

Nutrizione e invecchiamento cerebrale

Angelo Bianchetti

Istituto Clinico S. Anna, Gruppo San Donato, Brescia
Gruppo di Ricerca Geriatrica, Brescia

INTRODUZIONE

Una corretta alimentazione è un elemento fondamentale per uno sviluppo equilibrato della persona e per il mantenimento di condizioni adeguate di salute a qualsiasi età (1). L'alimentazione è una delle variabili ambientali in grado di condizionare il processo stesso di invecchiamento. Le abitudini alimentari contribuiscono infatti allo sviluppo di malattie ed allo stesso modo esercitano un ruolo fondamentale nel controllo di queste stesse condizioni, modificandone la progressione clinica e influenzando il rischio di complicanze. Questo è vero non solo per le malattie metaboliche (ad es., il diabete mellito o la dislipidemia) e per le complicanze vascolari, ma anche per le patologie croniche di tipo degenerativo (2).

Di particolare interesse sono le relazioni fra i fattori alimentari e l'invecchiamento cerebrale. Si tratta di una relazione bidirezionale nella quale da un lato nel corso dell'invecchiamento si assiste a modificazioni del comportamento alimentare e dall'altro le abitudini alimentari e lo stato nutrizionale modificano le condizioni generali e il funzionamento cerebrale in particolare (Fig. 1) (3).

DEMENZA E MALNUTRIZIONE

Da tempo è noto come nel corso di una demenza, e in particolare nella malattia di Alzheimer (AD), si possa sviluppare con elevata frequenza un quadro di malnutrizione. È stato dimostrato che i soggetti con AD vanno incontro a perdita di peso con una frequenza doppia rispetto ai controlli e che questo fenomeno tende ad aumentare con la severità e la progressione della malattia. La condizione di malnutrizione si accompagna ad un aumentato rischio di patologie infettive, ad una riduzione della massa e della forza muscolare con

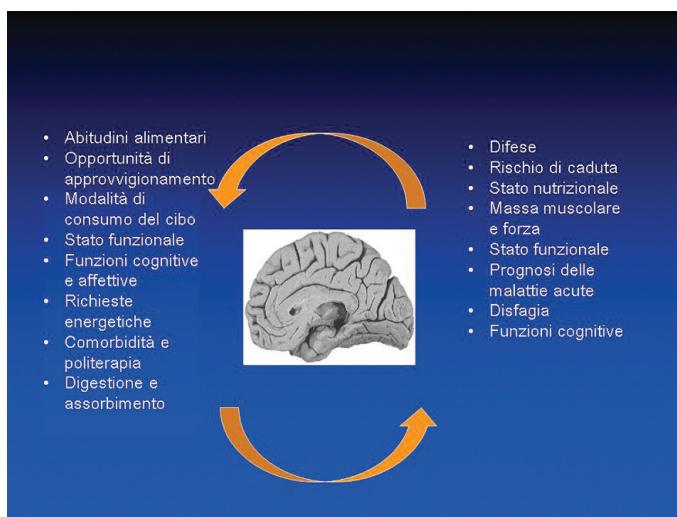


Figura 1 - Nutrizione e invecchiamento cerebrale.

aumento del rischio di cadute e fratture, ad un aumento del rischio di mortalità e di istituzionalizzazione (4). Le ragioni dello sviluppo di malnutrizione nel soggetto con demenza sono molteplici:

- alterazione dell'appetito, del consumo e della scelta dei cibi collegate ad alterazioni neurodegenerative di aree ippocampali e dell'amigdala;
- modificazioni del gusto e dell'olfatto;
- difficoltà nell'acquisto dei cibi, nella preparazione dei pasti per le alterazioni funzionali e cognitive;
- *self-neglect*, aprassia, agnosia, dimenticanza di alimentarsi nei tempi e modi corretti;
- alterazioni del comportamento con modificazione delle preferenze dei cibi, fino al rifiuto del cibo;
- problemi di masticazione e disfagia;
- aumento della spesa energetica (ad es. nei pazienti con *wandering*).

Per questa ragione l'attenzione ad una corretta alimentazione è un elemento centrale nella *care* del paziente affetto da demenza, in qualsiasi stadio di malattia.

MALNUTRIZIONE E DEMENZA

Il rapporto fra nutrizione, funzionamento cerebrale e sviluppo di demenza (e malattia di Alzheimer) è più complesso di quanto fin qui delineato.

È da tempo noto, infatti, che carenze nutrizionali, in particolare di fattori metabolici e vitaminici (vitamina B12 e acido folico ad esempio) si possono accompagnare a modificazioni delle funzioni cognitive o addirittura determinare la comparsa di un quadro di vera e propria demenza (3), anche se resta tuttora controversa la reale prevalenza di forme di demenza vera e propria secondaria a deficit nutrizionali. La vitamina B12 e l'acido folico rappresentano a questo proposito l'esempio più studiato. L'associazione fra deficit di B12 e disturbi mentali è nota fin dalla descrizione originale dell'anemia perniciosa da parte di Thomas Addison nel 1849. Numerosi Autori hanno sottolineato la possibile coesistenza fra demenza e deficit di vitamina B12, e questa ipovitaminosi è perciò inclusa tra le cause di demenza secondaria, anche in assenza di evidenze di una relazione causale. In realtà la prevalenza della demenza da deficit di B12 è relativamente bassa, e va dallo 0,1% fino all'1% dei casi di demenza osservati (5). La reversibilità dei deficit cognitivi dipende dalla prontezza con la quale si instaura la terapia sostitutiva. Inoltre, bassi livelli di B12 (e di folati) sono osservabili anche in pazienti affetti da malattia di Alzheimer o altre forme di demenza, anche in assenza di anemia o macrocitosi. Studi recenti confermano che, anche in soggetti normali, il riscontro di bassi livelli serici di vitamina B12 si correla a peggiori prestazioni cognitive (6). Sebbene il significato clinico di questo riscontro in soggetti già affetti da demenza resti tuttora incerto, vi sono numerose evidenze che indicano che l'ipovitaminosi potrebbe rappresentare una causa di "eccesso di disabilità" e quindi è raccomandata la correzione di questa condizione. Pertanto il dosaggio dei livelli serici di folati e vitamina B12 fa parte, a ragione, degli esami di *screening* della demenza comunemente consigliati.

La relazione fra fattori nutrizionali, prestazioni cognitive e sviluppo di demenza e malattia di Alzheimer è più complessa e va oltre le condizioni di conclamata carenza; è stato infatti osservato che:

- un elevato consumo di frutta e vegetali riduce il rischio di sviluppare demenza (7);
- il consumo di vitamina C e vitamina E riduce il rischio di malattia di Alzheimer (8);
- la dieta "mediterranea" (caratterizzata da presen-

za di frutta e vegetali, olio di oliva, pesce e pochi grassi animali, ad elevato contenuto di vitamina C e vitamina E) riduce il rischio di sviluppare decadimento cognitivo e malattia di Alzheimer (9, 10);

- la dieta "mediterranea" si associa ad una minore progressione da *Mild Cognitive Impairment* (MCI) a demenza (11) e a migliori prestazioni cognitive nei soggetti anziani (12);
- elevati livelli plasmatici di vitamine del gruppo B, C, D, e E, e di acidi grassi ω -3 si associano a migliori prestazioni cognitive (13);
- in soggetti sedentari, ipertesi e in sovrappeso una dieta adeguata si associa a miglioramento delle prestazioni cognitive (14).

È interessante osservare che l'impatto delle abitudini alimentari sulle funzioni cognitive si mantiene anche nel soggetto anziano, come dimostrato recentemente in uno studio osservazionale condotto per oltre 10 anni su più di 800 soggetti con età media di 81 anni. In questo studio sono state valutate le modificazioni delle prestazioni cognitive nel tempo in relazione alla dieta: nei soggetti con maggiore aderenza allo stile della dieta "mediterranea" si è osservato un più lento declino delle *performance* cognitive (Fig. 2) supportando l'ipotesi di un effetto "protettivo" di questo tipo di alimentazione anche nell'età avanzata (15).

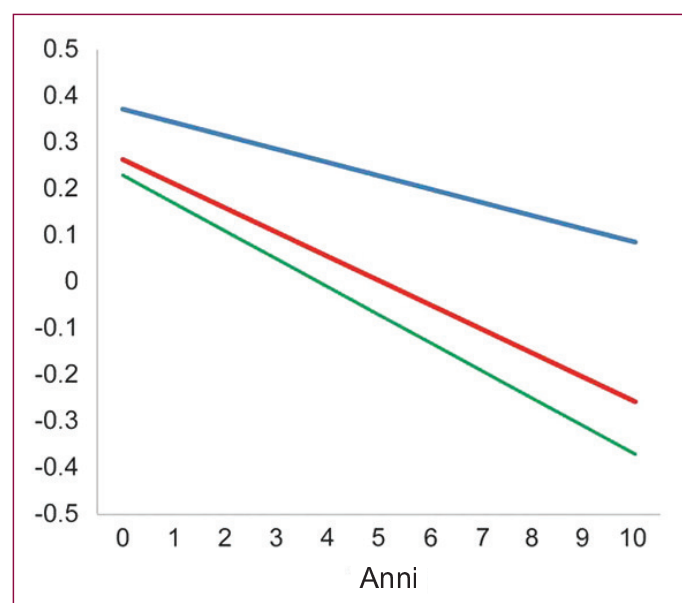


Figura 2 - Modificazioni delle prestazioni cognitive nel tempo in relazione al tipo di dieta (linea blu maggiore aderenza alla dieta mediterranea, linea rossa aderenza intermedia e linea verde minore aderenza alla dieta mediterranea) (da *Neurology*, 2014;83:1410).

QUADRO DI RIFERIMENTO

Le ragioni della relazione osservata fra abitudini alimentari, *pattern* di micronutrienti, prestazioni cognitive e rischio di sviluppare demenza è ancora in discussione, anche se si ritiene che vi siano effetti a più livelli: di protezione dai fattori di rischio vascolare, di riduzione del carico infiammatorio e ossidante e un'azione possibile sui meccanismi specifici che portano alla neurodegenerazione (16).

Numerosi studi hanno dimostrato un'associazione tra i fattori di rischio vascolare (in particolare iperinsulinismo e diabete, obesità, ipercolesterolemia, ipertensione arteriosa) e il rischio di sviluppare demenza e malattia di Alzheimer.

L'effetto di questa associazione si esplica sia attraverso l'aumento del rischio di danno vascolare, sia attraverso un meccanismo di alterazione del metabolismo dell'amiloide, con un aumento del deposito di beta amiloide (17).

Meccanismi neuroinfiammatori e stress ossidativo sono coinvolti nei meccanismi patogenetici della malattia di Alzheimer, probabilmente attivati dall'accumulo di beta amiloide. L'effetto antiossidante di alcuni nutrienti (vitamine, C, E, A, micronutrienti ed enzimi come selenio, zinco, rame, glutazione, coenzima 10, melatonina) è noto ed i benefici in termini di riduzione dell'effetto di accelerazione dei processi di invecchiamento dei radicali liberi è stato ampiamente studiato (18).

Studi recenti hanno dimostrato come fattori nutrizionali siano in grado di interferire con i meccanismi neurobiologici che portano alla malattia di Alzheimer, in particolare, con il deposito di beta amiloide e la tossicità da amiloide, con la disfunzione sinaptica e con i deficit neurotrasmettitoriali (19, 20).

Sebbene le osservazioni epidemiologiche siano sostanzialmente concordi e siano suffragate da dati clinici, gli studi che hanno valutato l'efficacia sulle funzioni cognitive dell'introduzione nella dieta di supplementi (preparati vitaminici o sostanze nutrizionali) hanno dato risultati contrastanti: la supplementazione di alte dosi di vitamine del gruppo B non rallenta il declino cognitivo in soggetti sani e con malattia di Alzheimer (21), l'uso di acido folico in soggetti adulti migliora le prestazioni cognitive (22). La somministrazione di vitamina E nei soggetti con decadimento cognitivo ha dato risultati contrastanti, dopo l'iniziale osservazione di un possibile effetto di rallentamento nella progressione della malattia di Alzheimer (23); studi successivi non sono stati in grado di mostrare al-

cun beneficio nei pazienti con Mild Cognitive Impairment (24) o solamente un rallentamento nel declino nei soggetti con malattia di Alzheimer lieve-moderata (25). Anche l'uso di combinazioni di sostanze ad azione antiossidante non ha dato risultati convincenti: una miscela di vitamina E, C, acido α -lipoico, coenzima Q ha addirittura mostrato un'accelerazione del declino cognitivo in soggetti con malattia di Alzheimer (26). Le ragioni di questi insuccessi (o di risultati solo parzialmente positivi) possono essere molteplici: il dosaggio e la combinazione delle sostanze utilizzate, le forme cliniche trattate, l'età e le condizioni generali dei pazienti ed anche il disegno sperimentale degli studi (16).

Per superare almeno alcuni dei limiti sopra esposti sono stati sviluppati negli ultimi anni prodotti contenenti sostanze con azioni fra loro sinergiche in grado di agire, a dosaggi prestabiliti, sui meccanismi alla base del deficit cognitivo osservato nella malattia di Alzheimer e in altre patologie simili mostrando in alcuni casi un'efficacia nel controllo dei sintomi del declino cognitivo (16, 27). Per tali ragioni oggi l'uso di supplementi nutrizionali è considerato un'opzione nel trattamento della malattia di Alzheimer (28).

In conclusione, il rapporto fra nutrizione e invecchiamento cerebrale è complesso e riguarda il rapporto fra stile di vita e funzionamento cognitivo, la protezione dai danni (vascolari, degenerativi) e la prevenzione delle demenze e della malattia di Alzheimer, la qualità di vita e il funzionamento globale nel corso di una malattia dementigena ed anche la possibilità di utilizzare le sostanze nutrizionali come trattamento della demenza stessa.

BIBLIOGRAFIA

1. Bianchetti A, Trabucchi M. L'alimentazione nell'anziano. Masson ed, 1993.
2. Swaminathan A, Jicha GA. Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Front Aging Neurosci.* 2014;6:282.
3. Bianchetti A, Boffelli S. Stato nutrizionale e demenza: una interazione complessa. *Demenze* 2000;3:5-13.
4. Morley JE. Anorexia, weight loss, and frailty. *J Am Med Dir Assoc.* 2010;11:225-8.
5. Djukic M, Wedekind D, Franz A, Gremke M, Nau R. Frequency of dementia syndromes with a potentially treatable cause in geriatric in-patients: analysis of a 1-year interval. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015 Feb 26. [Epub ahead of print]

6. Agnew-Blais JC, Wassertheil-Smoller S, Kang JH, Hogan PE, Coker LH, Snetselaar LG, Smoller JW. Folate, vitamin B-6, and vitamin B-12 intake and mild cognitive impairment and probable dementia in the Women's Health Initiative Memory Study. *J Acad Nutr Diet*. 2015;115(2):231-41.
7. Ritchie K, Carrière I, Ritchie CW, Berr C, Artero S, Ancelin ML. Designing prevention programmes to reduce incidence of dementia: prospective cohort study of modifiable risk factors. *BMJ*. 2010;341.
8. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, van Swieten JC, Hofman A, Witteman JC, Breteler MM. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002;287:3223-9.
9. Gu Y, Nieves JW, Stern Y, Luchsinger JA, Scarmeas N. Food combination and Alzheimer disease risk: a protective diet. *Arch Neurol*. 2010;67:699-706.
10. Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2015 Feb 11. [Epub ahead of print]
11. Solfrizzi V, Frisardi V, Seripa D, Logroscino G, Imbimbo BP, D'Onofrio G, Addante F, Sancarlo D, Cascavilla L, Pilotto A, Panza F. Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes. *Curr Alzheimer Res*. 2011;8:520-42.
12. Valls-Pedret C, Lamuela-Raventós RM, Medina-Remón A, Quintana M, Corella D, Pintó X, Martínez-González MÁ, Estruch R, Ros E. Polyphenol-rich foods in the Mediterranean diet are associated with better cognitive function in elderly subjects at high cardiovascular risk. *J Alzheimers Dis*. 2012;29(4):773-82.
13. Bowman GL, Silbert LC, Howieson D, Dodge HH, Traber MG, Frei B, Kaye JA, Shannon J, Quinn JF. Nutrient biomarker patterns, cognitive function, and MRI measures of brain aging. *Neurology*. 2012;78:241-9.
14. Smith PJ, Blumenthal JA, Babyak MA, Craighead L, Welsh-Bohmer KA, Browndyke JN, Strauman TA, Sherwood A. Effects of the dietary approaches to stop hypertension diet, exercise, and caloric restriction on neurocognition in overweight adults with high blood pressure. *Hypertension*. 2010;55:1331-8.
15. Tangney CC, Li H, Wang Y, Barnes L, Schneider JA, Bennett DA, Morris MC. Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology*. 2014;83:1410-6.
16. Bianchetti A, Rozzini R. Efficacia di Souvenaid nel trattamento del deficit cognitivo nel soggetto anziano: il giudizio dei pazienti e dei caregiver. Risultati preliminari di una survey. *Psicogeriatrics*. 2014;8(2):66-75.
17. Ogawa S. Nutritional management of older adults with cognitive decline and dementia. *Geriatr Gerontol Int*. 2014;14 Suppl 2:17-22.
18. Polidori MC, Pratica D, Mangialasche F, Mariani E, Aust O, Anlasik T, Mang N, Pientka L, Stahl W, Sies H, Mecocci P, Nelles G. High fruit and vegetable intake is positively correlated with antioxidant status and cognitive performance in healthy subjects. *J Alzheimers Dis*. 2009;17:921-7.
19. Wurtman RJ. A nutrient combination that can affect synapse formation. *Nutrients*. 2014;6:1701-10.
20. de Wilde MC, Penke B, van der Beek EM, Kuipers AA, Kamphuis PJ, Broersen LM. Neuroprotective effects of a specific multi-nutrient intervention against A42-induced toxicity in rats. *J Alzheimers Dis*. 2011;27(2):327-39.
21. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, van Dyck CH, Weiner MF, Bottiglieri T, Jin S, Stokes KT, Thomas RG, Thal LJ. Alzheimer Disease Cooperative Study. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300:1774-83.
22. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, Kok FJ, Jolles J, Katan MB, Verhoef P. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet*. 2007;369(9557):208-16.
23. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Schafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Schneider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med*. 1997;336:1216-22.
24. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck CH, Thal LJ. Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med*. 2005;352:2379-88.
25. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallaki M, Llorente M, Love S, Schellenberg GD, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-ADVA cooperative randomized trial. *JAMA*. 2014 Jan 1;311(1):33-44.
26. Galasko DR, Peskind E, Clark CM, Quinn JF, Ringman JM, Jicha GA, Cotman C, Cottrell B, Montine TJ, Thomas RG, Aisen P. Alzheimer's Disease Cooperative Study. Antioxidants for Alzheimer disease: a randomized clinical trial with cerebrospinal fluid biomarker measures. *Arch Neurol*. 2012;69:836-41.
27. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, Harrison J, Swinkels SH, Stam CJ, de Waal H, Wurtman RJ, Wieggers RL, Vellas B, Kamphuis PJ. Efficacy of souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2012;31:225-236.
28. Nasri H, Baradaran A, Shirzad H, Rafeian-Kopaei M. New concepts in nutraceuticals as alternative for pharmaceuticals. *Int J Prev Med*. 2014;5:1487-99.