



#### KEYWORDS

Alzheimer Disease, Parkinson Disease, Neurodegenerative Disease, Obesity, GUT microbiota

# Alimentazione e attività fisica nella prevenzione delle malattie neurodegenerative

## INTRODUZIONE

Le malattie neurodegenerative hanno frequentemente cause genetiche alla base, e quindi sono suscettibili di familiarità. Tuttavia la presenza di soggetti che hanno sviluppato una malattia degenerativa non rappresenta un automatismo per quanto attiene le generazioni future, la trasmissibilità è infatti legata al parametro di penetranza, ossia la frequenza con la quale l'evento può manifestarsi. Oltre ai casi legati ad alterazioni genetiche, normalmente con comparsa precoce, e quindi a mutazioni

che possono portare allo sviluppo del problema, esistono le manifestazioni cosiddette sporadiche, per le quali non è chiamata in causa una alterazione del DNA. Sia nei casi di suscettibilità genetica, che nei casi in cui l'elemento genetico non è chiamato in causa, esistono dei fattori di rischio che possono incrementare o ridurre l'insorgere della malattia. Tra i fattori di rischio rientrano certamente gli elementi ambientali e gli stili di vita, pertanto alimentazione e attività fisica possono avere un ruolo diretto e indiretto nella patogenesi delle malattie neurodegenerative.

Malgrado la ricerca abbia approfondito significativamente la conoscenza relativa alle malattie neurodegenerative, non si è ancora giunti a individuare un trattamento farmacologico capace di agire sulle cause interrompendo il processo con una terapia risolutiva.

In alcuni casi è possibile individuare trattamenti capaci di controllare alcuni sintomi e ridurre il dolore, in altri purtroppo l'efficacia delle terapie è pressoché nulla e di conseguenza la prognosi tendenzialmente infausta, in altri ancora l'approccio è in grado di rallentare in modo più o meno efficace il progredire dello stato patologico.

Proprio in questo quadro, e in considerazione del rilievo ricoperto dai fattori di rischio ambientali e legati agli stili di vita, diviene di fondamentale importanza intraprendere ogni possibile strategia preventiva. Tanto più, come accennato, che l'intervento per tramite di alimentazione



### Dott. Pierluigi De Pascalis

Laureato magistrale in: Scienze motorie; Scienze della nutrizione umana; Psicologia comportamentale e cognitiva applicata. Biologo nutrizionista, responsabile della formazione e divulgazione scientifica di NonSoloFitness. Professore a contratto presso l'Università degli Studi di Foggia.  
pierluigi@depascalis.net - www.depascalis.net



e attività fisica, non solo ha una azione diretta, ma anche un'azione indiretta, riducendo gli episodi connessi con problemi metabolici e danno vascolare, che spesso sono alla base di un conseguente e successivo processo neurodegenerativo.

Sclerosi laterale amiotrofica, morbo di Alzheimer, morbo di Parkinson, malattia di Huntington, atassia di Friedreich, demenza a corpi di Lewy, malattie da prioni, atrofia muscolare spinale, sono alcune delle più comuni e note malattie neurodegenerative.

Dal momento che solo citarle genera spesso una condizione di timore, ancor più significativamente è necessario sottolineare l'importanza preventiva che, pur con limiti oggettivi, dimostra altrettanto oggettivamente il suo potenziale e individua nella corretta alimentazione, frequente attività fisica, controllo del peso corporeo, dei parametri pressori e dell'assetto lipidico e metabolico, gli alleati da arruolare.

## CLASSIFICAZIONE E CARATTERISTICHE DELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

La principale caratteristica delle malattie neurodegenerative è la loro irreversibilità: il danneggiamento delle strutture nervose, infatti, non può essere riparato, dal momento che le cellule nervose fondamentalmente non vanno incontro a replicazione. Sebbene le malattie neurodegenerative coinvolgano sia la rete vascolare del sistema nervoso centrale, sia le cellule gliali con funzione di sostegno, sono proprio i neuroni quelli che vanno incontro a un processo di progressiva e irreversibile degenerazione, che si conclude con la morte delle cellule coinvolte come conseguenza di numerosi possibili eventi.

Le cellule neuronali inoltre hanno caratteristiche e funzioni differenti fra loro, come differenti possono essere le modalità comunicative che sfruttano un'ampia serie di neurotrasmettitori. Quindi, a seconda delle cellule target coinvolte, si determinerà una differente ma-

nifestazione clinica, tipica di una specifica malattia degenerativa, concetto che va sotto il nome di vulnerabilità selettiva (di seguito meglio chiarito).

Altro elemento comune è il processo che innesca l'avvio della malattia, caratterizzato da un accumulo di aggregati proteici, che possono essere localizzati in compartimenti cellulari differenti. Gli aggregati proteici sono anche uno dei principali target di intervento delle terapie farmacologiche, al netto naturalmente della loro modesta efficacia. Il fatto che buona parte delle manifestazioni cliniche insorga in età avanzata (pur con le dovute eccezioni) è anche determinato dal fatto che il tempo che intercorre tra l'inizio del processo di accumulo degli aggregati proteici e la manifestazione clinica della malattia è in genere lungo. Un ulteriore elemento è dato dal fatto che il danno vascolare concorra in maniera significativa sia nei processi di declino cognitivo che nella manifestazione biologica della malattia, e in genere anche



FIGURA 1: LE TECNICHE DI NEUROIMAGING SONO SEMPRE PIÙ DETERMINANTI NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE

FREEPIK.COM/DCSTUDIO

il danno vascolare segue un processo che richiede ampi periodi di tempo. Pertanto è più frequente la comparsa in età adulta, ed è conseguentemente determinante un'attività preventiva da avviare con largo anticipo, rendendo gli stili di vita sani e attivi prima possibile. Nel dettaglio, l'aumento dello stress ossidativo determinato da una alimentazione inappropriata (iper calorica e iperlipidica) ha dirette conseguenze neurotossiche; al contrario, l'attività fisica agisce ottimizzando neuroplasticità e funzionalità sinaptica, e l'adeguato riposo notturno e un ambiente socialmente stimolante rappresentano ulteriori fattori protettivi.

Molti sintomi sono comuni alla gran parte delle malattie neurodegenerative, e tra questi: problemi nel controllo dei movimenti volontari, comparsa di tremore, rigidità muscolare, mioclonie, compromissione posturale e dell'equilibrio, problemi cognitivi come il deterioramento della memoria, amnesie, demenza, deficit linguistico, perdita di autonomia e non autosufficienza, stati depressivi, disfagia, incontinenza

urinaria, e molti altri. L'eterogeneità della sintomatologia, soprattutto allo stadio iniziale, può rendere difficoltosa la diagnosi differenziale. Diagnosi che in genere rappresenta un duro colpo per il soggetto che si trova in condizioni cognitivamente non compromesse, e che spesso richiede il supporto psicologico.

Come già accennato, molti dei meccanismi alla base delle malattie neurodegenerative sono connessi con i neurotrasmettitori, rientrano in questa definizione le molecole che soddisfano 3 condizioni: sono sintetizzate e immagazzinate a livello presinaptico; sono rilasciate a seguito di stimolazione da parte del terminale assonico; producono una risposta analoga a quella del neurone presinaptico in quello postsinaptico.

Ciascun neurotrasmettitore ha recettori specifici, legandosi ai quali genera una risposta e il medesimo neurotrasmettitore può legarsi a differenti recettori generando differenti risposte, mentre ciascun recettore lega un solo neurotrasmettitore.

I principali neurotrasmettitori sono: aminoacidi, peptidi (catene di aminoacidi tenute assieme da legami peptidici -di tipo covalente-), amine (composti organici contenenti azoto, derivati dagli aminoacidi) o altra tipologia come l'acetilcolina (ACh), che è sintetizzata partendo dalla colina (che funge da substrato), a sua volta derivante dalla sintesi epatica partendo da serina, e il gruppo acetile dell'acetil-CoA prodotto nei mitocondri. Esistono ulteriori classi come le purine (adenosina e adenosina trifosfato) o alcuni gas (es.: ossido nitrico, ecc.). I neurotrasmettitori sono una via di comunicazione, una sorta di interprete, che trasferisce una informazione veicolata dal SN verso le cellule di organi effettori, come le ghiandole o le strutture muscolari. Tali informazioni hanno la prerogativa di eccitare, inibire o bloccare una risposta post-sinaptica. Il malfunzionamento dei meccanismi legati ai neurotrasmettitori (incluse anomalie nei recettori) sono alla base di una serie complessa di malattie clinicamente significative e tra queste le malattie neurodegenerative.

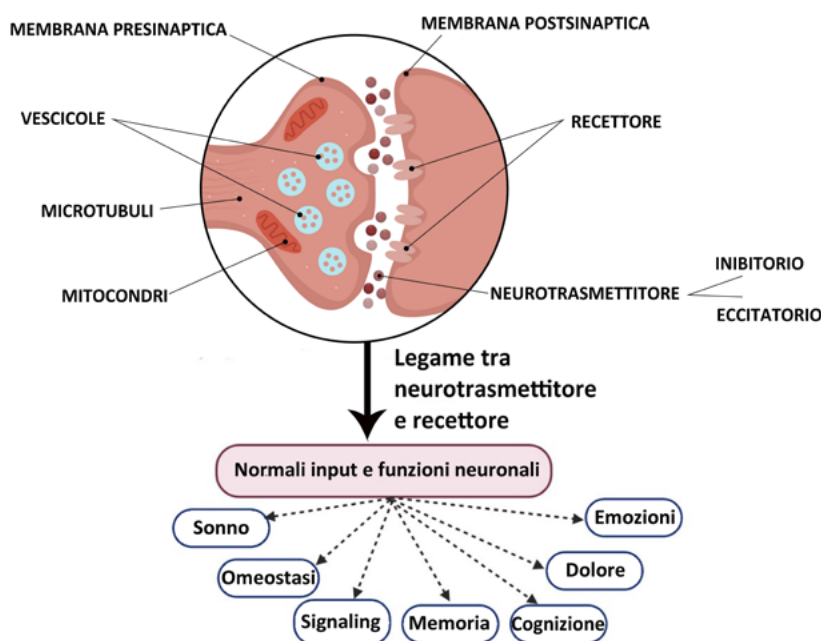
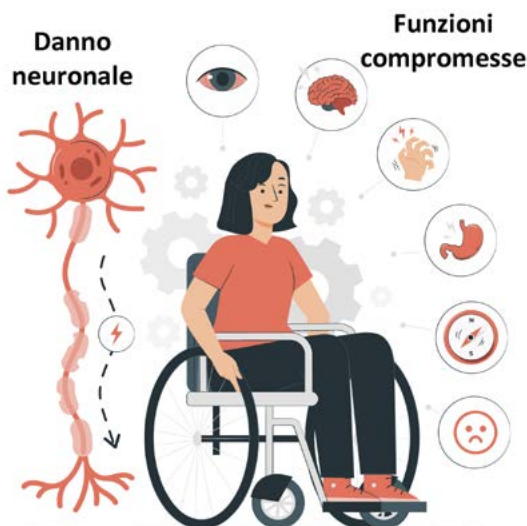


FIGURA 2:  
MECCANISMO BASE DELLA NEUROTRASMISSIONE - MOD. DA: GASMI A, ET AL., 2023  
FREEPIK.COM/MACROVECTOR



**FIGURA 3:**  
**FUNZIONI COMPROMESSE**  
**NELLA SLA A SEGUITO**  
**DEL DANNO NEUROLOGICO**  
 FREEPIK.COM/STORYSET

Ad oggi sono noti almeno 100 differenti neurotrasmettitori, alcuni maggiormente studiati, altri di nuova individuazione, e altri ancora è verosimile che saranno individuati in futuro. Tra tutti i neurotrasmettitori, quelli citati di seguito in relazione alle malattie neurodegenerative, sono:

**Acetilcolina:** rappresenta il principale neurotrasmettitore dei motoneuroni bulbospinali, delle fibre autonome pregangliari, delle fibre colinergiche postgangliari (parasimpatiche) e di molti neuroni del SNC. La sua azione viene rapidamente interrotta per mezzo di un'idrolisi locale in colina e acetato a opera dell'acetilcolinesterasi. I livelli di questo neurotrasmettitore sono ridotti nei pazienti affetti dalla malattia di Alzheimer. I recettori colinergici sono classificati come nicotinici N1 (nella midollare del surrene e nei gangli autonomici) o N2 (nel muscolo scheletrico) oppure muscarinici da M1 a M5 (ampiamente distribuiti nel sistema nervoso centrale). L'M1 è presente nel sistema nervoso autonomo, nello striato, nella corteccia e nell'ippocampo; l'M2 è presente nel sistema nervoso autonomo, nel cuore, nella muscolatura liscia intestinale, nel rombencefalo e nel cervelletto (Kenneth M, 2022).

**Dopamina:** interagisce con i recettori di alcune fibre dei nervi periferici e di molti neuroni centrali (es.: nella substantia nigra, nel mesencefalo, nell'area tegmentale ventrale e nell'ipotalamo). Dopo il rilascio e l'interazione con i recettori, la dopamina viene recuperata in maniera attiva (ricaptazione) dal terminale nervoso. I recettori dopaminergici sono classificati da D1 a D5, recettori D3 e D4 hanno un ruolo nel controllo della produzione del pensiero (limitando i sintomi negativi della schizofrenia), l'attivazione del recettore D2 controlla il sistema extrapiramidale (Kenneth M, 2022).

### **SCLEROSI LATERALE AMIOTROFICA (SLA)**

Nella SLA la vulnerabilità selettiva riguarda i motoneuroni spinali o corticali, ossia le cellule nervose responsabili del movimento muscolare volontario che vanno incontro a una progressiva degenerazione e morte, causando la perdita della funzione muscolare sino alla paralisi.

La SLA colpisce circa 2-3 persone su 100.000 in tutto il mondo, con un'incidenza maggiore tra i 50 e i 70 anni di età, e una maggiore prevalenza nel sesso maschile. La causa esatta della malattia non è ancora completamente compresa,

ma si ritiene che sia legata a una combinazione di fattori genetici e ambientali. In alcune circostanze la SLA è ereditaria, ma nella maggior parte dei casi non vi è alcuna predisposizione genetica nota.

Mediamente si può parlare di familiarità per circa un 5-10% di eventi, in queste circostanze ha un esordio più tardivo intorno ai 60/65 anni di età, mentre per il restante 90-95% si parla di manifestazione sporadica, in cui l'esordio è certamente precoce e di norma può manifestarsi già a partire dai 40 anni.

I sintomi iniziali della SLA possono includere debolezza muscolare, spasmi muscolari, difficoltà a parlare, a deglutire e a respirare. Questi sintomi tendono a peggiorare progressivamente nel tempo, portando a una perdita sempre maggiore della funzione muscolare e della capacità di svolgere attività quotidiane, incluse le funzioni vitali come il respiro, la deglutizione ecc.

Non esiste ancora una cura per la SLA, ma esistono trattamenti che possono aiutare a gestire i sintomi e a migliorare la qualità della vita dei pazienti. I trattamenti includono terapia farmacologica, terapia respiratoria, terapia fisica e riabilitazione, e sono in corso studi per lo sviluppo di terapie innovative come la terapia genica e la terapia con cellule staminali.

Tra i fattori di rischio noti è possibile annoverare: l'esposizione ad agenti tossici, il fumo, traumi, attività fisico-sportiva particolarmente elevata in termini di intensità, lo stress ossidativo.

Al pari di altre malattie neurodegenerative, e in particolare la malattia di Alzheimer e il morbo di Parkinson, anche per la SLA si assiste ad un accumulo di aggregati proteici all'interno dei motoneuroni.

Evidenze più recenti hanno anche riscontrato una interferenza a livello di microbiota intestinale, in particolare nel modulare la comparsa o la non comparsa della malattia in

soggetti portatori di una mutazione specifica: modifiche maggiormente pro-infiammatorie a livello micro-bico fornirebbero un innesco nella comparsa della SLA o una sua manifestazione con sintomatologia più grave (Burberry A, 2020), come per altro evidenziato anche da altri studi che individuano un legame funzionale tra microbiota e SLA (Blacher E, 2019).

## MORBO DI PARKINSON

Nel morbo di Parkinson la vulnerabilità selettiva riguarda i neuroni dopaminergici del cervello, che quindi utilizzano come neurotrasmettitore la dopamina. È una malattia neurodegenerativa cronica che colpisce il sistema nervoso centrale e si manifesta attraverso un insieme di sintomi motori e non motori. La malattia è caratterizzata dalla morte delle cellule nervose produttrici di dopamina nella zona cerebrale nota come substantia nigra, che porta alla progressiva perdita della funzione motoria. In accordo col ruolo dei neuroni della substantia nigra, che agiscono sul nucleo striato proprio per tramite della dopamina controllando movimento e assetto posturale.

Le cause della manifestazione del morbo di Parkinson non sono ancora del tutto conosciute, ma si ritiene che, come per le altre patologie neurodegenerative, vi sia alla base una combinazione di fattori genetici e ambientali che svolgono un ruolo nella sua insorgenza; tuttavia la maggior parte dei casi di Parkinson non è ereditaria. A livello biologico si assiste alla presenza di aggregati proteici che vanno sotto il nome di corpi di Lewy, che sono pertanto l'elemento patogenetico.

L'incidenza è stimata in circa 7-10 casi ogni 1000 persone al di sopra dei 60 anni di età e, sebbene il rischio aumenta con l'avanzare dell'età, la malattia può colpire

anche persone più giovani al di sotto dei 40 anni. Resta la malattia neurodegenerativa più diffusa al mondo dopo l'Alzheimer.

I sintomi includono tremore, rigidità muscolare, bradicinesia (lentezza dei movimenti) e instabilità posturale ma, non di rado, sono presenti anche sintomi non motori come depressione, ansia, insonnia e difficoltà di memoria.

Attualmente non esiste una cura per il morbo di Parkinson, ma ci sono diverse terapie disponibili che possono aiutare a gestire i sintomi e a migliorare la qualità della vita dei pazienti. I trattamenti includono farmaci che aumentano i livelli di dopamina nel cervello e terapie riabilitative che, rispetto ad altre analoghe malattie, riescono a fornire un maggiore controllo dei sintomi.

## DEMENZA DA CORPI DI LEWY

La demenza da corpi di Lewy (DCL) è una malattia neurodegenerativa che induce una serie di ripercussioni a livello cognitivo, comportamentale e motorio. Come per il Parkinson è caratterizzata dalla presenza di aggregati proteici: i corpi di Lewy, responsabili della morte delle cellule nervose e della conseguente progressiva perdita delle funzioni cognitive e motorie.

Alcune mutazioni genetiche sono state identificate come fattori di rischio per la malattia e la sua incidenza è stimata in circa il 5-10% dei casi di demenza, sebbene sia spesso sotto diagnosticata a causa della sua somiglianza con la malattia di Alzheimer e la malattia di Parkinson. È più frequente l'insorgenza con l'avanzare dell'età, in particolare dopo i 65 anni.

I sintomi della demenza da corpi di Lewy includono problemi di memoria, difficoltà di concentrazione, allucinazioni visive, deliri, disturbi del sonno, problemi motori e instabilità posturale. Tuttavia, i sintomi posso-

no variare da persona a persona e possono cambiare nel corso della malattia.

Le terapie disponibili possono aiutare a gestire i sintomi e a migliorare la qualità della vita dei pazienti, si basano essenzialmente sull'impiego di farmaci, la fisioterapia e la logopedia, e terapie complementari come la terapia occupazionale.

## COREA DI HUNTINGTON

Nella corea di Huntington la vulnerabilità selettiva riguarda i neuroni colinergici del cervello, che utilizzano come neurotrasmettitore l'acetilcolina, neurotrasmettitore tipicamente implicato nella funzionalità dei motoneuroni che, non a caso, determina tra i primi sintomi proprio la corea, ossia movimenti involontari e anomali, non sopprimibili volontariamente, o l'atetosi, ossia un flusso continuo di movimenti lenti, costanti e ovviamente involontari. La corea di Huntington (CH) è una malattia neurodegenerativa ereditaria di tipo dominante, che colpisce il cervello e provoca la progressiva perdita delle funzioni cognitive, motorie e psichiche; è causata da una mutazione genetica nel gene huntingtin (HTT) sul cromosoma 4, che causa la produzione di una proteina anomala chiamata huntingtina.

È relativamente rara, presenta un tasso di circa 5-10 casi per 100.000 persone e colpisce soprattutto individui tra i 30 e i 50 anni, senza distinzioni percentuali nei due sessi, sebbene possa insorgere anche in età più giovane o più avanzata.

Il quadro sintomatologico è estremamente vario e spesso permette di individuare tre fasi: la fase precoce, la fase intermedia e la fase avanzata. Nella fase precoce i sintomi più comuni sono problemi di memoria, difficoltà di concentrazione, depressione, irritabilità e perdita di peso.



Nella fase intermedia, i sintomi si intensificano e possono includere movimenti involontari, disturbi del linguaggio, difficoltà nella coordinazione motoria e problemi di equilibrio. Nella fase avanzata, i pazienti diventano gravemente disabili e possono avere difficoltà a deglutire, a parlare e a respirare.

Le terapie disponibili, anche in questo caso, possono aiutare a gestire i sintomi e a migliorare la qualità della vita dei pazienti, e si basano essenzialmente su antipsicotici e antidepressivi, senza arrestare la progressione che ha purtroppo prognosi infausta in genere entro 15 anni dalla prima comparsa dei sintomi.

## MORBO DI ALZHEIMER

Il morbo di Alzheimer (o malattia di Alzheimer) è una delle più comuni forme di demenza; si tratta di una patologia neurodegenerativa progressiva che colpisce il cervello, causando la perdita delle funzioni cognitive e della memoria. A livello fisiopatologico è caratterizzato dalla presenza di depositi anomali di proteine nel cervello, in particolare di placche amiloidi e grovigli neurofibrillari. Questi depositi causano danni ai neuroni e alle sinapsi,

impedendo la comunicazione tra le cellule cerebrali e provocando la perdita progressiva della memoria e delle funzioni cognitive.

La malattia inizia con la perdita della memoria a breve termine, seguita da disorientamento spaziale, incapacità di svolgere attività quotidiane e perdita del linguaggio. Con la sua progressione possono insorgere anche sintomi come la depressione, l'ansia e altri disturbi dell'umore.

Le cause del morbo di Alzheimer non sono ancora completamente note; tuttavia, anche in questo caso, si ritiene che si tratti di una combinazione di fattori genetici e ambientali. A livello genetico le implicazioni maggiori sono imputabili a una mutazione nei geni PSEN1, PSEN2 e APP, coinvolti nella produzione di beta-amiloide, la proteina che forma le placche.

Tra i fattori ambientali che possono contribuire all'insorgenza della malattia di Alzheimer certamente sono da considerare elementi non modificabili, come l'età avanzata, ed elementi totalmente o parzialmente modificabili come l'obesità, il diabete, l'ipertensione, il fumo di sigaretta, l'assunzione di alcol e l'esposizione a sostanze tossiche.

L'incidenza del morbo di Alzheimer consente di individuare un coinvolgimento pari a circa il 10% delle persone di età superiore ai 65 anni e il 50% delle persone di età superiore agli 85 anni, ma può colpire anche persone più giovani. Recente è la notizia di un ragazzo di soli 19 anni, ritenuto ad oggi il soggetto più giovane con una simile diagnosi (Jia J, et al., 2023).

In Italia si stima che ci siano circa 600.000 pazienti affetti da Alzheimer, numero destinato ad un fisiologico aumento anche come causa delle maggiori aspettative di vita e quindi dell'invecchiamento della popolazione.

Al momento non esiste una cura efficace per il morbo di Alzheimer, ma esistono terapie in grado di rallentare la progressione della malattia e di alleviare i sintomi. In particolare l'uso di farmaci colinesterasici, come il donepezil, la galantamina e la rivastigmina, sono in grado di migliorare marginalmente la memoria e le funzioni cognitive dei pazienti. Anche la memantina, un farmaco che agisce sui recettori NMDA del cervello, può aiutare a controllare i sintomi della malattia. Resta valido il supporto non farmacologico con fisioterapia, terapia occupazionale e logopedia.

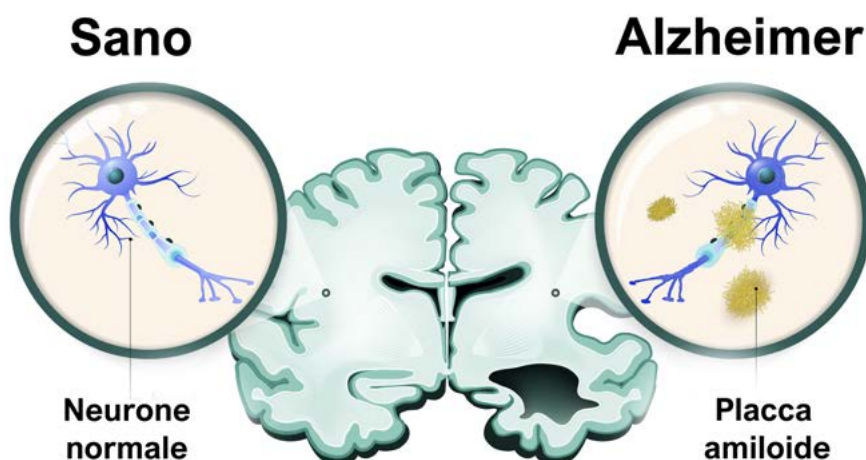


FIGURA 4: LA MALATTIA DI ALZHEIMER CARATTERIZZATA DALL'ANOMALO ACCUMULO DI PLACCHE E GROVIGLI NEUROFIBRILLARI  
SHUTTERSTOCK/DESIGNUA

## DEMENTIA FRONTOTEMPORALE

La demenza frontotemporale è una patologia neurodegenerativa rara che colpisce il cervello, in particolare i lobi frontali e temporali, deputati al controllo delle funzioni cognitive e comportamentali che quindi vengono progressivamente compromesse.

I sintomi d'esordio sono proprio il cambiamento del comportamento, seguito da una più o meno rapida perdita delle funzioni cognitive. Sono riscontrabili apatia, disinibizione, impulsività, iperfagia, perdita di iniziativa e interesse, cui segue la perdita della memoria, disorientamento spaziale, incapacità di eseguire attività quotidiane e compromissione del linguaggio.

Le cause della demenza frontotemporale, come per buona parte delle malattie neurodegenerative, non sono ancora del tutto note, ma anche in questo caso si parla di un concorso di elementi genetici e ambientali. A livello genetico sono coinvolte mutazioni sui geni C9orf72, MAPT e GRN (Boeve BF, et al., 2012), coinvolti nella produzione di proteine associate alla malattia. Tra i fattori ambientali, si ritiene che l'esposizione a sostanze tossiche e l'assunzione di droghe e alcol possano contribuire significativamente allo sviluppo della demenza frontotemporale. È possibile definirla una malattia rara, dal momento che si riscontra nel 2-3% delle persone con demenza, e tendenzialmente riguarda persone di età superiore ai 45 anni (normalmente riscontrata tra i 45 e i 65 anni d'età). In Italia si stima che ci siano circa 50.000 pazienti affetti da demenza frontotemporale.

Attualmente non esiste una cura, ma terapie in grado di rallentare più o meno efficacemente la progressione della malattia e di alleviare i sintomi, in particolare l'impiego di terapie che agiscono sul neurotrasmettitore serotonina (inibitori

selettivi della ricaptazione della serotonina), o l'impiego di litio e antidepressivi. Accanto alla terapia farmacologica trova ampio impiego la fisioterapia, la logopedia e la terapia occupazionale.

## MALATTIE DA PRIONI

Le malattie da prioni sono un gruppo di patologie neurodegenerative rare e con esito infausto che colpiscono gli esseri umani, ma anche altri mammiferi. La causa, come da denominazione, sono i prioni: forme alterate della proteina prionica, che si accumulano a livello cerebrale e causano la morte dei neuroni. Sono note anche come encefalopatie spongiformi trasmissibili (EST), che si distinguono per la loro lunga incubazione e per la loro capacità di infettare altri individui proprio per mezzo dei prioni, rendendo questo gruppo di malattie le uniche trasmissibili per contagio nel novero delle malattie neurodegenerative. Si manifestano con demenza, atassia, mioclonie e altri disturbi del movimento. All'analisi microscopica emerge una tipica degenerazione del tessuto cerebrale che si presenta con aree vuote simili a bolle che ricordano la consistenza di una spugna, da cui deriva la denominazione "spongiforme".

La proteina prionica (PrP) è normalmente presente in diversi organi e naturalmente nel cervello di tutti gli animali e degli esseri umani, e svolge una funzione importante nella trasmissione dei segnali tra le cellule nervose. Tuttavia quando la PrP assume una forma anomala (prioni), replica e si accumula nel cervello, determinando la morte dei neuroni. La causa della conversione della proteina normale in quella patologica non è ancora completamente nota, ma si ritiene che possa essere dovuta a mutazioni genetiche, infezioni o esposizione a tessuti animali contaminati.

Sono note decine di differenti mutazioni che possono portare a una specifica malattia da prioni, in genere con manifestazione clinica in età adulta (dopo i 50 anni). Pertanto è possibile distinguere le forme cosiddette sporadiche che, come detto in premessa, rappresentano una manifestazione spontanea e non correlabile a elementi di familiarità o, in questo caso, di contagio; famigliari, se l'insorgenza è imputabile ad anomalie genetiche di tipo trasmissibile (la trasmissione è autosomica dominante); acquisite, nel caso di trasmissione per tramite di altri animali o esseri umani contagiati (ad esempio a seguito di trapianto d'organo).

Le malattie da prioni sono molto rare, ma hanno una gravità elevata e un esito infausto, tra le principali encefalopatie spongiformi si annoverano la malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD), la variante della malattia di Creutzfeldt-Jakob (vCJD), l'insonnia fatale familiare (FFI), la malattia di Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS). L'incidenza è per fortuna molto bassa, nell'ordine di 1-2 soggetti annualmente colpiti ogni milione di persone.

Attualmente non esiste una cura per le malattie da prioni e i trattamenti disponibili si limitano a lenire i sintomi. La maggior parte dei pazienti con malattia di Creutzfeldt-Jakob sopravvive solo da sei a dodici mesi dopo la diagnosi, anche se alcune forme di CJD possono avere una sopravvivenza più lunga. Le terapie farmacologiche mirano a controllare i sintomi, come la depressione, l'ansia e il dolore.

## ATASSIA DI FRIEDREICH

L'atassia di Friedreich (AF) è una malattia genetica rara che colpisce il sistema nervoso centrale e periferico, causando una progressiva degenerazione dei neuroni. È causata da una mutazione nel gene FXN (frataxina) che si trova sul cromo-



soma 9: si tratta di una proteina che gioca un ruolo importante nel metabolismo del ferro all'interno delle cellule. La mutazione nel gene FXN causa una riduzione della quantità di frataxina (o fratassina) presente nelle cellule, e questo porta a un accumulo di ferro all'interno delle cellule nervose, con conseguente danno e morte cellulare.

La mutazione è di tipo autosomico recessivo, il che significa che un individuo deve ereditare due copie della mutazione (una dal padre e una dalla madre) per sviluppare la malattia.

La sua incidenza stimata è di 1 caso su 30.000-50.000 persone, è più comune nelle popolazioni di origine europea, ma può colpire individui di qualsiasi origine etnica e coinvolge indistintamente i due sessi.

I sintomi solitamente compaiono in modo precoce, già nell'adolescenza o nella giovane età adulta e includono atassia (difficoltà di coordinazione muscolare), perdita dell'equilibrio, debolezza muscolare, tremori, problemi di linguaggio e di deglutizione, disturbi della vista e dell'udito, insufficienza cardiaca. L'evoluzione nella gravità è ovviamente progressiva.

Come per le altre malattie neurodegenerative attualmente non esiste una cura per l'AF e il trattamento si concentra sulla gestione dei sintomi e sulla prevenzione delle complicanze. Gli interventi terapeutici possono includere la fisioterapia per aiutare i pazienti a gestire la debolezza muscolare e la difficoltà di coordinazione. Gli interventi chirurgici possono essere utilizzati per correggere la scoliosi, che è una complicanza comune. Alcuni farmaci possono essere utilizzati per aiutare a gestire i sintomi, ma non esiste ancora un farmaco in grado di rallentarne la progressione.

## ALTRE MALATTIE NEURODEGENERATIVE

L'elenco di altre malattie a carattere neurodegenerativo include l'atrofia muscolare spinale, la sclerosi multipla, la paralisi sopranucleare progressiva, l'adrenoleucodistrofia, l'atrofia multisistemica e numerose altre, ciascuna con caratteristiche proprie, ma con sintomatologia, decorso, prevalenza e intervento terapeutico non dissimili da quelle più dettagliatamente descritte.

## LA PREVENZIONE E IL TRATTAMENTO PER MEZZO DELLA VARIAZIONE DEGLI STILI DI VITA

Come sin qui più volte esposto, non è possibile agire totalmente in termini preventivi nei confronti delle cause che determinano la comparsa delle patologie neurodegenerative, tanto meno su quelle genetiche. Tuttavia, soprattutto quelle percentualmente più diffuse, come la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson, la sclerosi laterale amiotrofica, possono essere largamente influenzate da elementi legati agli stili di vita modificabili, sia in termini di esordio che in relazione alla severità della manifestazione e progressione, oltre che nel trattamento non farmacologico legato alla sintomatologia. Se per un verso quindi le malattie neurodegenerative a comparsa più precoce e con minore aspettativa di vita, sono meno influenzabili in termini preventivi, quelle più diffuse possono maggiormente beneficiare delle azioni precocemente intraprese. Nel dettaglio gli elementi sui quali agire sono: l'obesità, il diabete, l'ipertensione, il fumo di sigaretta, l'assunzione di alcol, la diversità microbica intestinale, il contrasto dello stress ossidativo. Tutti fattori relativamente ai quali l'attività fisica e una alimentazione bilanciata esercitano la massima influenza possibile.

## OBESITÀ E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

L'obesità è una condizione clinica caratterizzata da un eccesso di grasso corporeo, che può portare ad una serie di problemi di salute, tra cui malattie cardiovascolari, diabete, ipertensione, apnee notturne e alcuni tipi di cancro. Studi recenti correlano in modo significativo l'obesità con lo sviluppo di malattie neurodegenerative in particolare l'Alzheimer e il morbo di Parkinson (Abbott R D, et al., 2002). L'elemento ancora più grave è il fatto che l'obesità determini una serie di altre condizioni che a loro volta agiscono sui disturbi neurodegenerativi, quindi ha una azione diretta e indiretta, ad esempio con riferimento alla compromissione vascolare, l'assetto lipidico, l'incremento dello stress ossidativo e dello stato infiammatorio, la steatosi epatica non alcolica o NAFLD (peraltro la NAFLD è stata recentemente messa in relazione con ulteriori ripercussioni a livello cerebrale che coinvolgono microcircolo e ossigenazione [Hadjihambi A, et al., 2023]). La condizione di obesità è valutata per mezzo dell'BMI quando il valore restituito è superiore a 30 si parla di obesità di primo grado, quando è superiore a 35 si parla di obesità di secondo grado, quando è superiore a 40 si parla di obesità estrema o di terzo grado. Tuttavia nel caso specifico della correlazione obesità/malattie neurodegenerative, vi sono altri biomarcatori o altre valutazioni di tipo antropometrico (come il rapporto vita-fianchi, o la circonferenza addominale), che permettono di individuare una maggiore correlazione, anche nei soggetti con BMI che non rientra nella classificazione di obesità. Questo aspetto è chiarito dal ruolo altamente disfunzionale dell'adiposità addominale correlata, a prescindere dal rapporto peso/statura, anche agli eventi avversi di tipo cardiocircolatorio.

Numerosi studi pubblicati individuano nei soggetti obesi un aumentato rischio di sviluppare l'Alzheimer o altre forme di demenza per valori prossimi al 35% rispetto alle persone non obese. Perfino per la corea di Huntington si registra un aumento dei casi (Procaccini C, et al., 2022). I meccanismi coinvolti sono numerosi, tra questi lo stato infiammatorio di basso grado, ma anche il coinvolgimento di adipochine come la leptina (Flores-Cordero JA, et al., 2022), ma la condizione di obesità è in grado di interferire anche con la plasticità sinaptica e le dimensioni stesse del cervello (Tsai CL, et al., 2019). In ogni caso la riduzione della funzione cerebrale a causa della presenza di infiammazione cronica, che può danneggiare le cellule cerebrali, sembra la più accreditata, ma si fa strada anche l'azione negativa esercitata a livello mitocondriale, mediata da insulinoresistenza che consegue l'obesità, e che risulta marcatamente implicata nella patogenesi dell'Alzheimer. Le disfunzioni mitocondriali infatti aprono agevolmente la strada a processi degenerativi in virtù dell'elevata e costante richiesta energetica dei neuroni.

Inoltre iperinsulinemia, resistenza insulinica e l'eventuale diabete possono incrementare il danno vascolare e le conseguenze a livello neurodegenerativo. Al momento non è invece confermata l'ipotesi secondo cui l'obesità può influire direttamente sulla produzione di aggregati proteici a livello cerebrale, come la beta-amiloide (Morys F, et al., 2023), al netto però dei processi di seguito descritti in relazione al diabete.

## DIABETE E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Posto che il diabete possa ipotizzarsi scollegato dalla condizione di obesità (ritenuta a tutti gli effetti una forma di prediabete), anche questa condizione clinica aumenta il rischio di sviluppare malattie neurodegenerative, oltre che compromissioni cognitive.

Il diabete è da tempo associato al declino cognitivo, ma è evidente anche la correlazione con alcune malattie neurodegenerative e in particolare l'Alzheimer (Umegaki H, 2012), in considerazione dell'azione diretta che l'insulina può avere in relazione alla produzione di beta-amiloide e sulla fosforilazione della proteina tau.

Elemento caratterizzante il diabete è infatti l'iperglicemia; resta tuttavia necessario chiarire le differenze tra il diabete di tipo 1 e tipo 2. Il diabete di tipo 1 si sviluppa come malattia autoimmune che determina la distruzione delle beta-cellule pancreatiche, deputate alla produzione di insulina, esordisce in giovane o giovanissima età e si riscontra nel 5-10% di tutti i casi. Il diabete di tipo 2, al contrario, è secondario a insulinoresistenza e, pur presentando un alto grado di familiarità, è maggiormente correlabile agli stili di vita come la sedentarietà e il marcato sovrappeso, in genere ha esordio in età adulta. Le fluttuazioni glicemiche secondarie a diabete e insulinoresistenza, possono determinare danni macrovascolari e microvascolari alla base dei processi neurodegenerativi, ma elevati valori di glucosio ematico aumentano anche l'attività dei neuroni e favoriscono il deposito di beta-amiloide (Macauley SL, et al., 2015), evento che nei modelli murini appare esacerbato nell'invecchiamento (Macauley SL, et al., 2015). L'insulina inoltre è riconosciuta oggi come un fattore neurotrofico e neuromodulatore implicata nei processi di proliferazione e differenziazione neuronale (Cataldo V, et al., 2022), ma elevati livelli di insulina hanno ricadute

in termini di stress ossidativo; inoltre il legame dell'insulina ai suoi recettori determina una cascata di eventi che porta a iper-fosforilazione della proteina tau, considerata un fattore determinante della patogenesi dell'Alzheimer (Scherer T, 2021), aumento dei grovigli neuro-fibrillari e della beta-amiloide. Inoltre la down-regulation della via di segnalazione dell'insulina promuove la formazione di prodotti finali della glicazione avanzata e ROS che causano neurotossicità e danni cerebrali (Cataldo V, et al., 2022).

## IPERTENSIONE E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

L'ipertensione è una condizione che spesso si associa all'invecchiamento, pur potendo comparire anche in giovane età soprattutto in soggetti sedentari e in forte sovrappeso. È caratterizzata da una elevata pressione del sangue e costituisce un grave fattore di rischio su numerosi fronti, dall'infarto all'ictus e, nella fattispecie, anche per quanto concerne le malattie neurodegenerative.

Anzitutto occorre distinguere tra ipertensione sistolica, quando la variazione riguarda la cosiddetta pressione massima, e ipertensione diastolica, quando riguarda la cosiddetta pressione minima, esiste naturalmente l'ipertensione sisto-diastolica che coinvolge entrambe. Come già detto, il sovrappeso e l'obesità sono elementi altamente predisponenti all'ipertensione, seguiti da diabete, fumo, alcol, stress e sedentarietà, perlomeno nel novero degli elementi modificabili.

### ABSTRACT

Neurodegenerative diseases represent a heterogeneous group of pathologies of the central nervous system which have the degeneration and death of neurons as a common element. Following the onset and progression of the disease, it is possible to witness a series of signs and symptoms that essentially involve cognitive functions, mild to moderate decline, motor-type alterations, language and balance disorders, psycho-behavioral changes. Although not entirely preventable, and currently not curable, it is certainly possible to act on environmental risk factors.



Come l'obesità, anche l'ipertensione può essere classificata in virtù della sua gravità, secondo le linee guida 2018 ESC/ESH si parla di pressione ottimale se inferiore a 120/80 mmHg; normale entro 130/84 mmHg; normale alta entro 140/89 mmHg; ipertensione di primo grado entro 159/99 mmHg; ipertensione di secondo grado entro 179/109 mmHg; ipertensione di terzo grado per valori superiori a 179/109 mmHg.

L'ipertensione può promuovere la patologia neurodegenerativa alla base della malattia di Alzheimer, in questo caso l'evento è stato associato più all'atrofia e alla neurodegenerazione che alla beta-amiloide cerebrale (Vemuri P, et al., 2017), tra l'altro l'ipertensione arteriosa è stata anche correlata all'atrofia dell'ippocampo con associazione più forte tra gli ipertesi non trattati (Korf ES, et al., 2004).

Tuttavia non mancano del tutto evidenze che segnalano l'ipertensione come elemento promuovente l'accumulo di beta-amiloide e la fosforilazione della proteina tau (Shih YH, et al., 2018). Alla base di questo processo potrebbe esserci il fatto che la beta-amiloide viene in parte eliminata attraverso le vie vascolari, di conseguenza un danno indotto dall'ipertensione potrebbe compromettere lo smaltimento portando al suo accumulo.

Anche il processo neuroinfiammatorio è alla base dello sviluppo della malattia di Alzheimer in tale direzione: perlomeno gli studi su modelli murini, mostrano che l'ipertensione cronica determina una attivazione patologica delle cellule gliali (che hanno ruolo di sostegno) con conseguente infiammazione cerebrale mediata da TNF- $\alpha$  e interleuchina (IL)-1 $\beta$  (Bajwa E, et al., 2022).

Studi osservazionali, sebbene non abbiano ancora descritto le cause, hanno infine riscontrato un maggior numero di grovigli neurofibrillari, alla base della malattia di Alzheimer, in

soggetti con pressione sistolica media più elevata, mentre non vi sono al momento analoghi riscontri per la pressione diastolica.

## MICROBIOTA E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

Il microbiota intestinale è costituito da un vasto insieme di microrganismi, principalmente batteri, che colonizzano l'intestino umano.

Questi batteri sono essenziali per la salute, poiché svolgono numerose funzioni e tra queste il mantenimento dell'impermeabilità intestinale e l'immunomodulazione. Il microbiota intestinale è sempre più studiato e correlato all'insorgenza di un ampio spettro di patologie, dai DCA alle malattie autoimmuni e, naturalmente alle malattie neurodegenerative. Si tratta di un corredo batterico altamente diversificato la cui composizione varia in base all'età, al genere, all'alimentazione e allo stile di vita dell'individuo. Pertanto sia condizioni di sovrappeso che l'inattività fisica, oltre naturalmente a condizioni di monotonia alimentare o impiego di specifiche classi farmacologiche, interferiscono in modo marcato.

Numerosi studi evidenziano una connessione tra microbiota intestinale e la comparsa di malattie neurodegenerative, in particolare l'Alzheimer, il Parkinson e la sclerosi multipla. La condizione di disbiosi è fortemente chiamata in causa (Vamanu E, et al., 2021) e l'impiego di probiotici e prebiotici ha evidenziato un significativo miglioramento delle condizioni. Si è osservato che nei pazienti affetti da queste patologie, la composizione del microbiota è compromessa rispetto a quella dei soggetti sani, evidenziando in particolare una riduzione della diversità batterica generale con conseguente aumento dei patogeni (Rutsch A, et al., 2020).

Per quanto riguarda l'Alzheimer,

studi condotti su modelli animali hanno evidenziato che i batteri presenti nell'intestino sono in grado di influenzare l'infiammazione nel cervello e la formazione di placche di beta-amiloide (Marizzoni M, et al., 2020). Inoltre si è riscontrato che nei pazienti affetti da Alzheimer il microbiota intestinale è significativamente impoverito di alcuni specifici batteri come i *Bifidobacterium* e i *Lactobacillus*.

Nel caso del Parkinson, vi sono evidenze secondo cui la sua manifestazione potrebbe essere legata a disfunzioni da parte del sistema nervoso enterico, ovvero la rete di neuroni presente nell'intestino, direttamente influenzata da alterazioni del microbiota intestinale. Inoltre questi individui sono carenti di specie attive nella produzione di acidi grassi a catena corta (SCFA), che forma un film protettivo a salvaguardia della barriera intestinale, la cui permeabilità espone a condizioni infiammatorie che possono diventare sistemiche, coinvolgendo anche il cervello. Le medesime specie batteriche operano inoltre in termini di modulazione dello stato dell'umore, esponendo a depressione.

Anche nel caso della SLA, il microbiota sarebbe in grado di modulare la reazione autoimmune nei confronti della mielina, la sostanza che riveste i neuroni e la cui degenerazione è alla base della malattia. Nei casi di malattia in stato di remissione si osserva un microbiota molto più simile a soggetti sani con un aumento dei Clostridi che sono implicati nel sopprimere reazioni autoimmuni.

## STRESS OSSIDATIVO E MALATTIE NEURODEGENERATIVE

I radicali liberi rappresentano sostanze fortemente reattive, che inducono una condizione di stress cellulare capace di attivare i processi di adattamento, la cellula procede a stimolare gli antiossidanti enzimatici: superossido dismutasi, catalasi e glutazione per ossidasi per la rimozione delle specie reattive. È una risposta fondamentale perché i ROS (ossia atomi o molecole con un elettrone spaiato nell'orbitale esterno) sono capaci di portare le strutture cellulari incontro a processi degenerativi ad esempio a carico della membrana fosfolipidica, con la conseguente morte cellulare. La loro affinità per le sostanze lipidiche può anche portare

ad aterosclerosi per ossidazione del colesterolo, così come possono determinare danni del DNA circostanza che, se rilevata, induce la cellula a interrompere il proprio ciclo e avviarsi a morte programmata per non trasferire il danno alle cellule figlie. Nell'organismo vi è una continua azione di bilanciamento e quindi di equilibrio tra la produzione di radicali liberi e la loro eliminazione mediante differenti sistemi. Quando tale equilibrio è compromesso in favore della quota prodotta, si ha una condizione di stress ossidativo che, al di fuori di eventuali specifiche esigenze cellulari, induce gravi danni e favorisce la comparsa di stati patologici clinicamente importanti, agisce negativamente sui processi di invecchiamento, può avere influenza nella nascita di tumori e

gravi malattie degenerative e neurodegenerative come l'Alzheimer, il Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica (SLA).

Lo stress ossidativo può causare danni alle cellule del cervello in diversi modi. I radicali liberi possono: attaccare le membrane cellulari, alterando la loro struttura e compromettendo la loro funzione; danneggiare il DNA all'interno delle cellule causando mutazioni che possono portare alla morte cellulare o alla trasformazione cellulare; danneggiare le proteine all'interno delle cellule alterando la loro struttura e compromettendo la loro funzione. Ma si possono determinare anche variazioni nell'omeostasi del Calcio che determinano il rilascio di fattori che promuovono l'apoptosi (Potenza M A, et al., 2021).



1. Abbott R D, et al., Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2002;59:1051–1057.
2. Bajwa E, Klegeris A. Neuroinflammation as a mechanism linking hypertension with the increased risk of Alzheimer's disease. *Neural Regen Res* 2022;17(11):2342-2346
3. Blacher E, et al., Potential roles of gut microbiome and metabolites in modulating ALS in mice. *Nature* 572, 474–480 (2019).
4. Boeve B F, et al., Characterization of frontotemporal dementia and/or amyotrophic lateral sclerosis associated with the GGGGCC repeat expansion in C9orf72. *Brain*. 2012 Mar;135(Pt 3):765-83
5. Burberry A, et al., C9orf72 suppresses systemic and neural inflammation induced by gut bacteria. *Nature* 582, 89–94 (2020).
6. Cataldo V, et al, Meccanismi comuni tra diabete e declino cognitivo. *Il Diabete*, 34(4), 2022
7. Flores-Cordero J A, et al., Obesity as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease: The Role of Leptin. *Int J Mol Sci*. 2022 May 6;23(9):5202.
8. Gasmí A, et al: Neurotransmitters Regulation and Food Intake: The Role of Dietary Sources in Neurotransmission. *Molecules*. 2023; 28(1):210.
9. Hadjihambi A, et al., Partial MCT1 invalidation protects against diet-induced non-alcoholic fatty liver disease and the associated brain dysfunction. *Journal of Hepatology*, 2023; 78 (1): 180
10. Jia J, et al., A 19-Year-Old Adolescent with Probable Alzheimer's Disease. 1 Jan. 2023 : 915 – 922.
11. Kenneth M, Neurotrasmissione, msdmanuals.com (versione in italiano), 2022
12. Korf E S, et al., Midlife blood pressure and the risk of hippocampal atrophy: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2004; 44:29–34.
13. Macauley S L, et al., Hyperglycemia modulates extracellular amyloid- concentrations and neuronal activity in vivo. *J Clin Invest*. 2015 Jun;125(6):2463-7.
14. Marizzoni M, et al., Short-Chain Fatty Acids and Lipopolysaccharide as Mediators Between Gut Dysbiosis and Amyloid Pathology in Alzheimer's Disease, *Journal of Alzheimer's Disease*, 78(2), 683-697, 2020.
15. Morys F, et al., 'Obesity-Associated Neurodegeneration Pattern Mimics Alzheimer's Disease in an Observational Cohort Study'. 1 Jan. 2023 : 1059 – 1071.
16. Potenza M A, et al., Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path? *Antioxidants* 10: 1257, 2021.
17. Procaccini C., et al, Role of metabolism in neurodegenerative disorders. *Metabolism*. 2016;65:1376–1390.
18. Rutsch A, et al., The Gut-Brain Axis: How Microbiota and Host Inflammasome Influence Brain Physiology and Pathology. *Front Immunol*. 2020;11:604179.
19. Scherer T, et al., Brain insulin signalling in metabolic homeostasis and disease. *Nat Rev Endocrinol* 17(8): 468-83, 2021.
20. Shih Y H, et al., Hypertension accelerates Alzheimer's disease-related pathologies in pigs and 3xTg mice. *Front Aging Neurosci*. 2018; 10:73.
21. Tsai C L, et al., Differences in neurocognitive performance and metabolic and inflammatory indices in male adults with obesity as a function of regular exercise. *Exp. Physiol*. 2019;104:1650–1660
22. Umegaki H, Neurodegeneration in diabetes mellitus. *Adv Exp Med Biol*. 2012;724:258-65.
23. Vamanu E, et al., The Link between Obesity, Microbiota Dysbiosis, and Neurodegenerative Pathogenesis. *Diseases*. 2021;9:45.
24. Vemuri P, et al., vascular health, and Alzheimer disease biomarkers in an elderly sample. *Ann Neurol*. 2017; 82:706–718.

