

Nutrizione e Malattie neurologiche

Le malattie neurodegenerative sono gravi malattie caratterizzate dalla Perdita della funzione dei neuroni cerebrali che causano la perdita progressiva delle funzioni fisiche e mentale che causano la demenza e la mortalità precoce. Le malattie neurodegenerative e la demenza sono in costante aumento con una incidenza di 17,2 milioni nel mondo ed è stato stimato che una riduzione dei fattori di rischio del 10-25% potrebbe ridurre l'incidenza di queste malattie da 1 a 3 milioni di persone nel mondo e di 200.00 a 500.00 solo negli USA.(1). Lo sviluppo di queste malattie è favorito da fattori epigenetici, e dal potenziale ruolo della modifica del DNA, tuttavia l'origine rimane largamente inspiegata (2).

La malattia di Alzheimer' è la causa più frequente di demenza nel mondo con una incidenza del 70% su tutte le cause di demenza e si stima che 24 milioni di persone nel Mondo ne soffrano ed aumenteranno progressivamente di quattro volte nell'anno 2050(3). Le caratteristiche patologiche dell'Alzheimer sono espresse dalla deposizione diffusa nel cervello di placche di amiloide, favorendo la morte del neurone (3). L'eziologia dell'Alzheimer non è ancora completamente chiarita, ma sembra che sia il risultato tra una interazione di fattori genetici e ambientali. L'invecchiamento è un fattore determinante poiché la incidenza di Alzheimer a 80 anni è quattro volte maggiore che a 70 anni e nove volte maggiore che a 65 anni (4). Fattori come l'obesità, il diabete, il fumo, la inattività fisica sono fattori di rischio per lo sviluppo della demenza (4). In Europa, dal 1994 al 2013 i dati della World Health Organization hanno dimostrato un incremento di Alzheimer nei Paesi dell'Est Europa e Nord Europa, con una alta incidenza in Slovacchia, Romania e Lituania, maggiore nella popolazione femminile (5). La prevalenza di Alzheimer è significativamente minore in Asia rispetto all'Europa e Nord America (6), suggerendo che l'alimentazione può essere coinvolta nel favorire lo sviluppo di questa malattia come anche della sclerosi laterale amiotrofica (7). Nei pazienti con Alzheimer i disturbi alimentari sono presenti nel 60% dei casi e una alimentazione insufficiente è riscontrabile fino nell'80% dei pazienti (8). La Perdita di peso corporeo sembra correlate alla deposizione di amiloide nel cervello già nella fase pre-clinica, cioè quando la malattia non è ancora evidente (9). La differenza di incidenza tra maschi e femmine dimostra che anche gli ormoni steroidi sessuali siano un altro importante fattore di rischio (10).

Il morbo di Parkinson è caratterizzato da una degenerazione dei neuroni dovuta alla perdita di dopamina a livello della sostanza grigia. La prima disfunzione che appare nel morbo di Parkinson son I tremori muscolari, Perdita della forza e perdita progressiva della memoria fino alla demenza (11). Queste disfunzioni derivano dalla riduzione di neurotrasmettitori dopaminergici e colinergici, e anche non-dopaminergici a livello dell'ippocampo, associati alla atrofia corticale (12). La demenza nel morbo di Parkinson è particolarmente accentuata con l'avanzare dell'età. I meccanismi patogenetici di questa malattia non sono ancora completamente compresi, ma l'effetto dell'insulina sui neuroni sembra abbia un ruolo importante, suggerendo che l'alimentazione e l'alterazione del metabolismo del glucosio siano coinvolti (13, 14).

La sclerosi laterale amiotrofica, conosciuta anche come SLA, (15), è caratterizzata dalla degenerazione del motoneurone del tratto corticospinale, del tronco cerebrale e del motoneurone spinale con conseguente progressiva paralisi muscolare e atrofia muscolare. La perdita della capacità dei muscoli respiratori causa una sopravvivenza di 2-4 anni (16). La SLA ha una incidenza di 4-8 casi ogni 100.000 soggetti negli USA e si prevede un aumento del 69% dei casi nei Paesi in via di sviluppo (17). I pazienti con SLA hanno una sopravvivenza di circa 48 mesi e solo il 20% sopravvive più di 10 anni. La SLA ha una origine multifattoriale dove la origine genetica è coinvolta nel 30% dei casi (18), ma I fattori ambientali possono interagire con i fattori genetici (19) e anche le cause virali hanno recentemente ricevuto particolare attenzione (20). I motoneuroni nella SLA presentano delle alterazioni metaboliche nei mitocondri e fanno pensare che un intervento nutrizionale possa essere un strategia terapeutica (21) e un grande interesse sta ricevendo il ruolo della nutrizione nella patogenesi della SLA (22, 23). Infatti, i pazienti con un basso peso corporeo hanno un rischio maggiore di sviluppare la SLA rispetto ai pazienti in sovrappeso (24) e quelli con un peso corporeo maggiore hanno una sopravvivenza maggiore (25). Comunque la Perdita di peso in questi pazienti è un segnale negativo e talvolta indipendente dalla nutrizione (26). Una alta incidenza di SL nei calciatori ha fatto sospettare che anche l'attività sportiva ad alta intensità sia coinvolta associata ad una nutrizione non adeguata (27).

La sclerosi multipla è una malattia del sistema nervoso centrale (CNS) scatenata da una infiammazione a componente immunitaria che causa la demielinizzazione dell'assone e conseguente danneggiamento del neurone che causa invalidità

da perdita della funzione motoria e sensitiva (28). La sclerosi multipla si può presentare con una ampia varietà di sintomi clinici che comprendono la perdita della vista a perdita di funzioni di gruppi muscolari, paraplegia e spasticità in differenti parti del corpo (29). La sclerosi multipla presenta una distribuzione geografica con la più alta incidenza nei Paesi ad alto sviluppo economico (Evans et al. 2013); particolarmente in Islanda, Scozia, Norvegia, con una incidenza di 208 casi ogni 100.000 persone e dove negli ultimi anni è aumentata di 10 volte (30). Seguono Ungheria, Slovenia, Germania e USA. La sclerosi multipla in Giappone è rare (2 casi ogni 100 000 abitanti) ed è quasi sconosciuta in India (31).

Studi su animali e nell'uomo hanno dimostrato che nella patogenesi della malattia sono coinvolti i linfociti del tipo CD4+ T helper 17 (Th17) (32). Tuttavia, molti fattori ambientali contribuiscono nel regolare la funzione di questi linfociti ed in particolare, svolge un ruolo importante l'alimentazione, bassi livelli di vitamina D, l'esposizione a infezioni (33).

Interessante è il ruolo dell'alimentazione sulla incidenza della malattia. Benchè la distribuzione geografica della sclerosi multipla spieghi gli effetti ambientali sulla malattia, è stato dimostrato che la migrazione di pazienti da Paesi con alta incidenza della malattia in Paesi con bassa incidenza, prima dell'età di 13 anni riduceva il rischio di ammalarsi di sclerosi multipla, sostenendo così il ruolo dei fattori nutrizionali e ambientali come fattore di rischio principale (34). Tuttavia, ricerche cliniche non hanno evidenziato un effetto benefico certo nei pazienti con sclerosi multipla ed ulteriori studi sono necessari (35, 36). Uno studio recente ha dimostrato che terapie naturali come l'alimentazione e l'esercizio fisico possono determinare effetti migliori rispetto alla terapia farmacologica in pazienti affetti da queste devastanti malattie neurologiche (37).

Effetto della dieta mediterranea.

La prevalenza degli studi clinici ha dimostrato che gli individui che seguono la dieta mediterranea, caratterizzata dal consumo regolare di carboidrati complessi (come pane, pasta e cereali), la frutta, la verdura, la carne ed il pesce, il consumo regolare di olio di oliva extravergine, di vino rosso hanno una minore incidenza di demenza e malattie neurodegenerative. Inoltre, la prescrizione di diete bilanciate a livello di calorie in pazienti con Alzheimer, Parkinson e SLA si notava un miglioramento delle condizioni fisiche e mentali con un rallentamento della demenza.

Il giusto apporto di carboidrati è fondamentale per mantenere il peso corporeo e la efficienza cerebrale che è conseguente ad un normale livello di insulina. Per quanto riguarda la frutta, in particolare mirtillo e mele, l'alto contenuto di polifenoli svolge un effetto antiossidante e protettivo livello cellulare.

L'olio di oliva extravergine pure contribuisce con le sue proprietà terapeutiche nel contrastare lo sviluppo delle malattie neurologiche. La somministrazione di estratti dall'olio di oliva extra vergine (oleocanthal) riduce la formazione di amiloide nel cervello di topi geneticamente modificati che hanno l'Alzheimer (125) e aumenta l'eliminazione della β -amiloide dal cervello (38), dimostrando le potenzialità dell'olio di oliva extravergine nella prevenzione e cura della malattia e delle funzioni cognitive (39). Sembra che la molecola di oleocanthal contenuta nell'olio di oliva extravergine abbia effetti anti-infiammatori naturali molto simili a quelli dell'ibuprofene con proprietà farmacologiche simili che consistono nella inibizione dell'enzima ciclo-ossigenasi che origina dalla biosintesi delle prostaglandine (40). L'olio di oliva extravergine contiene una alta percentuale di omega-3 che agisce sulla inibizione della formazione di amiloide nel cervello (38).

Il vino rosso contiene il resveratrolo, molecola ad alto effetto antiossidante (42) che riduce la formazione di amiloide nel cervello (41), e ne favorisce la eliminazione **beta**-(42, 43). La supplementazione con resveratrolo aumenta la memoria ed è associata al miglioramento del metabolismo del glucosio (45) e sembra regoli la aggregazione e disaggregazione dell'amiloide dimostrando un potente effetto anti-Alzheimer (43). Pur avendo il resveratrolo una potente azione contro l'incidenza di Alzheimer, il suo effetto, se considerato da solo può risultare inefficace e non proponibile come terapia singola (44). Il resveratrolo possiede una importante azione sui mitocondri attivando l'enzima SIRT1 e PGC-1 α che sono coinvolti nel miglioramento del metabolismo cellulare e della longevità (46). Inoltre il resveratrolo attiva la biogenesi dei mitocondri e la loro funzione (47).

Conclusioni.

L'alimentazione ben programmata è un importante terapia per la prevenzione e cura delle malattie neurodegenerative. In particolare la dieta mediterranea, con i suoi cibi specifici come i derivati dei cereali, la frutta, il pesce, l'olio di oliva extravergine ed il vino rosso rappresenta un valido supporto per ridurre la evoluzione della demenza in queste malattie.

Bibliografia

1. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011;10(9):819-28.
2. Lardenoije R, van den Hove DLA, Havermans M, van Casteren A, Le KX, Palmour R, et al. Age-related epigenetic changes in hippocampal subregions of four animal models of Alzheimer's disease. *Mol Cell Neurosci.* 2018;86:1-15.
3. Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol.* 2014;88(4):640-51.
4. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8).
5. Niu H, Alvarez-Alvarez I, Guillen-Grima F, Al-Rahamneh MJ, Aguinaga-Ontoso I. Trends of mortality from Alzheimer's disease in the European Union, 1994-2013. *Eur J Neurol.* 2017;24(6):858-66.
6. Baig SS, Strong M, Quarrell OW. The global prevalence of Huntington's disease: a systematic review and discussion. *Neurodegener Dis Manag.* 2016;6(4):331-43.
7. Shimizu T, Nagaoka U, Nakayama Y, Kawata A, Kugimoto C, Kuroiwa Y, et al. Reduction rate of body mass index predicts prognosis for survival in amyotrophic lateral sclerosis: a multicenter study in Japan. *Amyotroph Lateral Scler.* 2012;13(4):363-6.
8. Droogsma E, van Asselt D, De Deyn PP. Weight loss and undernutrition in community-dwelling patients with Alzheimer's dementia: From population based studies to clinical management. *Z Gerontol Geriatr.* 2015;48(4):318-24.
9. Hsu DC, Mormino EC, Schultz AP, Amariglio RE, Donovan NJ, Rentz DM, et al. Lower Late-Life Body-Mass Index is Associated with Higher Cortical Amyloid Burden in Clinically Normal Elderly. *J Alzheimers Dis.* 2016;53(3):1097-105.
10. Tenkorang MA, Snyder B, Cunningham RL. Sex-related differences in oxidative stress and neurodegeneration. *Steroids.* 2018;133:21-7.
11. Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective. *Brain.* 2015;138(Pt 6):1454-76.
12. Bohnen NI, Kaufer DI, Ivanco LS, Lopresti B, Koeppe RA, Davis JG, et al. Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol.* 2003;60(12):1745-8.
13. Ashraghi MR, Pagano G, Polychronis S, Niccolini F, Politis M. Parkinson's Disease, Diabetes and Cognitive Impairment. *Recent Pat Endocr Metab Immune Drug Discov.* 2016;10(1):11-21.
14. Bosco D, Plastino M, Cristiano D, Colica C, Ermio C, De Bartolo M, et al. Dementia is associated with insulin resistance in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci.* 2012;315(1-2):39-43.
15. Oh J, An JW, Oh SI, Oh KW, Kim JA, Lee JS, et al. Socioeconomic costs of amyotrophic lateral sclerosis according to staging system. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16(3-4):202-8.
16. del Aguila MA, Longstreth WT, Jr., McGuire V, Koepsell TD, van Belle G. Prognosis in amyotrophic lateral sclerosis: a population-based study. *Neurology.* 2003;60(5):813-9.
17. Arthur KC, Calvo A, Price TR, Geiger JT, Chio A, Traynor BJ. Projected increase in amyotrophic lateral sclerosis from 2015 to 2040. *Nat Commun.* 2016;7:12408.
18. Ferraiuolo L, Kirby J, Grierson AJ, Sendtner M, Shaw PJ. Molecular pathways of motor neuron injury in amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2011;7(11):616-30.
19. Riancho J, Bosque-Varela P, Perez-Pereda S, Povedano M, de Munain AL, Santurtun A. The increasing importance of environmental conditions in amyotrophic lateral sclerosis. *Int J Biometeorol.* 2018;62(8):1361-74.
20. Celeste DB, Miller MS. Reviewing the evidence for viruses as environmental risk factors for ALS: A new perspective. *Cytokine.* 2018;108:173-8.
21. Joardar A, Manzo E, Zarnescu DC. Metabolic Dysregulation in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Challenges and Opportunities. *Curr Genet Med Rep.* 2017;5(2):108-14.
22. D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitsumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:509-27.
23. Okamoto K, Kihira T, Kondo T, Kobashi G, Washio M, Sasaki S, et al. Nutritional status and risk of amyotrophic lateral sclerosis in Japan. *Amyotroph Lateral Scler.* 2007;8(5):300-4.
24. O'Reilly EJ, Wang H, Weisskopf MG, Fitzgerald KC, Falcone G, McCullough ML, et al. Premorbid body mass index and risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2013;14(3):205-11.
25. Paganoni S, Deng J, Jaffa M, Cudkowicz ME, Wills AM. Body mass index, not dyslipidemia, is an independent predictor of survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve.* 2011;44(1):20-4.
26. Ahmed RM, Caga J, Devenney E, Hsieh S, Bartley L, Highton-Williamson E, et al. Cognition and eating behavior in amyotrophic lateral sclerosis: effect on survival. *J Neurol.* 2016;263(8):1593-603.
27. Traynor BJ, Codd MB, Corr B, Forde C, Frost E, Hardiman OM. Clinical features of amyotrophic lateral sclerosis according to the El Escorial and Airlie House diagnostic criteria: A population-based study. *Arch Neurol.* 2000;57(8):1171-6.
28. Karussis D. The diagnosis of multiple sclerosis and the various related demyelinating syndromes: a critical review. *J Autoimmun.* 2014;48-49:134-42.
29. Dutta R, Trapp BD. Relapsing and progressive forms of multiple sclerosis: insights from pathology. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(3):271-8.
30. Grytten N, Torkildsen O, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand.* 2015;132(199):29-36.
31. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor BV, et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology.* 2014;83(11):1022-4.
32. Dos Passos GR, Sato DK, Becker J, Fujihara K. Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic Implications. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:5314541.
33. Wu H, Zhao M, Yoshimura A, Chang C, Lu Q. Critical Link Between Epigenetics and Transcription Factors in the Induction of Autoimmunity: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(3):333-44.

34. McLeod JG, Hammond SR, Kurtzke JF. Migration and multiple sclerosis in United Kingdom and Ireland immigrants to Australia: a reassessment. II. Characteristics of early (pre-1947) compared to later migrants. *J Neurol*. 2012;259(4):684-93.
35. Riemann-Lorenz K, Eilers M, von Geldern G, Schulz KH, Kopke S, Heesen C. Dietary Interventions in Multiple Sclerosis: Development and Pilot-Testing of an Evidence Based Patient Education Program. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165246.
36. Farinotti M, Vacchi L, Simi S, Di Pietrantonj C, Brait L, Filippini G. Dietary interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD004192.
37. Liang JH, Xu Y, Lin L, Jia RX, Zhang HB, Hang L. Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10744.
38. Abuznait AH, Qosa H, Busnena BA, El Sayed KA, Kaddoumi A. Olive-oil-derived oleocanthal enhances beta-amyloid clearance as a potential neuroprotective mechanism against Alzheimer's disease: in vitro and in vivo studies. *ACS Chem Neurosci*. 2013;4(6):973-82.
39. Dong S, Huang X, Zhen J, Van Halm-Lutterodt N, Wang J, Zhou C, et al. Dietary Vitamin E Status Dictates Oxidative Stress Outcomes by Modulating Effects of Fish Oil Supplementation in Alzheimer Disease Model APPswe/PS1dE9 Mice. *Mol Neurobiol*. 2018.
40. Beauchamp GK, Keast RS, Morel D, Lin J, Pika J, Han Q, et al. Phytochemistry: ibuprofen-like activity in extra-virgin olive oil. *Nature*. 2005;437(7055):45-6.
41. Regitz C, Fitzenberger E, Mahn FL, Dussling LM, Wenzel U. Resveratrol reduces amyloid-beta (A β (1-42))-induced paralysis through targeting proteostasis in an Alzheimer model of *Caenorhabditis elegans*. *Eur J Nutr*. 2016;55(2):741-7.
42. Jia Y, Wang N, Liu X. Resveratrol and Amyloid-Beta: Mechanistic Insights. *Nutrients*. 2017;9(10).
43. Freyssin A, Page G, Fauconneau B, Rioux Bilan A. Natural polyphenols effects on protein aggregates in Alzheimer's and Parkinson's prion-like diseases. *Neural Regen Res*. 2018;13(6):955-61.
44. Braidy N, Jugder BE, Poljak A, Jayasena T, Mansour H, Nabavi SM, et al. Resveratrol as a Potential Therapeutic Candidate for the Treatment and Management of Alzheimer's Disease. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(17):1951-60.
45. Witte AV, Kerti L, Margulies DS, Floel A. Effects of resveratrol on memory performance, hippocampal functional connectivity, and glucose metabolism in healthy older adults. *J Neurosci*. 2014;34(23):7862-70.
46. Lagouge M, Argmann C, Gerhart-Hines Z, Meziane H, Lerin C, Daussin F, et al. Resveratrol improves mitochondrial function and protects against metabolic disease by activating SIRT1 and PGC-1 α . *Cell*. 2006;127(6):1109-22.
47. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 2006;444(7117):337-42.