Traini E, Carotenuto A, Fasanaro AM, et al. Volume Analysis of Brain Cognitive Areas in Alzheimer's Disease: Interim 3-Year Results from the ASCOMALVA Trial. *J Alzheimers Dis* 2020;76:317-29.
- ³³ Salvadori E, Poggesi A, Donnini I, et al. Association of nimodipine and choline alfoscerate in the treatment of cognitive impairment in patients with cerebral small vessel disease: study protocol for a randomized placebo-controlled trial-the CONIVaD trial. *Aging Clin Exp Res* 2020;32:449-57.
- ³⁴ Brownawell AM, Carmines EL, Montesano F. Safety assessment of AGPC as a food ingredient. *Food Chem Toxicol* 2011;49:1303-15.