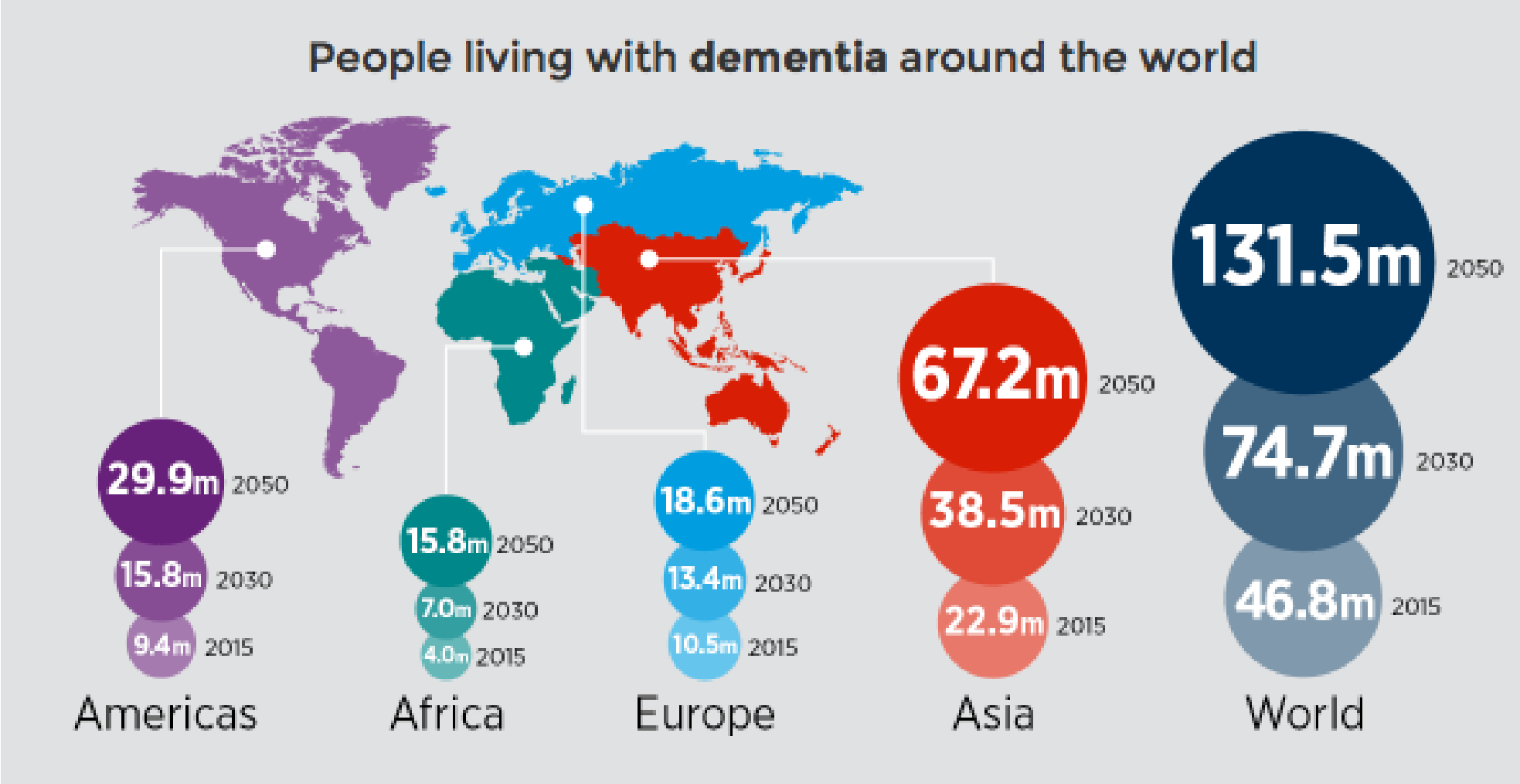
GLI INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI-5 PREVENGONO IL DETERIORAMENTO COGNITIVO NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER?

RISULTATI PRELIMINARI DALL' ALZHEIMER'S DISEASE NEUROIMAGING INITIATIVE - ADNI -

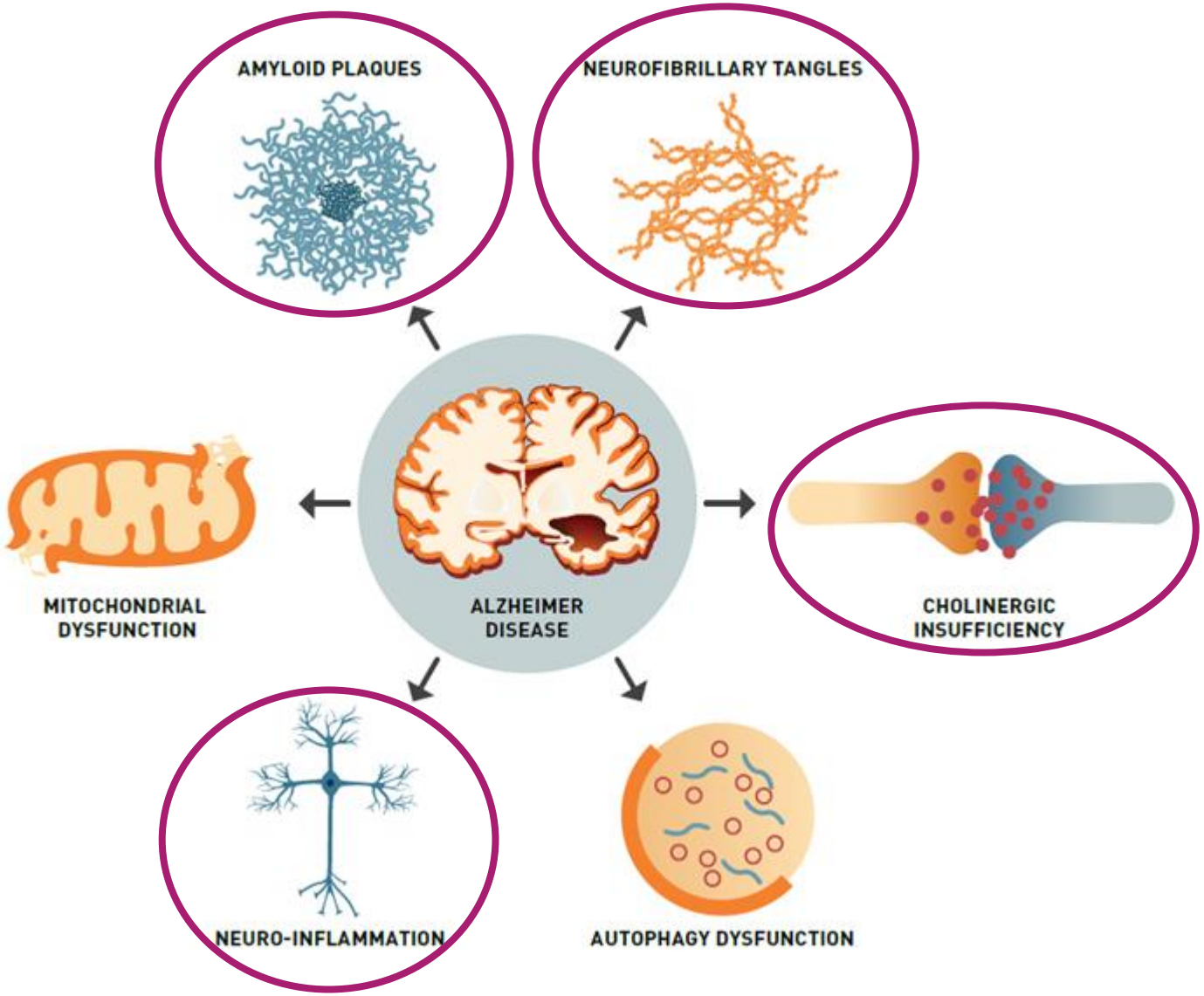
Dott.ssa Laura Petraglia

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali
Università degli Studi di Napoli «Federico II»

PREVALENZA ED INCIDENZA DI DEMENZA: PREVISIONI AL 2050



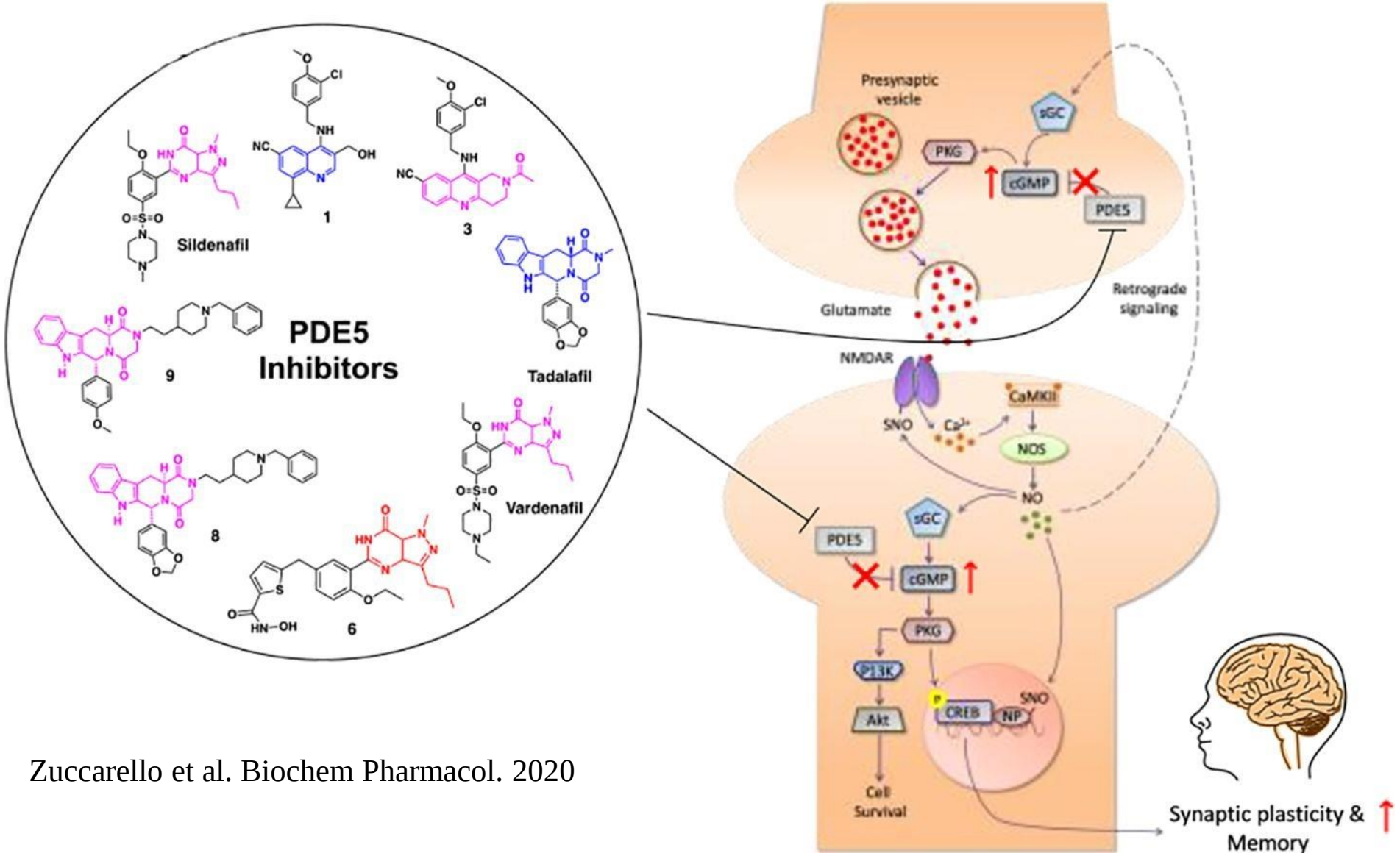
FISIOPATOLOGIA DELLA MALATTIA DI ALZHEIMER ED ATTUALI TERAPIE



- Inibitori dell'Aceticolinesterasi
- Antagonisti del recettore NMDA
- Terapie e riabilitazione cognitiva

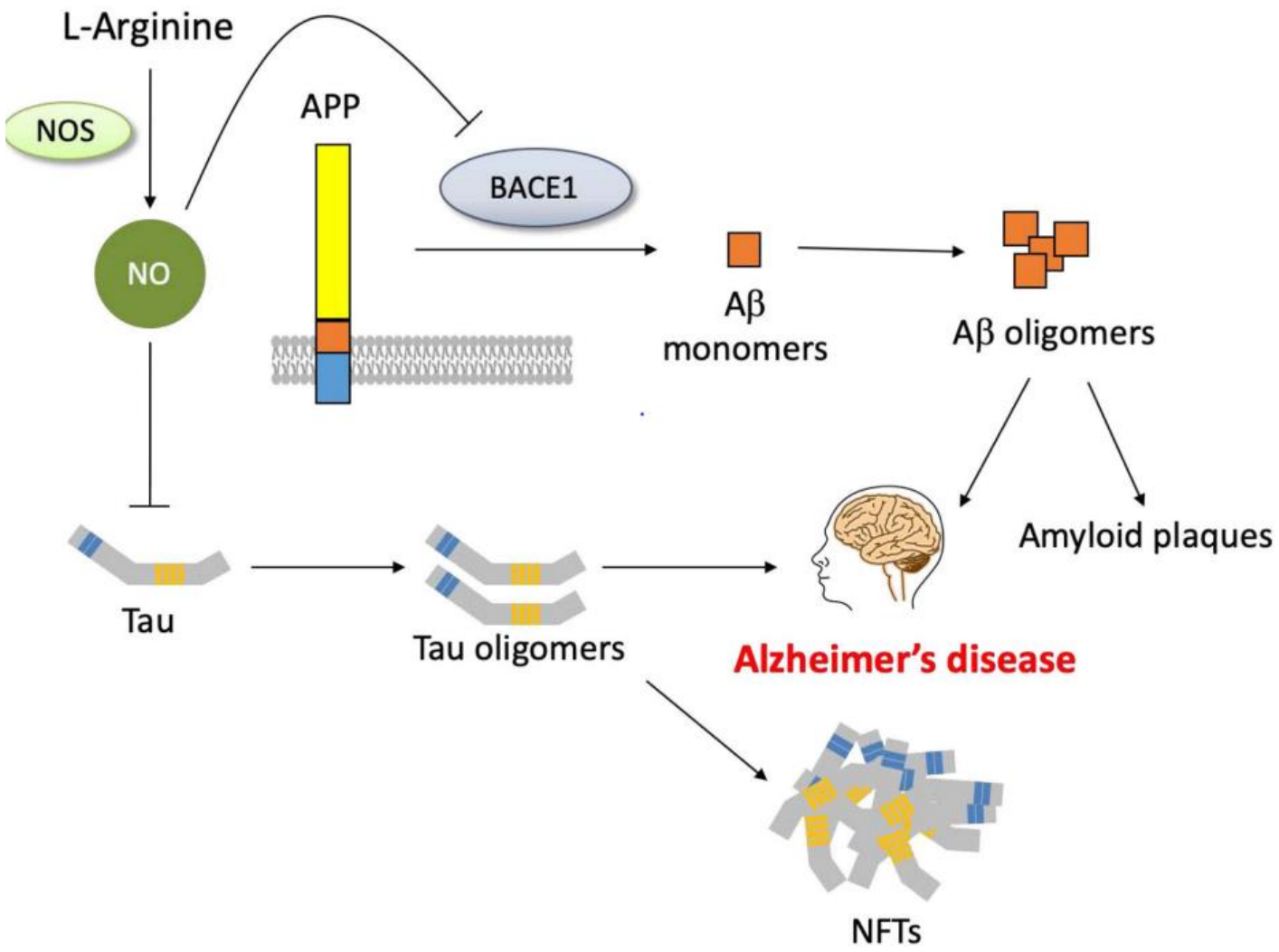
- Immunoterapia → Aducanumab
- Terapia genica

POTENZIALE RUOLO DEGLI INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI 5 (PDE5-I) NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER



Zuccarello et al. Biochem Pharmacol. 2020

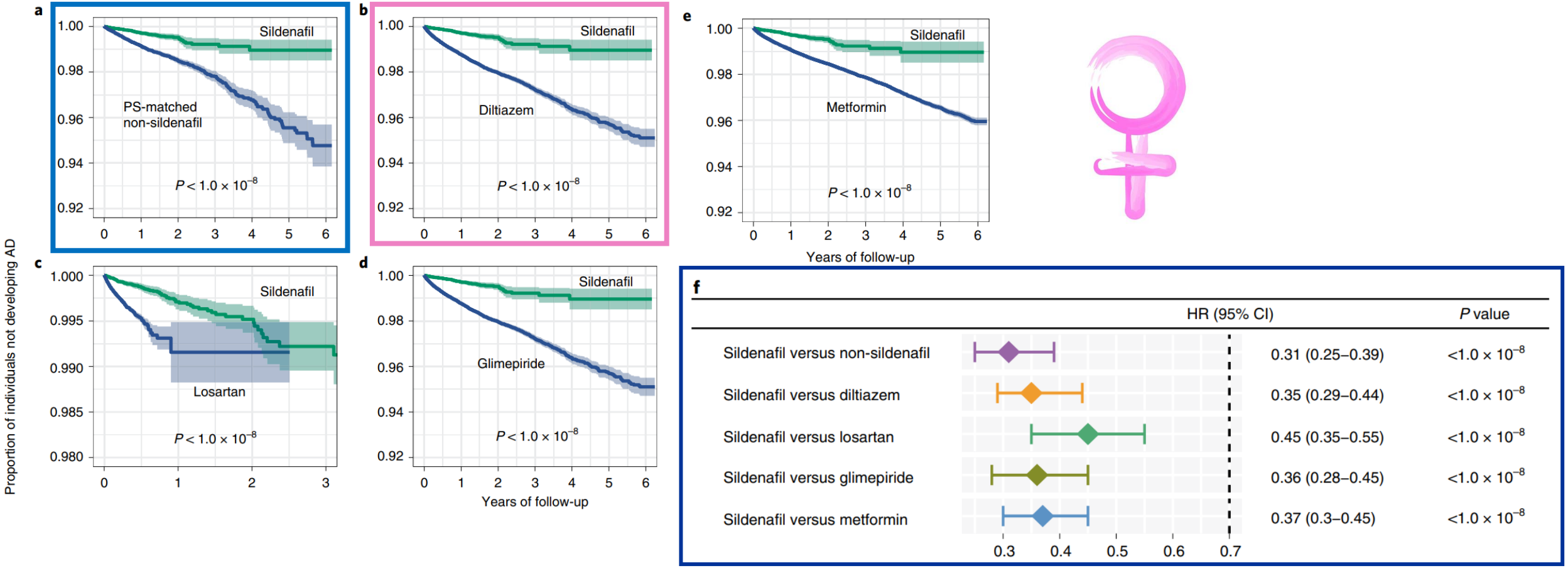
POTENZIALE RUOLO DEGLI INIBITORI DELLA FOSFODIESTERASI 5 (PDE5-I) NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER



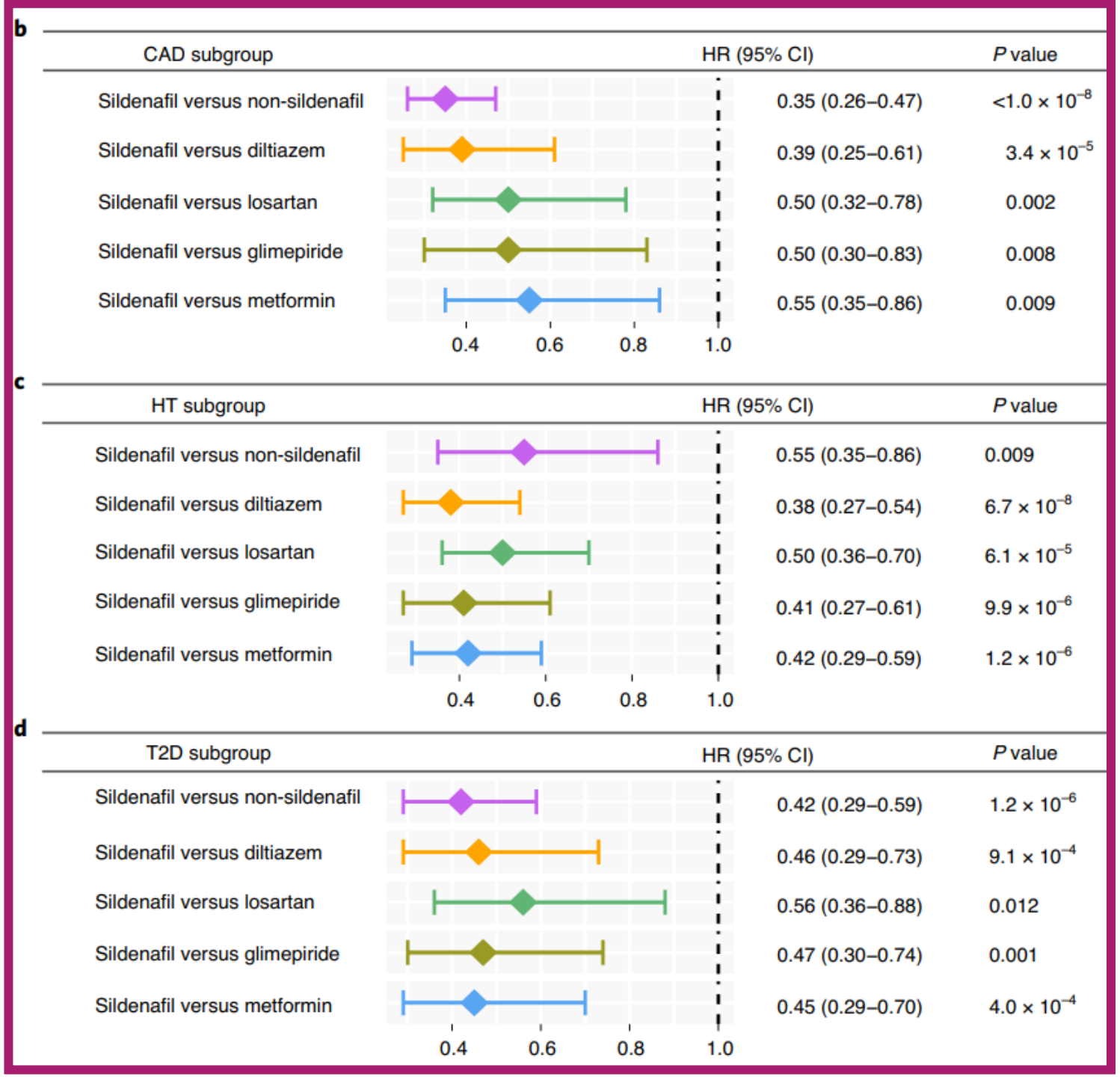
Zuccarello et al. Biochem Pharmacol. 2020

nature aging

Endophenotype-based in silico network medicine discovery combined with insurance record data mining identifies sildenafil as a candidate drug for Alzheimer's disease

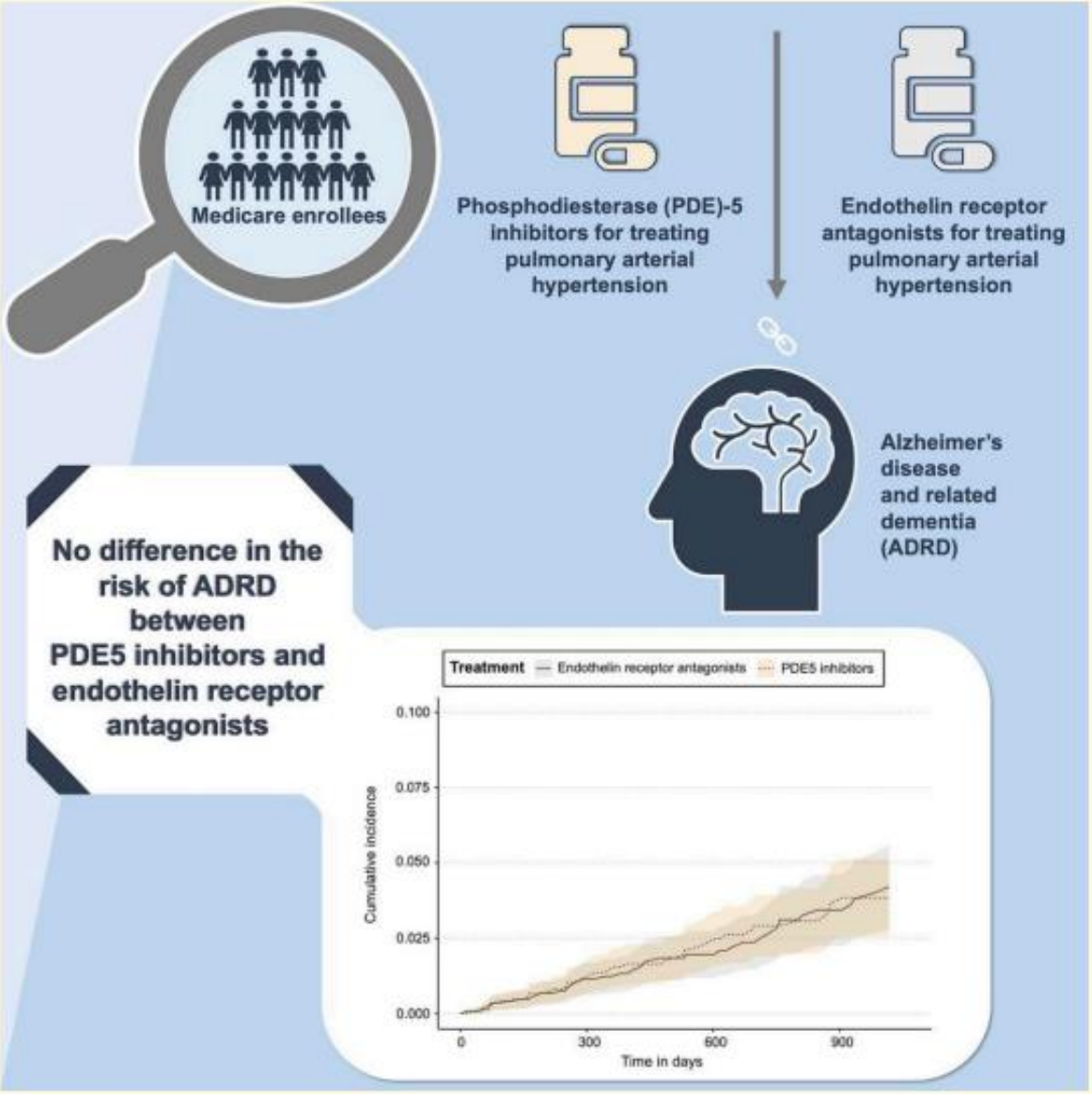


Fang J. Et al. Nature Aging 2021



Fang J. Et al. Nature Aging 2021

No association between initiation of phosphodiesterase-5 inhibitors and risk of incident Alzheimer's disease and related dementia



Desai R.J. Et al. BRAIN COMMUNICATIONS 2022

NELLA CASISTICA ADNI L'UTILIZZO DI PDE5-I SI ASSOCIA A VARIAZIONI DEI BIOMARCATORI E DELLE FUNZIONI COGNITIVE?

ADNI

IDENTIFICATI 98 SOGGETTI IN TERAPIA CON PDE5-I

97 SOGGETTI DI SESSO MASCHILE

CONTROLLI DI PARI ETA', SESSO E LIVELLO DI ISTRUZIONE

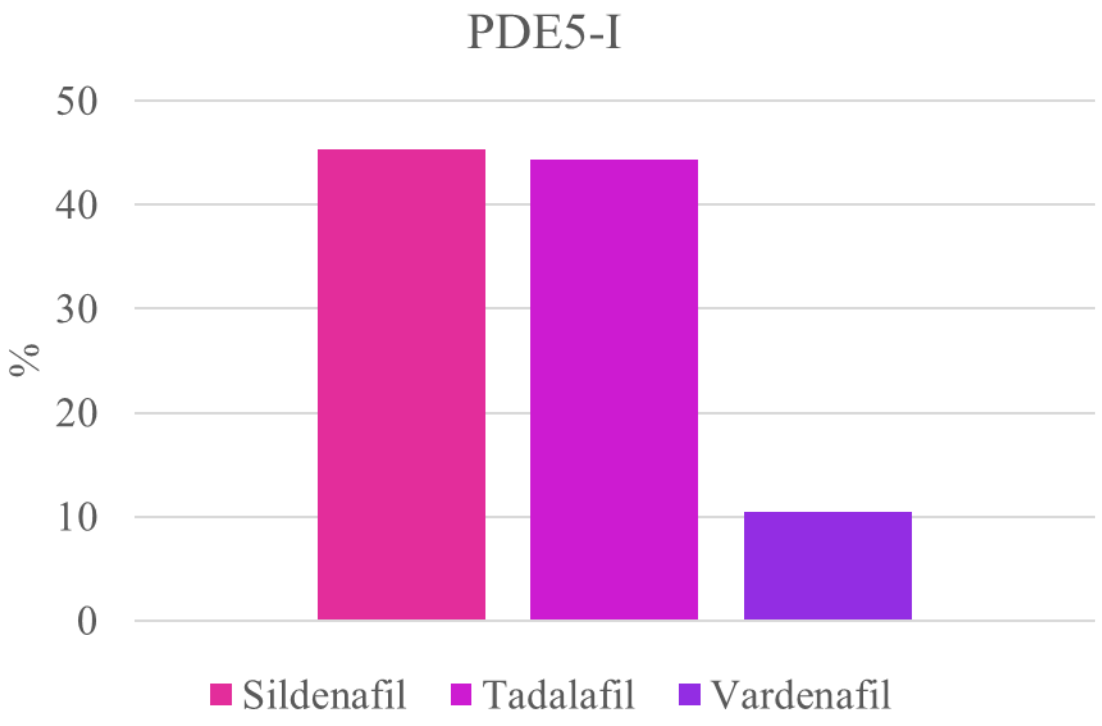
~~1 SOGGETTO DI SESSO FEMMINILE~~

BASELINE → FOLLOW-UP A 48 MESI

RISULTATI AL BASELINE

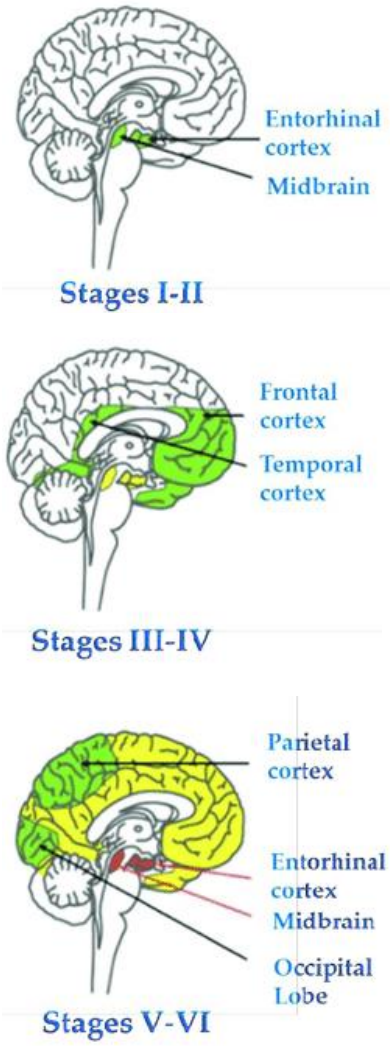
	PDE5-Is -ve	PDE5-Is +ve	p value
Age, years	74.2 (7.4)	72.6 (5.8)	NS
Education	16.5 (3.1)	16.9 (2.3)	NS
Diagnostic group (n)			<0.001
• CN	18	46	
• MCI	56	44	
• AD	23	7	
MMSE	27.1 (2.6)	27.9 (2.1)	NS
ADAS-Cog	10.3 (5.8)	8.1 (5.3)	<0.05
BMI	27.2	27.2	NS
Hypertension	71%	57%	NS
Dyslipidaemia	68%	64%	NS
Smoke	48%	29%	NS

RISULTATI AL BASELINE



RISULTATI

	PDE5-Is -ve	PDE5-Is +ve	p value
Left hippocampal volume (mm^3)	3306.3 (410.4)	3410.3 (310.0)	NS
Right hippocampal volume, (mm^3)	3286.3 (538.8)	3432.6 (343.3)	NS
Florbetapir PET, positive (n)	46%	40%	NS
Florbetapir SUVR, Frontal lobe	1.37 (0.29)	1.33 (0.25)	NS
Florbetapir SUVR, Cingulate gyrus	1.48 (0.29)	1.45 (0.24)	NS
Florbetapir SUVR, Parietal lobe	1.37 (0.30)	1.33 (0.25)	NS
Florbetapir SUVR, Temporal lobe	1.29 (0.28)	1.25 (.023)	NS
Flortaucipir SUVR, Braak 1	1.89 (0.46)	1.92 (0.44)	NS
Flortaucipir SUVR, Braak 2	1.32 (0.29)	1.28 (0.22)	NS
Flortaucipir SUVR, Braak 3 & 4	1.48 (0.24)	1.61 (0.39)	NS
Flortaucipir SUVR, Braak 5 & 6	1.45 (0.14)	1.66 (0.38)	0.02

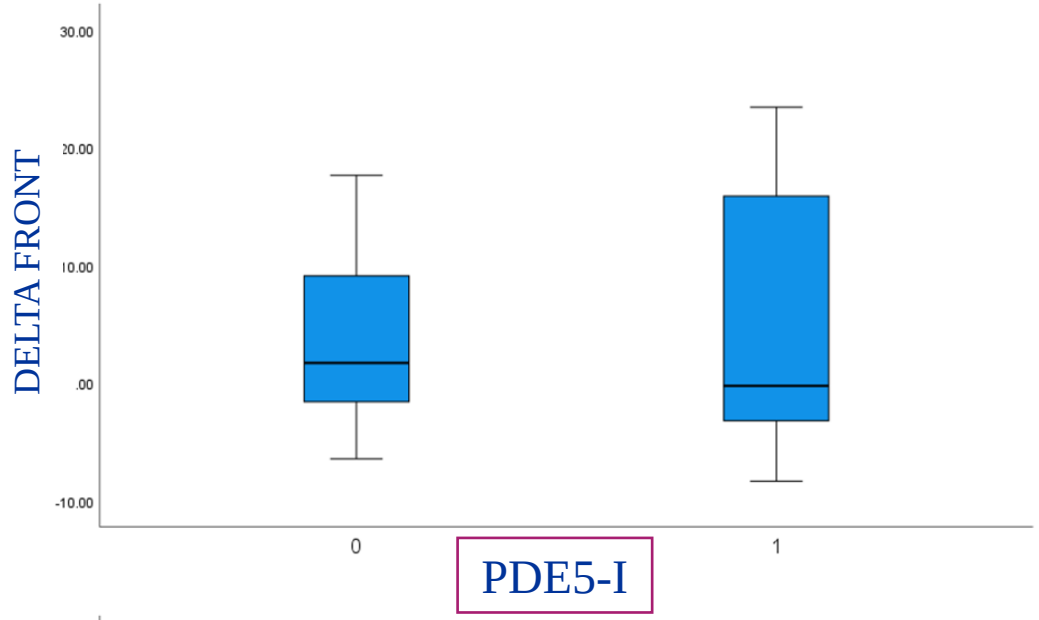


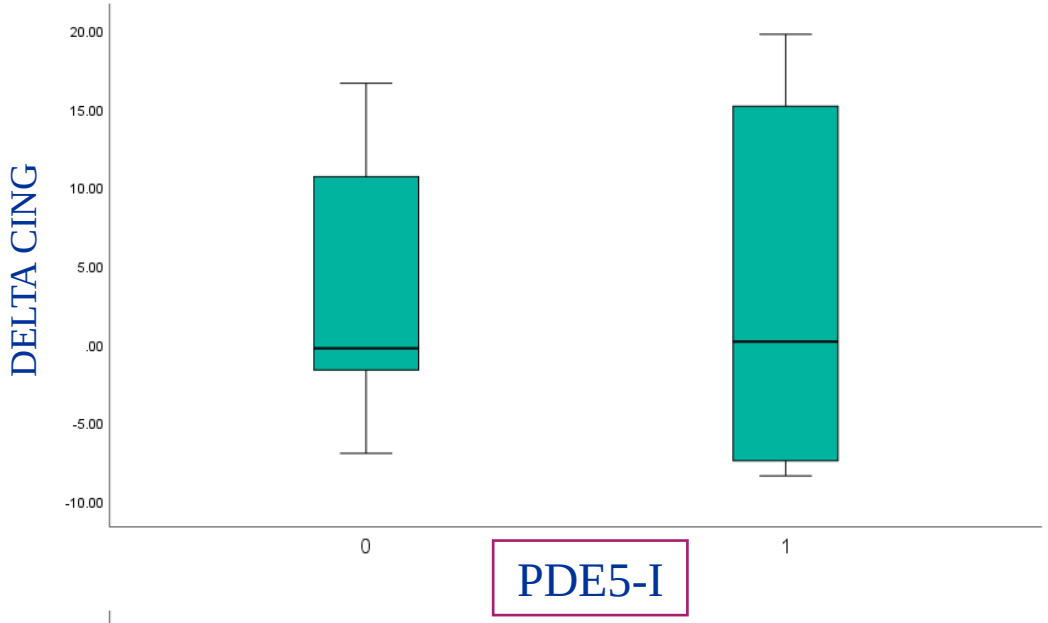
RISULTATI

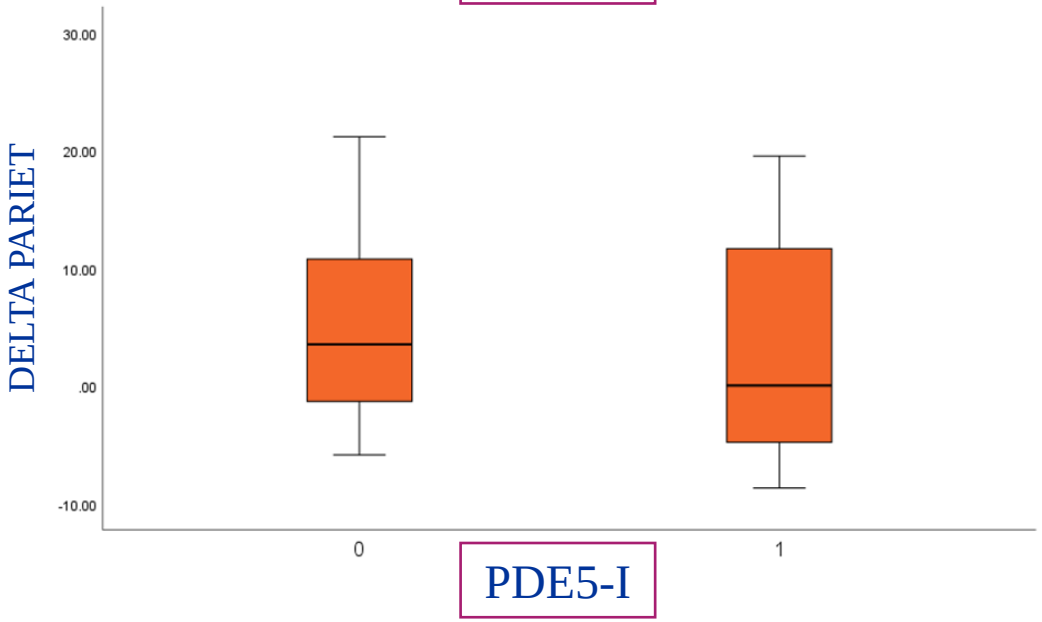
	B	Odds= Exp (B)	BCa 95%CI	Sig.
Age	.087	1.09	.995, 1.19	NS
Education	.095	1.10	.850, 1.42	NS
Diagnosis	1.51	4.51	1.14, 17.83	0.03
ApoE4 carrier	1.70	5.48	1.63, 18.42	0.00
PD5Is	.125	1.13	.342, 3.75	NS

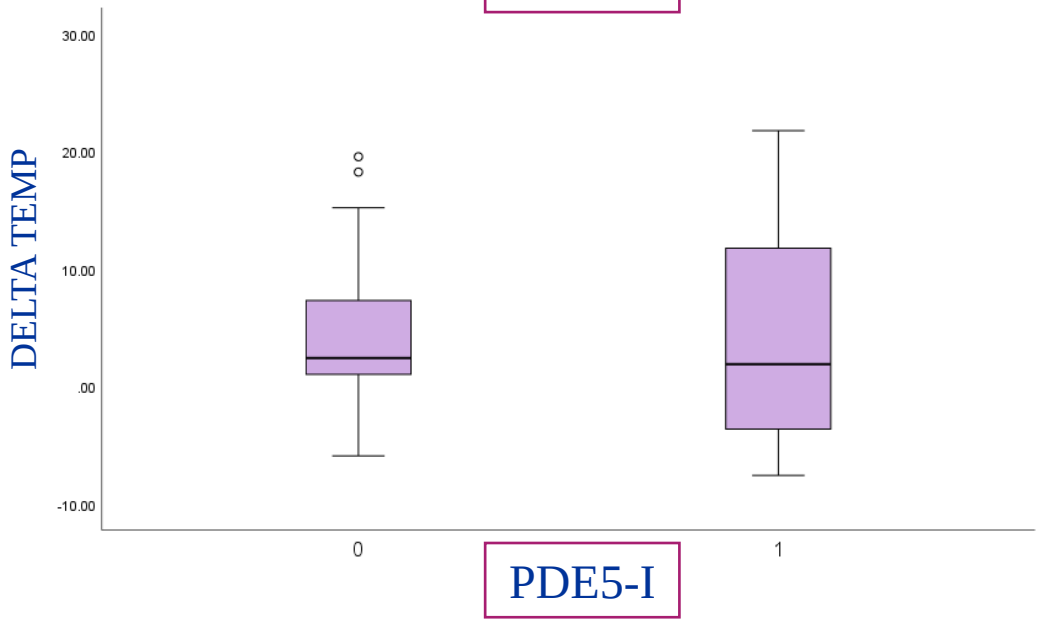
R^2= 0.23 (Cox & Snell); Model $\chi 2$ (5) = 18.2, p =.01

RISULTATI

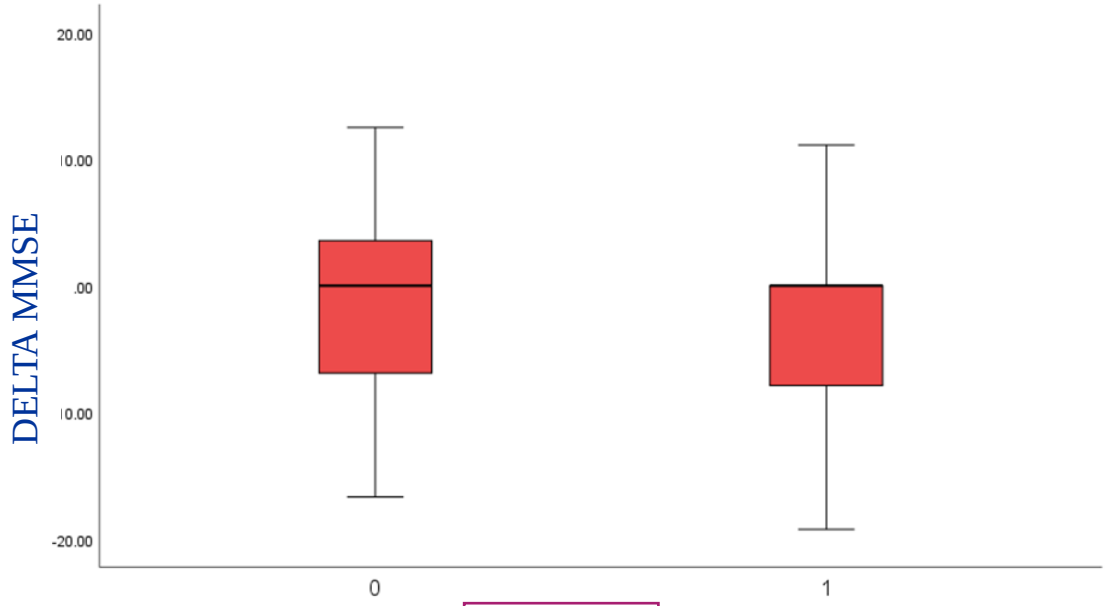

DELTA FRONT
30.00
20.00
10.00
.00
-10.00
0
1
PDE5-I


DELTA CING
20.00
15.00
10.00
5.00
.00
-5.00
-10.00
0
1
PDE5-I

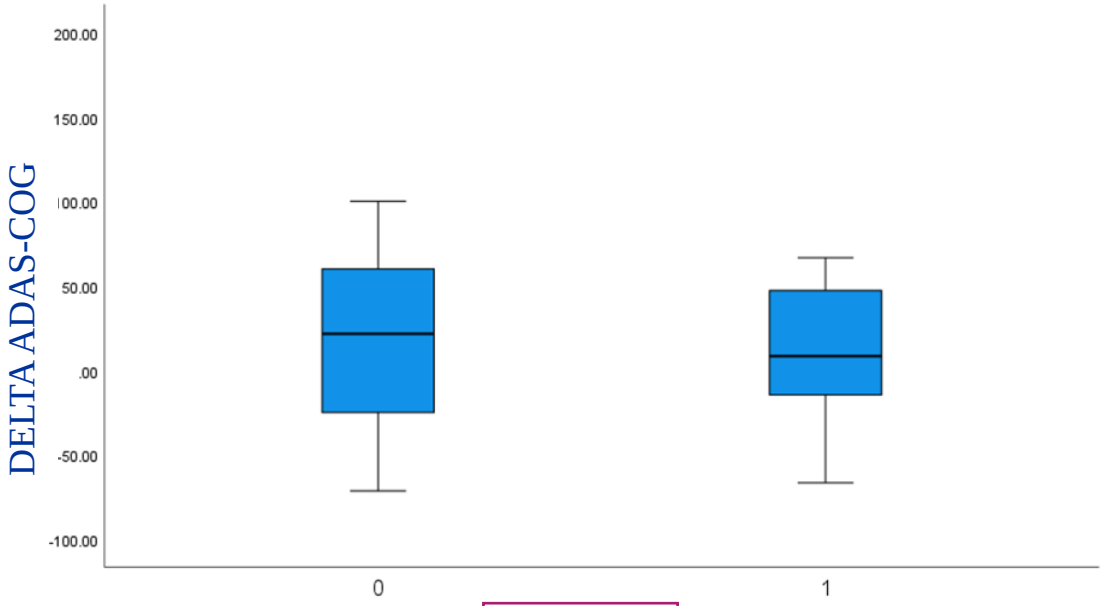

DELTA PARIET
30.00
20.00
10.00
.00
-10.00
0
1
PDE5-I


DELTA TEMP
30.00
20.00
10.00
.00
-10.00
0
1
PDE5-I

RISULTATI



PDE5-I



PDE5-I

Le stesse analisi ripetute per il solo gruppo degli MCI hanno dato gli stessi risultati riportati per la popolazione nel suo insieme

LIMITAZIONI DELLO STUDIO

- Popolazione esigua
- Principi attivi diversi (Sildenafil,Tadalafil, Vardenafil)
- Indicazione all’assunzione di PDE5-I spesso mancante
- Dato sull’assunzione dei PDE5-I presente solo al baseline come informazione anamnestica e non riportata al follow-up a 48 mesi (assenza di dati longitudinali)

CONCLUSIONI

- ✓ I dati presenti in letteratura mostrano una correlazione tra l'utilizzo dei PDE5-I e la minore incidenza di malattia di Alzheimer o il miglioramento dei disturbi cognitivi.
- ✓ Nella popolazione ADNI non vi è correlazione tra l'utilizzo di PDE5-I e variazioni dei biomarcatori o delle funzioni cognitive.
- ✓ Sarebbe auspicabile un trial disegnato al fine di indagare tale correlazione **?**

Grazie per l'attenzione