



#### KEYWORDS

Diet; physical activity; mild cognitive impairment; dementia; Alzheimer disease.

## Nutrizione e attività fisica per l'efficienza cognitiva in età adulta

Il concetto stesso che l'invecchiamento sia una fase che in modo inevitabile porta con sé patologie che interessano anche l'ambito neurologico, è tutt'altro che scontato. Numerose sono le ricerche, gli studi clinici ed epidemiologici che confermano quanto lo stile di vita possa agire nel prevenire e mitigare le patologie neurodegenerative e il declino cognitivo. La memoria episodica, la memoria di lavoro, la rievocazione dei ricordi, sino a patologie tristemente note come l'Alzheimer, possono essere correlate, in

termini prognostici, all'equilibrio esistente tra alimentazione e attività fisica.

Addirittura per l'Alzheimer si parla di una riduzione sino al 50% del rischio di comparsa nei soggetti sportivi (Hamer M, et al., 2009; Ahlskog JE, et al., 2011). Ma gli stili di vita coinvolgono a 360 gradi le attività in cui le persone sono coinvolte, passando per il sonno e i livelli di stress -anche questi migliorabili attraverso l'attività motoria-, il fumo e il coinvolgimento in attività che tengano cognitivamente impegnati.

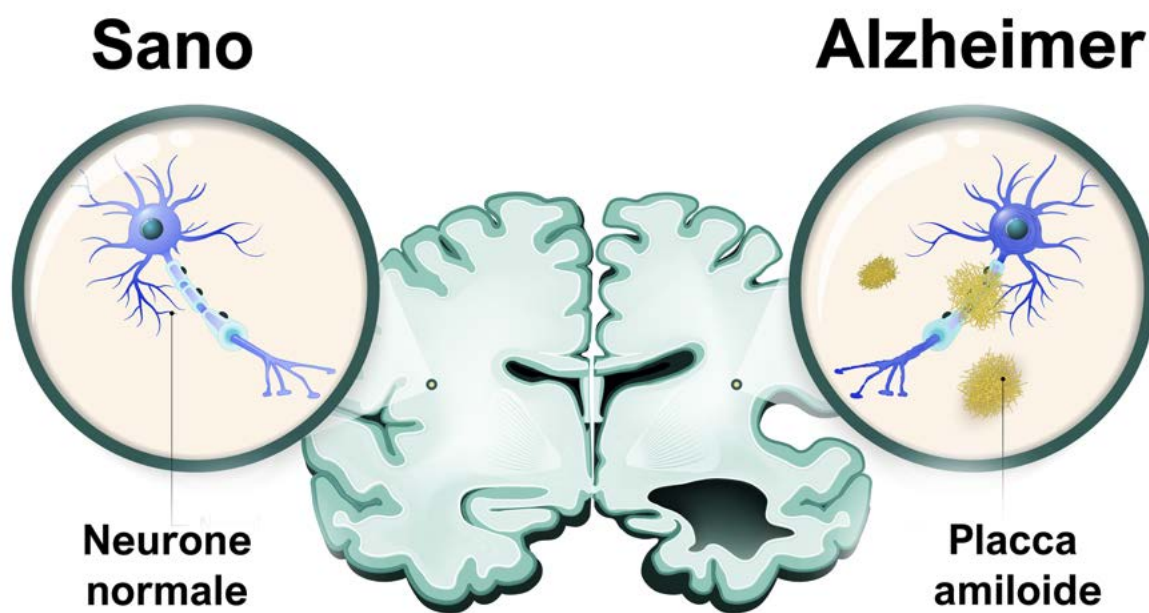
La **neuroplasticità** è infatti un processo che dura tutta la vita, se adeguatamente stimolato e supportato, si tratta di una capacità intrinseca del cervello che può andare incontro a modificazioni strutturali e funzionali in risposta a eventi fisiologici (e patologici), oltre che a stimoli ambientali come l'apprendimento. La plasticità cerebrale supera il concetto di epigenesi predeterminata, secondo la quale il cervello era considerato geneticamente predeterminato, immutabile e incapace di rispondere alle influenze ambientali. La neuroplasticità, sebbene a ritmi e con procedure differenti nel corso della vita, garantisce il permanere di un certo grado di dinamicità, che consente la riorganizzazione in risposta a esigenze e stimoli di tipo motorio, cognitivo e affettivo.



#### Dott. Pierluigi De Pascalis

Laureato Magistrale in Scienze Motorie, laureato Magistrale in Scienze della Nutrizione Umana, biologo nutrizionista, responsabile della formazione e divulgazione scientifica di NonSoloFitness. Professore a contratto presso l'Università degli Studi di Foggia.

[pierluigi@depascalis.net](mailto:pierluigi@depascalis.net) - [www.depascalis.net](http://www.depascalis.net)



**FIGURA 1: LA MALATTIA DI ALZHEIMER È CARATTERIZZATA DALL'ANOMALO ACCUMULO DI PLACCHE E GROVIGLI NEUROFIBRILLARI**  
 IMAGE CREDIT: SHUTTERSTOCK/DESIGNUA

Quando si parla del cervello che funziona al pari della struttura muscolare, non è quindi una semplificazione del processo, ma un parallelismo assolutamente pertinente. Come per il muscolo, le strutture cerebrali hanno bisogno di stimoli idonei, ma al contempo necessitano del corretto nutrimento, del giusto riposo, pur restando in qualche misura influenzabili e con risposte di entità differente nelle diverse età, e naturalmente con prerogative mediate da fattori genetici. Tutto questo è reso ancora più interessante se si considera la circolarità degli eventi, per effetto dei quali una buona performance motoria garantisce elevati gradi di autonomia e risorse cognitive che permangono elevate, al contempo elevate risorse cognitive favoriscono il desiderio di una vita attiva e della conservazione della socialità dell'individuo. Socialità che prevede anche impegni di natura motoria, che quindi a loro volta fanno ripartire il circolo virtuoso che l'attività fisica medesima ha innescato.

Sarà quindi utile e necessario analizzare i processi attraverso i quali il tutto può essere ottimizzato, indicando infine le linee guida per la corretta somministrazione di attività fisica e supporto nutrizionale.

**DECLINO COGNITIVO, UNA BREVE PARENTESI**

Ciascun organo del corpo umano, con l'avanzare dell'età, subisce una progressiva compromissione delle sue funzioni. A questo non si sottrae il cervello che, in maniera più o meno evidente, è interessato da un decadimento delle funzioni cognitive che riguardano la memoria, il problem solving, e più in generale tutte le funzioni della mente.

Il decadimento cognitivo ha differenti gradi di severità, dal decadimento cognitivo lieve che, pur caratterizzato dai segni dell'età non compromette la vita quotidiana, sino a circostanze più invalidanti che progressivamente sfociano nella confusione, smarrimento, difficoltà del linguaggio ecc.

Il decadimento cognitivo lieve può essere una delle prime tappe verso manifestazioni più gravi, come la demenza, o la malattia di Alzheimer ma può essere anche uno stadio transitorio e reversibile.

Il disturbo neurocognitivo, pur con manifestazioni analoghe, può avere cause molto differenti, ma permane sempre un danno cerebrale che in alcuni casi può essere acuto (come per l'ictus) o, più frequentemente essere il frutto di una progressione, talvolta resa evidente superata una certa soglia (anche dopo decenni dall'inizio del processo che la provoca).

Questo genere di declino cognitivo è quello più prettamente legato all'invecchiamento, che poi sfocia nella demenza senile. In una prima fase vi sono aree del cervello vicarie delle zone compromesse, e quindi la manifestazione può presentarsi più sfumata pur essendoci casi in cui progredisce rapidamente.

Le principali forme di disturbo neurocognitivo legate all'età (e ulteriormente citate in seguito) sono:

- disturbo neurocognitivo lieve;
- disturbo neurocognitivo legato alla malattia di Alzheimer;
- disturbo neurocognitivo vascolare;
- disturbo neurocognitivo legato alla malattia di Parkinson;
- demenza con corpi di Lewy.

Per ciascuna forma di declino cognitivo le cause sono multifattoriali e tra queste ovviamente l'età, gli stili di vita, la predisposizione genetica, problematiche metaboliche e vascolari. Al momento sembrano coinvolti circa l'8% degli over 65 e il 20% degli over 80, con numeri assoluti preoccupanti determinati anche dall'incremento dell'aspettativa di vita media.

Al momento non sembra esserci una terapia farmacologica in grado di arrestare o trattare tale processo, pertanto tutto si gioca in termini preventivi attraverso gli stili di vita di seguito indicati.

### DIETA E PROCESSI COGNITIVI

Prima ancora di analizzare le implicazioni concrete, uno dei regimi maggiormente studiati e con maggiore solidità relativamente alla prevenzione dei processi cognitivi è la dieta mediterranea. È sempre bene precisare due elementi: la dieta mediterranea non è quella che nell'accezione comune si basa su pane, pasta e pizza, ma un approccio ben più articolato che tiene conto della stagionalità dei prodotti, dell'area geografica di provenienza, che predilige prodotti integrali, legumi, olio d'oliva, pesce e moderato apporto di carni animali. Secondo e non trascurabile elemento, la dieta mediterranea implica un impegno muscolare considerevole, quindi una attività fisica da svolgere costantemente.

Le evidenze relativamente al ruolo protettivo della dieta mediterranea sono talmente numerose che una delle maggiori difficoltà nella stesura di questo articolo è stata quella di non essere ridondanti nella citazione dei lavori presenti, sia in termini di studi (Scarmeas

N, et al., 2006) che di revisioni sistematiche (Lourida I, et al., 2013), sia per quanto riguarda condizioni gravi come la malattia di Alzheimer che per quanto attiene il disturbo cognitivo lieve (Singh B, et al., 2014), e naturalmente per quanto concerne la progressione di quest'ultimo. Tuttavia il numero di citazioni di tale regime saranno prevalenti rispetto ad altri elementi, perlomeno per quanto attiene gli stili alimentari e non il singolo elemento o alimento.

La complessità di uno stile di vita infatti, al netto dell'importanza di alcuni elementi singolarmente individuabili (anche in termini di macro e micro nutrienti), è ben più determinante. Le evidenze scientifiche dimostrano che l'aderenza alla dieta mediterranea correla con un minore declino cognitivo, demenza e malattia di Alzheimer (van de Reste O, et al., 2015), e non solo ridotto rischio di Alzheimer ma anche minore conversione in Alzheimer nei pazienti con deterioramento cognitivo lieve (Scarmeas N, et al., 2009).

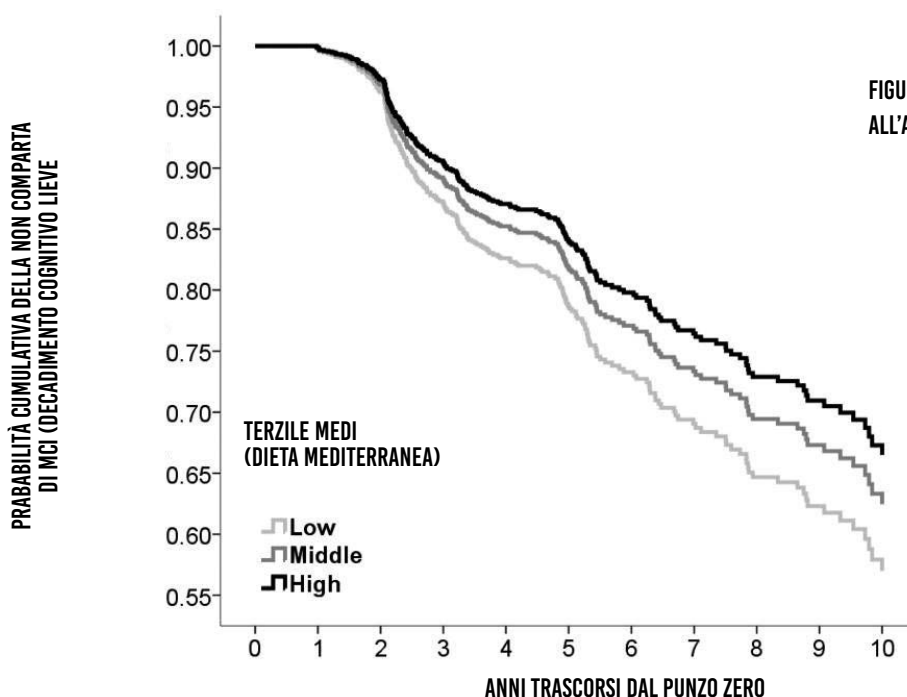
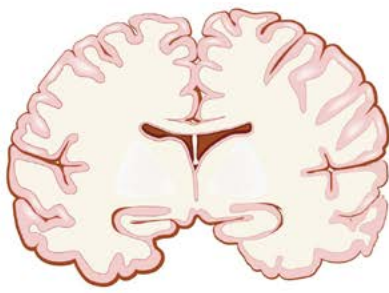
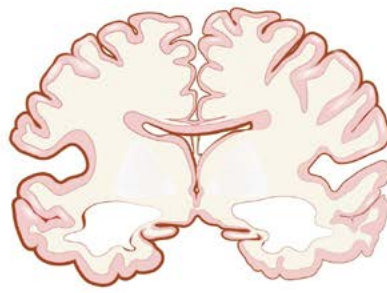


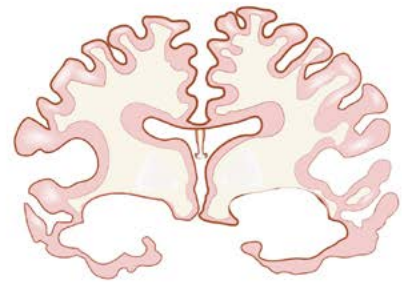
FIGURA 2: COMPARSA DI MCI IN RAPPORTO ALL'ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA



**Cervello sano**



**Disturbo cognitivo lieve**



**Alzheimer**

**FIGURA 3: DETERIORAMENTO STRUTTURALE DEL CERVELLO NELLE DIFFERENTI CONDIZIONI CLINICHE**

IMAGE CREDIT: SHUTTERSTOCK/DESIGNUA

Al contrario, al netto di ulteriori conseguenze derivanti dal sovrappeso, una dieta ricca di grassi e colesterolo porta a deterioramento cognitivo per alterata plasticità sinaptica e aumento dell'amiloidosi (Martins IJ, et al. 2006; Pasinetti GM, et al., 2008). La condizione di obesità è associata ad aumentato rischio di demenza soprattutto se presente a partire dalla mezza età (Xu WL, et al., 2011), mentre un lieve sovrappeso in età avanzata potrebbe essere un elemento protettivo. Al contrario una progressiva perdita di peso in età anziana potrebbe essere essa stessa un campanello d'allarme precoce per la demenza, secondario all'alterazione degli stili di vita che la patologia determina.

Molti di questi fenomeni possono essere contestualmente causa ed effetto. Se infatti è vero che un iniziale decadimento cognitivo porta a una condizione di dimagrimento sostenuta da una condizione di malnutrizione più o meno grave, e altrettanto vero che la malnutrizione (condizione certamente più diffusa in terza età, anche per implicazioni sociali, cognitive, ecc.) causa una carenza nutrizionale che può essere essa stessa motivo di compromissione funzionale.

Gli elementi che maggiormente sembrano incidere nel contrasto al declino cognitivo sono: vitamina C, vitamina E, flavonoidi, acidi grassi insaturi, pesce, vitamina B12, etanolo (per consumo da modesto a moderato), omega3, bassa assunzione generale di grassi (Scarmeas N, et al., 2009).

Questi fattori hanno naturalmente valenza all'interno di regimi alimentari composti più che come elementi presi singolarmente, come per altro in molteplici altre circostanze (e per differenti analisi) è stato dimostrato. Inoltre, come in seguito sarà ribadito, questi stessi prodotti presenti nella dieta mediterranea hanno un forte impatto sul benessere vascolare, ovvero sulla prevenzione del rischio, che rimane un elemento fortemente correlato col declino cognitivo e la malattia di Alzheimer.

Nell'immagine che segue sono chiaramente visibili le curve di sopravvivenza basate sull'analisi di Cox che confrontano l'incidenza cumulativa dell'MCI (decadimento cognitivo lieve) in soggetti cognitivamente normali alla prima valutazione, per ciascun terzile della dieta mediterranea (fonte: Scarmeas N, et al.,

2009), evidenziando la relazione protettiva che è via via maggiore rispetto al grado di aderenza al regime dietetico.

Emerge quindi un ruolo della dieta mediterranea in termini preventivi sia per il declino cognitivo, sia per la malattia di Alzheimer, sia per l'aggravarsi dell'eventuale disturbo cognitivo lieve.

A questo si aggiungono studi non meno importanti che riguardano l'evoluzione e la sopravvivenza dopo la diagnosi di Alzheimer, anche in questo caso gli studi confermano una associazione tra aderenza al regime e sopravvivenza del soggetto (Scarmeas N, et al., 2007).

Come verosimilmente intuibile, un simile approccio nutrizionale ha ricadute positive anche su soggetti anziani sani.

È stata evidenziata una maggiore performance relativa a memoria episodica, velocità di elaborazione del ragionamento, memoria di lavoro, attenzione, e altri domini cognitivi (Loughrey DG, et al., 2017), performance i cui correlati fisiologici sembrano connessi con il miglioramento vascolare, la riduzione dello stress ossidativo, una ridotta infiammazione cronica.

Studi di neuroimaging sui medesimi campioni hanno evidenziato un volume maggiore del cervello, materia grigia e sostanza bianca, in chi consumava maggiori quantità di pesce e minori quote di carne (Gu Y, et al., 2015) ma, a rendere più complessa la situazione, sembrerebbe che simili modifiche dipendano non solo dalle quantità in termini assoluti, ma anche dalla tipologia di prodotti introdotti (Wu L, et al., 2017), rendendo più complesso replicare i benefici al di fuori di una specifica area geografica.

**ANTIOSSIDANTI E OMEGA3**

Si ritiene che lo stress ossidativo e la compromissione vascolare possano essere un fattore significativo per la comparsa della demenza, per questo una alimentazione ricca di antiossidanti può avere funzioni protettive. Studi controllati hanno fatto emergere come una dieta mediterranea ben integrata con olio d'oliva o noci fosse associata a una migliore funzione cognitiva (Valls-Pedret C, et al., 2015). Non di meno i flavonoidi naturalmente presenti in frutta, verdura, the verde, frutti di bosco (e in particolare i mirtilli e fragole), sono supportati positivamente da numerosi studi, dai quali emerge

un rallentamento dell'invecchiamento cognitivo sino a 2 anni e mezzo (Devore EE, et al., 2012). Nell'immagine che segue sono indicate le fonti alimentari e la percentuale di ciascuna di queste nell'apportare sei sottoclassi di flavonoidi (antocianidine, flavonoli, flavoni, flavanoni, flavan-3-oli e flavonoidi polimerici), nello studio segnalato. L'introduzione di lignani contenuti in alcuni vegetali (e in particolare nella segale, carote, broccoli, cavoli, fragole e frutti di bosco), è linearmente associata a un minor declino della funzione cognitiva globale, della memoria e della velocità di elaborazione (Devore EE, et al., 2012).

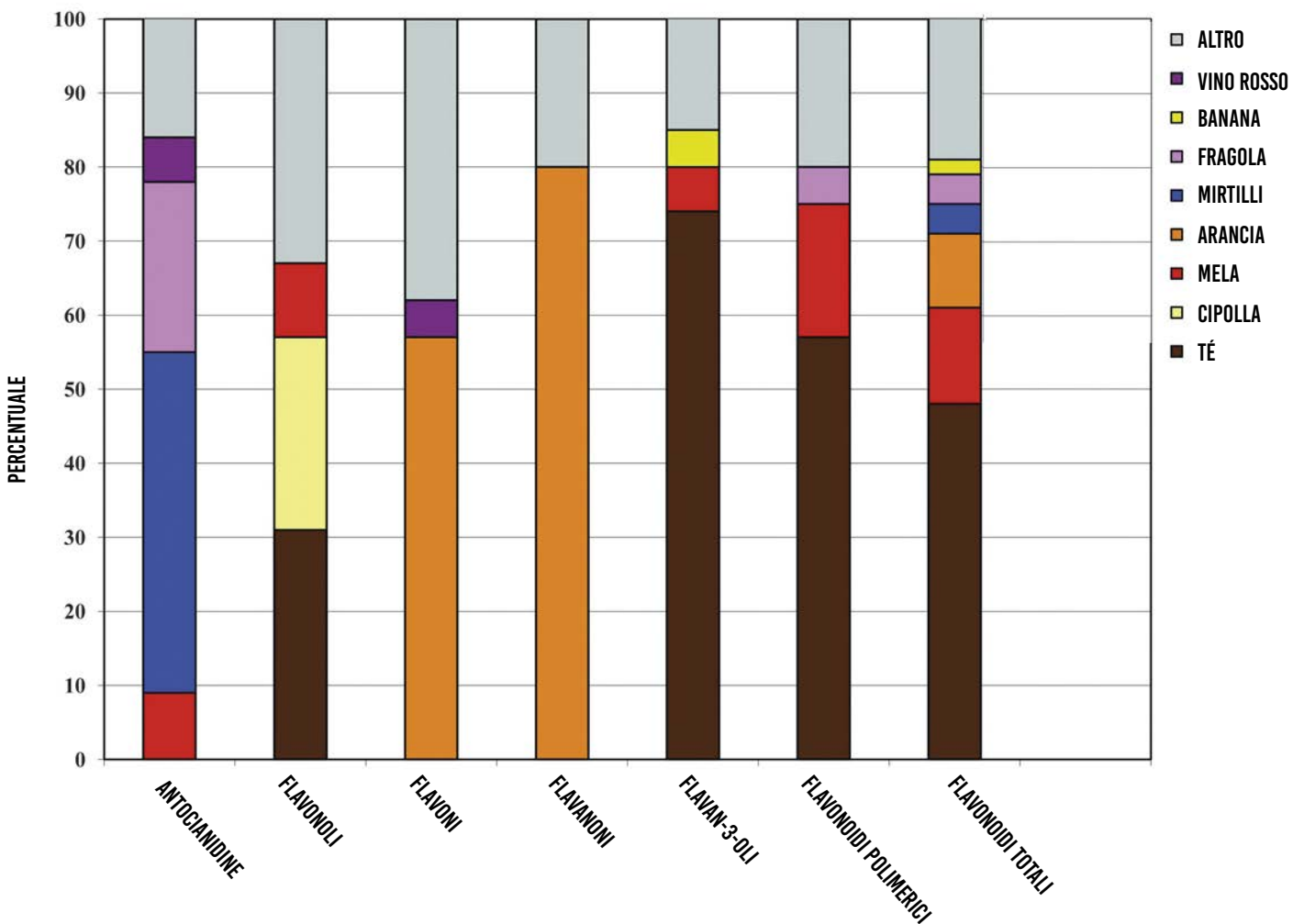


FIGURA 4: ALIMENTI IMPIEGATI NELLO STUDIO (FONTE: BUCHMAN, 2012)

L'azione sinergica delle catechine presenti nel té verde presenta una azione multidirezionale nei confronti del declino cognitivo e della demenza (anche associata a malattia di Alzheimer) (Kakutani S, et al., 2019); in questo caso le bevande hanno spesso un ruolo anche pratico che bypassa la percezione di una dieta radicalmente mutata, e per questo possono essere più facilmente integrate. Non di meno l'attività esercitata è soprattutto di tipo preventivo. Le catechine, oltre che l'azione antiossidante diretta, possono chelare gli ioni metallici bivalenti, hanno azione antiinfiammatoria cerebrale, inibiscono

l'aggregazione di proteina beta-amiloide, possiedono azione antitrombotica. Pur essendo un elemento molto controverso, il vino rosso è tra i prodotti indicati come fonte di flavonoidi in alcuni degli studi citati, merita quindi ulteriori dettagli. Al netto di altre implicazioni la maggior parte degli studi in esame segnala un rallentamento delle malattie neurodegenerative legate all'età nel caso di moderata assunzione (Arntzen KA, et al., 2010; Caruana M, et al. 2016), al contrario una introduzione maggiore determina processi opposti. Non è tuttavia ancora chiaro se tali benefici siano imputabili

ai polifenoli, come resveratrolo, quercetina e catechine in esso contenuti, o all'azione diretta dell'alcool (e alla sua specifica concentrazione nel vino rosso). Gli omega3 hanno una serie di ruoli chiave in termini preventivi, legati anche ad altre ripercussioni tipiche di una alimentazione che ne sia ricca: effetti cardioprotettivi, anti-iperlipidemia, anti-trombotici, antinfiammatori, anti-ipertensivi e anti-aritmici. Non è un caso che da studi già citati emerga il ruolo determinante del pesce, alimento che ne è naturalmente ricco. Gli omega3 pertanto, sono riconosciuti come elementi utili per un invecchia-

## RIEPILOGO DEGLI EFFETTI POSITIVI A LIVELLO COGNITIVO (CONFERMATI DA 9 STUDI SU 12)

<b>Incidenza di demenza ↓</b>
<b>Punteggi di memoria di riconoscimento verbale immediato e ritardato ↑</b>
<b>Punteggio PAL ↑ (Apprendimento associato)</b>
<b>Memoria a breve termine e di lavoro ↑</b>
<b>Memoria verbale immediata ↑</b>
<b>Capacità di richiamo ritardato ↑</b>
<b>Modifica di 12 mesi nella memoria ↑</b>
<b>Punteggi di scioltezza verbale ↑</b>
<b>Punteggi di memoria ↑</b>
<b>Tasso di apprendimento ↑</b>
<b>MMSE ↑ (Mini-Mental State Examination)</b>
<b>Valutazione della sensibilità olfattiva ↑</b>
<b>Scioltezza verbale semantica ↑</b>
<b>Punteggio MNA ↑ (Mini Nutritional Assessment)</b>
<b>Punteggi GDS ↑ (Geriatric Depression Scale)</b>
<b>Salute mentale ↑</b>
<b>Scioltezza verbale ↑</b>
<b>Test della memoria di lavoro ↑</b>
<b>Richiamo verbale immediato e ritardato ↑</b>
<b>Tempo per replicare una figura complessa ↓</b>
<b>Capacità di apprendimento ↑</b>
<b>Sintomatologia depressiva ↓</b>

TABELLA 1: RIEPILOGO EFFETTI A LIVELLO COGNITIVO (MOD. DA MOLFINO A, ET AL., 2014)

mento più sano in linea generale (Riediger NG, et al., 2009), ma con ripercussioni evidenti e riconosciute anche sulla sfera cognitiva. La classe degli acidi grassi essenziali omega3 include ALA (acido linolenico), DHA (acido docosaesaenoico) e EPA (acido eicosapentaenoico).

L'organismo può agire enzimaticamente per ricavare EPA e DHA partendo da ALA, sebbene già dopo i 30 anni l'efficienza di tale processo inizia a ridursi suggerendo l'introduzione di fonti dirette anche di EPA e DHA. Altro aspetto da tenere in considerazione è il rapporto tra omega3 e omega6 introdotti, il rapporto ottimale è compreso tra 4:1 e 10:1 in favore degli omega6, rapporto che le comuni diete spesso portano anche a 15:1 a causa dell'impiego di olii vegetali o pesce d'allevamento. Fatte queste precisazioni, si segnala come il DHA (sia proveniente dall'alimentazione che derivante dalla conversione epatica a partire da ALA) è direttamente neuroprotettivo contribuendo alla normale funzione cerebrale. Livelli plasmatici di EPA più elevati, coincidono con una riduzione dei casi di demenza, incrementata invece da un aumento del rapporto omega6/omega3 (Samieri C, et al., 2008). Una integrazione di DHA per 24 settimane è stata in grado di migliorare la memoria in anziani sani ma con declino cognitivo. Altri studi, su campioni e dosaggi differenti, hanno confermato il miglioramento della memoria a breve termine, della memoria di lavoro, la capacità di richiamo ritardato ecc. L'integrazione di EPA e DHA per 6 mesi in soggetti con lieve compromissione cognitiva ha mostrato un miglioramento generale della salute mentale (Sinn N, et al., 2012).

Nella tabella che segue (Molfino A, et al., 2014) si riporta l'elenco degli effetti positivi a livello cognitivo che emergono dopo introduzione di omega3.

La revisione della letteratura scientifica suggerisce in modo pressoché concorde il ruolo degli omega3 nel ridurre il rischio di declino cognitivo negli anziani.

Tuttavia non è trascurabile un altro elemento nutrizionale relativo al consumo settimanale di pesce al forno o alla griglia, che è risultato positivamente associato ai volumi di materia grigia nell'ippocampo, nel precuneo, nel cingolato posteriore e nella corteccia orbitale frontale indipendentemente dal contenuto di acidi grassi omega3. Sottolineando ancora una volta che, per quanto ogni singolo elemento qui osservato abbia una rilevanza statisticamente misurata e misurabile, una confluenza di fattori influenza la salute del cervello, e le strategie di prevenzione devono iniziare decenni prima (Raji CA, et al., 2014).

#### VITAMINA D

Numerose sono le vitamine implicate nei processi di prevenzione del decadimento cognitivo, come il citato complesso vitaminico B. Una trattazione specifica merita invece la vitamina D, in particolare perché si tratta di una vitamina la cui carenza nella popolazione è estremamente diffusa, e le cui ricadute riguardano un numero enorme di frangenti, dal metabolismo osseo al sistema immunitario. Inoltre, al contrario di quanto accade per molte altre vitamine, non sempre la comune dieta e/o l'esposizione al sole, sono sufficienti per raggiungere i livelli minimi necessari. Anche sul fronte della ricerca legata ai processi cognitivi la vitamina D ha e ha

avuto un ruolo significativo, una interessante metaanalisi fa emergere infatti una associazione tra livelli di vitamina D e incidenza dei casi di demenza o malattia di Alzheimer (Shen L, et al., 2015). Tuttavia associazione non è in alcun modo sinonimo di causa, e gli studi a riguardo sono ancora contrastanti. In ogni caso la vitamina D ha un ruolo funzionale di regolazione dei neurotrasmettitori e delle neurotrofine, oltre ad avere implicazioni antinfiammatorie, sembra prevenire l'accumulo di beta-amiloide, svolge infine molteplici funzioni in tutto il sistema nervoso centrale. Tuttavia, in considerazione della forte associazione tra bassi livelli di vitamina D e disfunzioni esecutive, come velocità di elaborazione ridotta, e pur essendo prematuro fare affermazioni incontrovertibili sulla diretta azione preventiva, è da ritenersi importante nella fase adulta della vita una maggiore osservazione dei livelli ematici, valutando l'eventuale supplementazione in caso di carenza.

#### PROTEINE

L'apporto proteico negli anziani dovrebbe spesso essere rivisto. C'è l'errata tendenza ad una quota giornaliera inadeguatamente bassa, elemento che espone a problematiche ossee e metaboliche anche secondarie alla sarcopenia (aggravata dalla sedentarietà). Pertanto è necessario sottolineare anzitutto che sarebbe opportuno non scendere al di sotto di 1,1 g per kg di peso corporeo secondo quanto suggerito dall'European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, valutando anche apporti più marcati in caso di evidente stato carenziale o attività fisica, circostanze per le quali è possibile giungere sino a 1,5 g per kg di peso (Morais JA, et al., 2006).



L'apporto proteico deve prediligere per una buona metà proteine di buono/elevato valore biologico. Dai dati in letteratura emerge come una maggiore presenza di carne, uova e legumi possa contribuire al mantenimento di una buona funzione cognitiva nei soggetti di età pari o superiore ai 60 anni, mentre si raccomanda moderazione nell'impiego di proteine assunte per tramite di latte e suoi derivati (Li Y, et al., 2020).

### **ATTIVITÀ FISICA E PROCESSI COGNITIVI**

L'attività fisica ha effetti protettivi diretti e indiretti sul rischio di demenza e, tra l'altro, migliora la perfusione cerebrale e aumenta la neurogenesi. A livello indiretto, come sarà oltremodo ribadito, riduce significativamente i disordini metabolici e le patologie cardiovascolari che favoriscono il declino cognitivo. Numerosi sono gli studi epidemiologici che associano in modalità dose-risposta la prevenzione della demenza e del deficit cognitivo (Buchman AS, et al., 2012).

### **ATTIVITÀ FISICA E INTERAZIONI CON LA PLASTICITÀ NEURONALE E LA SFERA COGNITIVA<sup>1</sup>**

L'attività fisica non è solo una delle funzioni più importanti tra quelle che il controllo nervoso, e i muscoli come organi effettori, consentono di fare, ma è anche un processo che ha ricadute dirette e marcate sulla funzionalità cerebrale. Tra le più significative quelle correlate col trofismo dell'ippocampo, responsabile della memoria a lungo termine, della memoria dichiarativa, e dell'elaborazione spaziale delle informazioni.

L'attività fisica stimola in modo diretto la neurogenesi, la funzionalità ippocampale e regola l'umore. Il tutto è mediato da una

serie di eventi e in particolare un aumento della vascolarizzazione e il rilascio di fattori di crescita che vanno dall'**oressina-A** al **BDNF (brain derived neurotrophic factor)** il fattore di crescita neurotrofico (Chieffi S, et al., 2017).

Lo stimolo motorio, come del resto stimoli provenienti da ambienti arricchiti, e quindi che sollecitano elementi legati all'apprendimento, alla sfera cognitiva e affettiva, stimolano la neurogenesi dell'ippocampo che può determinare anche il raddoppio delle unità cellulari e consente di misurare un incremento dell'attività colinergica. Su modelli murini si assiste perfino a maggiore neurogenesi dopo l'induzione di lesioni specifiche.

Il processo di neurogenesi è promosso dalla migrazione di cellule multipotenti dal giro dentato, che porta alla nascita di neuroni e cellule gliali. L'insieme di adattamenti che ne consegue, oltre a migliorare le performance cognitive, è in grado di agire direttamente nel contrastare il declino cognitivo, con risultati apprezzabili già dopo 3 mesi di lavoro su soggetti sedentari.

Gli effetti riguardano anche giovani dai 21 ai 45 anni, sui quali si assiste al miglioramento della memoria verbale e del riconoscimento spaziale, ma è naturalmente sugli anziani che il beneficio è maggiore. L'efficienza attentiva e il controllo del processo esecutivo sono direttamente coinvolti e, sotto gli effetti del BDNF, migliora la plasticità sinaptica e l'apprendimento in generale.

Come già detto i fattori di crescita coinvolti sono numerosi dall'IGF-1 al VEGF, ma naturalmente questo determina anche adattamenti a livello di trascrizione genica, quindi si può parlare a pieno titolo di intervento epigenetico dell'at-

tività fisica sul sistema nervoso centrale (Karnib N, et al., 2019). Se si tiene conto di ulteriori elementi come la fisiologica riduzione della memoria in generale, e della memoria a lungo termine nello specifico, della compromissione dell'attenzione e della velocità di elaborazione che insorgono in età anziana, e se si considera la rimozione del rischio neurotossico derivante dallo stress, l'attività fisica può essere considerata a tutti gli effetti come un intervento terapeutico, sia in termini preventivi che di trattamento.

Lo stress infatti è una risposta aspecifica determinata da diversi tipi di stimoli, che possono essere fisici, ma anche psichici, cognitivi, emotivi ecc. In presenza di una condizione di stress cronico la quota di cortisolo circolante aumenta e, al netto di altre gravi conseguenze organiche, questa determina un incremento nell'ingresso di ioni  $Ca^{2+}$  con effetto neurotossico sull'ippocampo e sulla sua funzionalità.

L'attività fisica invece agisce direttamente nel ridurre le condizioni di stress, anche per mezzo del lattato prodotto con lavori di media/alta intensità. Il lattato è in grado di superare la barriera ematoencefalica, raggiungere l'ippocampo, stimolando il rilascio di dopamina e BDNF, con ricadute sia sull'umore che sul trofismo (Carrard A, et al., 2021).

Un minore volume dell'ippocampo correla infatti con stati depressivi, promossi da bassi livelli di oressina. In pazienti con istinti suicidari è stata individuata una bassa presenza di oressina e BDNF indotta da uno stato di sostanziale immobilità, innescando un circolo vizioso che determina l'incremento dei rischi.

<sup>1</sup> TRATTO DA: DE PASCALIS, P., FITNESS E NEUROSCIENZE: IL MIGLIORAMENTO DELLA PERFORMANCE COGNITIVA ATTRAVERSO L'ATTIVITÀ FISICA. "SCIENZA E MOVIMENTO", NUM. 26, LUG-SET 2021

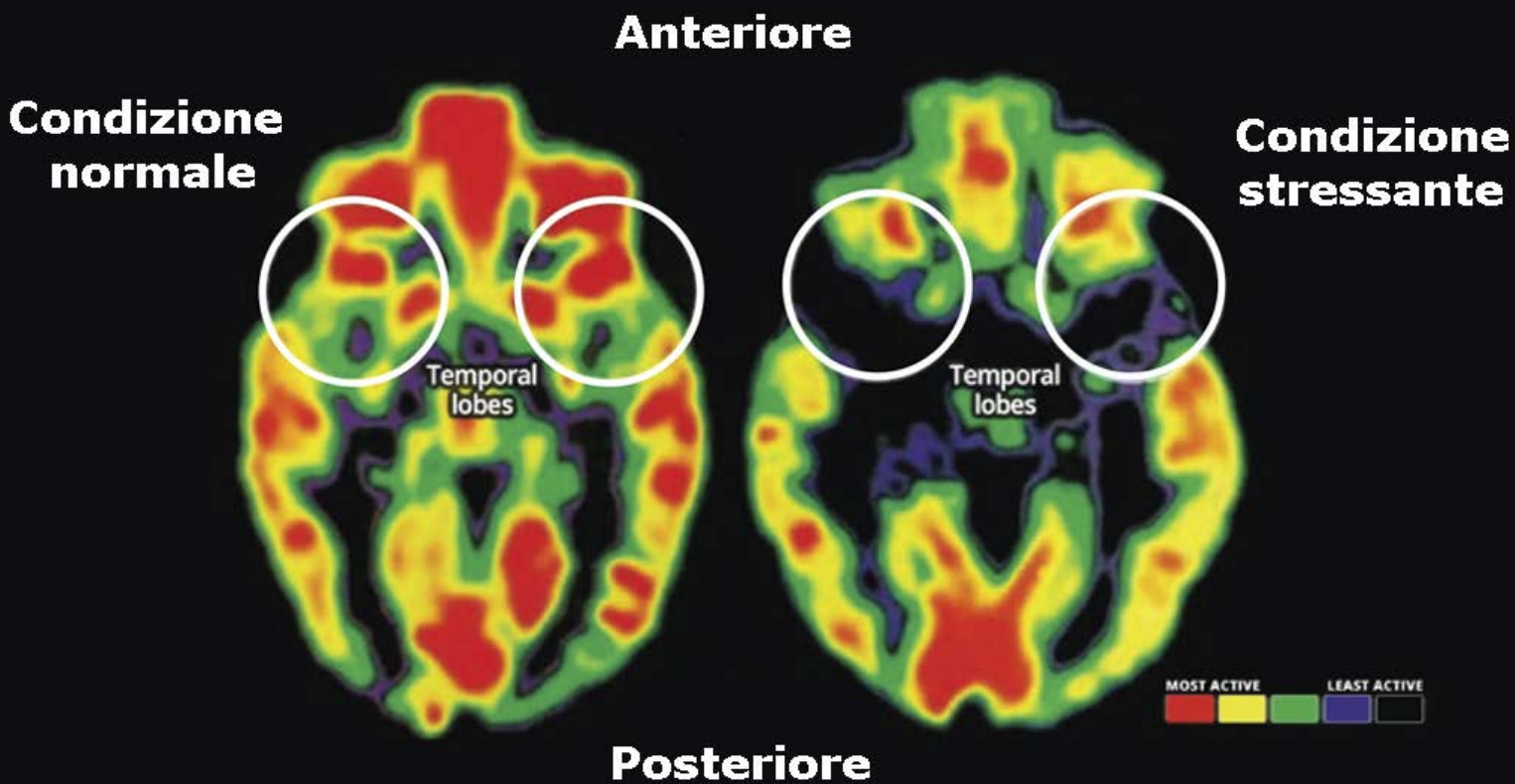


FIGURA 5: EFFETTO NEUROTOSSICO DELLO STRESS SUL CERVELLO

#### ABSTRACT

The relationships between physical activity, nutrition and cognitive efficiency have long been known. Brain aging is highly influenced by inflammatory and neurodegenerative processes favored by a sedentary lifestyle and an unsuitable diet. It is important to intervene in advance of the age of onset, appropriate lifestyles will produce good results.

Alti livelli di lattato si suppone possano stimolare la sinaptogenesi ed è per questo che l'attività fisica migliore è verosimilmente quella aerobica alternata a quella ad alta intensità.

Diversi studi hanno dimostrato come allenamenti HIIT svolti dopo l'esposizione ad uno stimolo ne migliorano l'apprendimento, perfino dopo una singola sessione (Roig, et al., 2012), migliorando abilità motorie, memoria dichiarativa, memoria spaziale. La memoria dichiarativa (o esplicita) riguarda le informazioni consapevolmente evocabili per tramite di stimoli verbali e non verbali. Soggetti sottoposti a sessioni di HIIT a distanza di 4 ore da una sessione di apprendimento, dimostravano a livello della memoria dichiarativa una performance maggiore (Dongen, et al., 2016).

Quindi l'attività fisica opera con uno stimolo al rilascio di noradrenalina che migliora l'attenzione, la percezione e la motivazione; di BDNF che protegge e ripara i neuroni e ne stimola la genesi; di dopamina che migliora motivazione, concentrazione e apprendimento; di endorfine e serotonina che possono contrastare le condizioni di dolore e di stress prevenendone la neurotossicità. Sebbene l'ippocampo è quello maggiormente coinvolto, anche la corteccia frontale e temporale sono tra quelle che traggono enormi benefici dall'attività fisica in termini di mi-

glioramento neurocognitivo. All'azione diretta si somma l'azione indiretta. Analizzando infatti gli elementi che operano in termini preventivi sul decadimento cognitivo se ne possono annoverare di 4 diversi tipi: quelli con solide evidenze scientifiche, quelli con moderate evidenze, quelli con basse evidenze e quelli con evidenze incerte.

Tra quelli con solide evidenze scientifiche rientrano l'ipertensione, il fumo e il diabete, e certamente l'attività fisica può intervenire perlomeno sull'ipertensione e sul



diabete in termini di prevenzione e ridimensionamento della gravità. Tra i fattori con moderata evidenza scientifica rientrano la dieta mediterranea e gli stimoli cognitivi. Tra quelli con un numero di evidenze non ancora sufficienti ci sono i disturbi del sonno, e le dislipidemie (e anche su questi fronti l'attività fisica può esercitare dei vantaggi), infine gli aspetti sociali non hanno ancora evidenze chiare, ma in ogni caso rientrano tra gli eventi che l'attività fisica certamente aiuta a promuovere (Edwards G A, et al., 2019). In ultimo, l'attività fisica talvolta è purtroppo compromessa dall'uso di anabolizzanti, i cui effetti avversi sulle strutture cardiache, epatiche ecc, sono noti. Anche a livello cerebrale la ricerca associa un uso di steroidi all'incremento dei processi di invecchiamento (Bjørnebekk A, 2021) vanificando di fatto i benefici precedentemente elencati.

### **ETEROGENEITÀ DELLO STIMOLO MOTORIO**

A livello motorio, ciascuna tipologia di attività sembra avere effetti benefici specifici, vale per attività non organizzate (connesse al semplice restare attivi), come per quelle organizzate, che siano di tipo ludico-motorio, che prevedano un prevalente stimolo aerobico o una predominante attività contro resistenza. Per altro ciascuna di queste ha ulteriori ricadute che, come accennato, possono essere vascolari o relative al contrasto della sarcopenia, e quindi ulteriormente coinvolte in ambito preventivo.

L'attività fisica sembra in grado di prevenire in modo dose-risposta il rischio di demenza, sebbene non siano ancora del tutto chiare le quantità ottimali di lavoro da svolgere a tale scopo (Hamer M, et al., 2009). Vantaggi analoghi

riguardano il decadimento cognitivo lieve, sia in ottica preventiva che come trattamento, facendo emergere miglioramenti cognitivi considerevoli dopo 6-12 mesi in soggetti già affetti (Ahlskog JE, et al., 2011), attenuando la perdita di volume della materia grigia, un maggiore volume dell'ippocampo (come per altro già citato). Alla risonanza magnetica funzionale emerge perfino una migliore connettività delle reti cognitive cerebrali. I risultati più significativi sembrano esserci con attività continue che tengano impegnati per almeno 20-30 minuti senza pause significative. Sebbene gli studi relativi ad allenamenti con sovraccarichi e alla diretta correlazione con il contrasto al declino cognitivo siano meno numerosi e robusti, non occorre dimenticare i processi indirettamente mediati da questo approccio allenante, suggerendo come gold standard una presenza di stimoli allenanti eterogenei.

Anche in relazione a eventi infastiti post-diagnosi di Alzheimer, l'esercizio fisico ha dimostrato una drastica riduzione della mortalità (Scarmeas N, et al., 2011).

Tornando alle evidenze sulle ripercussioni cognitive, uno studio randomizzato su soggetti con problemi di memoria nell'adulto, ha fatto misurare evidenti miglioramenti dopo soli 6 mesi di attività fisica ad intensità moderata, rispetto alla condizione di sedentarietà (Lautenschlager NT, et al., 2008). Dato ancor più interessante è il permanere dei risultati per 12-18 mesi. Per quanto attiene i lavori con sovraccarichi, pur in presenza di un numero di studi numericamente inferiore, appare convincente quello che emerge dalla letteratura disponibile, secondo cui l'allenamento della forza può essere correlato ad un aumento della neurogenesi, neu-

roplasticità e, di conseguenza, contrastare gli effetti dell'invecchiamento sul cervello (Portugal EM, et al., 2015).

### **ALTRE CAUSE SCATENANTI O PREVENTIVE DEL DECLINO COGNITIVO**

È opportuno aprire una breve parentesi relativamente ad altri fattori che possono favorire o prevenire il declino cognitivo, sebbene si tratti di elementi a loro volta prevenibili per tramite di alimentazione e attività fisica, che quindi restano i cardini su cui agire. In relazione alla demenza è già stato chiarito che si fa riferimento a un processo di progressivo declino cognitivo che determina la perdita della capacità di compiere le azioni di tutti i giorni a causa della perdita delle funzioni cerebrali. Ci sono differenti tipi di demenza: quella causata dalla malattia di Alzheimer, la demenza vascolare, la demenza a corpi di Lewy, la demenza legata al morbo di Parkinson, e altre forme correlate a patologie e condizioni fisiologiche non prettamente tipiche della fase adulta e anziana della vita (per questo non affrontate in questa sede). La demenza è una condizione che riguarda un numero di persone stimato pari a oltre 24 milioni, e destinata a raddoppiare ogni 20 anni (Ferri CP, et al., 2005).

Le problematiche cardiache rappresentano una causa diretta e scatenante di successive ricadute a livello cognitivo, ad esempio a causa della riduzione del flusso ematico cerebrale che ne deriva, che possono sfociare anche nella demenza. Vi sono numerose associazioni positive tra cardiopatia ischemica e deterioramento cognitivo (Halling A, et al., 2006) così come la degenerazione nervosa miocardica e la demenza a corpi di Lewy (Watanabe M, et

al., 2011). La stessa aterosclerosi, come noto, è coinvolta sia nella patologia cardiovascolare che cerebrale. Le patologie coronariche, e quelle relative alla coagulazione, hanno una chiara influenza sulla riduzione del volume dell'ippocampo e la comparsa di compromissione cognitiva attraverso una molteplicità di processi. Anche l'infarto del miocardio, sia direttamente che indirettamente (condividendo elementi come l'ipercolesterolemia), determina ricadute a livello cerebrale, al punto che nelle donne con infarto si può stimare un rischio di demenza 5 volte superiore alla norma (Aronson MK, et al., 1990). Praticamente ciascun problema cardiaco ha ricadute a livello cognitivo, dalla fibrillazione all'insufficienza cardiaca, passando per le altre problematiche sin qui elencate. A questo si somma, è da ribadire, la presenza di fattori di rischio che lo sono contemporaneamente sui due fronti, a prescindere dall'aver innescato una precedente problematica cardiovascolare. Si tratta dell'ipertensione (significativi incrementi del declino cognitivo per PAS > 160 mmHg; Mielke MM, et al., 2011; diabete (raddoppio dei casi di demenza nei soggetti affetti; Ott A, et al., 1999; ipercolesterolemia; fumo (responsabile del declino cognitivo e della riduzione della materia grigia nella corteccia prefrontale, del talamo e di altre aree; de Toledo Ferraz Alves TC, et al., 2010, inoltre il tabacco contiene molte neurotossine responsabili direttamente di danni neuronali; Treweek JB, et al., 2009; obesità (forte incremento del rischio di demenza dei soggetti con BMI > 30 (Fitzpatrick AL, et al., 2009). Tutti questi fattori sono correlati con lo stile di vita, e in particolare con una alimentazione equilibrata e una regolare attività fisica.

Nella tabella che segue (de Bruijn RF, et al., 2014) è possibile apprezzare una visione schematica riassuntiva dei fattori vascolari implicati nella malattia di Alzheimer.

Tra i fattori di rischio riportati in tabella si ritiene doveroso soffermarsi brevemente sull'omocisteina, probabilmente tra quelli ancora meno noti nella popolazione. L'omocisteina è un aminoacido presente in piccole quantità, i cui livelli sono rilevabili con un semplice prelievo ematico. Le vitamine del gruppo B (in particolare B6, B9, B12) mediano la trasformazione dell'omocisteina in altri prodotti. Una carenza vitaminica invece determina un accumulo di omocisteina che aumenta il rischio di problemi cardiovascolari. Ancora una volta i livelli di omocisteina dipendono quindi da una corretta alimentazione, ma anche da idonei livelli di attività fisica, così come da fumo, alcool, e caffè (salvo naturalmente la presenza di patologie sottostanti).

I livelli di omocisteina inoltre potrebbero avere influenza diretta sulla proteina TAU (contribuisce alla funzione neuronale) e sull'accumulo della proteina beta amiloide, entrambi elementi prodromici alla comparsa della malattia di Alzheimer. Pertanto elevati livelli di omocisteina hanno effetti sia indiretti che diretti per quanto riguarda la compromissione cognitiva (Seshadri S, et al. 2002).

Anche il diabete mellito di tipo 2 presenta una correlazione diretta per la malattia di Alzheimer, e in generale determina una maggiore incidenza per tutti i tipi di demenza e declino delle funzioni cognitive, in particolare quelle legate alla memoria, all'attenzione e alle funzioni esecutive (Barbagallo M, et al. 2014). Tra le cause fisiopatologiche sulle quali vi è una maggiore convergenza

degli studi è da segnalare il ruolo dell'insulina e l'insulinoresistenza. Del resto sia condizioni di iperglicemia che ipoglicemia ricorrenti, possono determinare compromissione delle funzioni cognitive. In uno studio longitudinale della durata di 9 anni è emerso un rischio aumentato del 65% per i soggetti diabetici di andare incontro ad Alzheimer rispetto ai non diabetici (Arvanitakis Z, et al., 2004), naturalmente maggiore è la durata del diabete, ovvero quanto prima si sviluppa, maggiori sono le probabilità di una ripercussione sulla comparsa di una forma di demenza o del disturbo cognitivo lieve, o una più rapida progressione di quest'ultimo verso la condizione di demenza.

Come detto, a livello fisiopatologico si ritiene che l'insulina sia una delle cause, in particolare poiché una grande presenza (dovuta a insulino-resistenza e conseguente risposta organica), provoca una down-regolazione dei recettori cerebrali e un accumulo di proteina beta-amiloide, che normalmente sarebbe degradata da un corredo enzimatico che però è lo stesso implicato nella degradazione dell'insulina, nei confronti della quale è maggiormente selettivo.

Anche nel caso del diabete, e prima ancora dell'insulino-resistenza, l'attività fisica svolge un ruolo determinante migliorando la presenza dei recettori sulle strutture muscolari, favorendo sia la sensibilità all'insulina che, conseguentemente, la modulazione dei livelli di glucosio. È evidente che tale processo è ulteriormente ottimizzato da una alimentazione bilanciata, basata soprattutto su fonti glucidiche complesse e/o combinazioni alimentari in grado di ridurre il carico glicemico del singolo pasto.



In ultimo, ma non per importanza, all'interno del più ampio quadro connesso ai processi preventivi, sebbene non direttamente collegato ad alimentazione e attività fisica, ma più propriamente agli stili di vita, è da citare perlomeno l'importanza del sonno a onor del vero sempre più studiato anche per implicazioni legate alla performance motoria e alla composizione corporea. I disturbi del sonno, e quindi una cronica privazione, purtroppo presente in una gran parte di soggetti anziani, compromette l'efficienza cognitiva e può, per tramite di differenti processi, innescare meccanismi che pos-

sono condurre in ultimo anche alla demenza per ridotta neurogenesi a livello dell'ippocampo. Se tuttavia si considera il ruolo dell'attività motoria nel favorire il riposo notturno, o nel coadiuvare (assieme all'alimentazione) quei disturbi del sonno legati a problematiche come l'obesità e il sovrappeso, ecco che i due parametri sin qui esaminati divengono il fulcro e la leva per tramite dei quali eliminare anche l'ostacolo del mancato riposo notturno.



## CONCLUSIONI

Le evidenti conclusioni di quanto sin qui esposto non possono che condurre ad affermare che, per quanto attiene la salvaguardia delle funzioni cognitive, e quindi la prevenzione del declino dalla condizione lieve alla condizione di demenza per tutte le cause, la giusta combinazione di esercizio fisico e sana alimentazione determinano la migliore strategia preventiva (Liu T, et al., 2021), tanto più efficace quanto prima posta in essere. Con buoni riscontri anche quando impiegata in termini di trattamento precoce nelle persone affette.

### DI QUESTO ARTICOLO È DISPONIBILE UNA VIDEOLEZIONE

AL LINK [WWW.DEPASCALIS.NET/VIDEO/DECLINO-COGNITIVO](http://WWW.DEPASCALIS.NET/VIDEO/DECLINO-COGNITIVO) (ACCESSIBILE ANCHE INQUADRANDO IL QR CODE)

Malattia cardiovascolare	Marcatori preclinici di malattie cardiovascolari	Fattori di rischio cardiovascolare accertati	Fattori di rischio emergenti
Ictus	Spessore intimo mediale	Pressione sanguigna, ipertensione e rigidità arteriosa	Infiammazione
Fibrillazione atriale	Placche carotidee	Metabolismo del glucosio e diabete mellito	Malattia renale cronica
Malattia coronarica	Calcificazione aterosclerotica	Ipercolesterolemia	Funzione tiroidea
Arresto cardiaco	Lacune e lesioni della sostanza bianca	Fumo	
	Microsanguinamenti cerebrali	Obesità	
	Microinfarti cerebrali	Non aderenza alla dieta mediterranea e bassi livelli di attività fisica	
	Alterazioni vascolari retiniche	Omocisteina	
	Integrità microstrutturale e connettività		

TABELLA 2 - FATTORI VASCOLARI IMPLICATI NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER (DE BRUIJN RF, 2014)

## BIBLIOGRAFIA

1. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc.* 2011 Sep;86(9):876-84.
2. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clin Proc.* 2011 Sep;86(9):876-84.
3. Arntzen K.A., Schirmer H., Wilsgaard T., Mathiesen E.B. Moderate wine consumption is associated with better cognitive test results: A 7 year follow up of 5033 subjects in the Tromso Study. *Acta Neurol. Scand.* 2010;122:23-29
4. Aronson MK, Ooi WL, Morgenstern H, et al. Women, myocardial infarction, and dementia in the very old. *Neurology.* 1990;40:1102-1106
5. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol.* 2004;61:661-666.
6. Barbagallo M, Dominguez LJ. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J Diabetes.* 2014 Dec 15;5(6):889-93.
7. Bjørnebekk A., et al., Long-term Anabolic-Androgenic Steroid Use Is Associated With Deviant Brain Aging; *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging.* 2021 May;6(5):579-589
8. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology.* 2012;78:1323-1329
9. Carrard A., et al., Role of adult hippocampal neurogenesis in the antidepressant actions of lactate. *Molecular Psychiatry.* 2021 May 14:1-3.
10. Caruana M., Cauchi R., Vassallo N. Putative Role of Red Wine Polyphenols against Brain Pathology in Alzheimer's and Parkinson's Disease. *Front. Nutr.* 2016;3:31. doi: 10.3389/fnut.2016.00031
11. Chieffi S., et al., Exercise Influence on Hippocampal Function: Possible Involvement of Orexin-A, *Front Physiol.* 2017; 8: 85
12. de Bruijn RF, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2014 Nov 11;12:130. doi: 10.1186/s12916-014-0130-5. PMID: 25385322; PMCID: PMC4226863.
13. de Toledo Ferraz Alves TC, Ferreira LK, Busatto GF. Vascular diseases and old age mental disorders: an update of neuroimaging findings. *Curr Opin Psychiatry.* 2010;23(6):491-497
14. Devore EE, Kang JH, Breteler MM, Grodstein F. Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Ann Neurol.* 2012 Jul;72(1):135-43.
15. Dongen, et al., Physical Exercise Performed Four Hours after Learning Improves Memory Retention and Increases Hippocampal Pattern Similarity during Retrieval; 2016 Jul 11;26(13):1722-1727.
16. Edwards G. A., et al., Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease, *Front Aging Neurosci.* 2019 Jun 24;11:146.
17. Ferri CP, Prince M, Brayne C, et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet.* 2005;366:2112-2117
18. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol.* 2009;66:336-342.
19. Gu Y, Brickman AM, Stern Y, Habeck CG, Razlighi QR, Luchsinger JA, Manly JJ, Schupf N, Mayeux R, Scarmeas N. Mediterranean diet and brain structure in a multiethnic elderly cohort. *Neurology* 2015;85:1744-51.
20. Halling A, Berglund J. Association of diagnosis of ischaemic heart disease, diabetes mellitus and heart failure with cognitive function in the elderly population. *Eur J Gen Pract.* 2006;12:11
21. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med.* 2009 Jan;39(1):3-11
22. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med.* 2009 Jan;39(1):3-11.
23. Kakutani S, Watanabe H, Murayama N. Green Tea Intake and Risks for Dementia, Alzheimer's Disease, Mild Cognitive Impairment, and Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Nutrients.* 2019 May 24;11(5):1165
24. Karnib N., et al. Lactate is an antidepressant that mediates resilience to stress by modulating the hippocampal levels and activity of histone deacetylases. *Neuropsychopharmacology.* 2019 May;44(6):1152-1162.
25. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA.* 2008;300:1027-1037
26. Li Y, Li S, Wang W, Zhang D. Association between Dietary Protein Intake and Cognitive Function in Adults Aged 60 Years and Older. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(2):223-229.
27. Liu T, Li N, Hou Z, Liu L, Gao L, Wang L, Tan J. Nutrition and exercise interventions could ameliorate age-related cognitive decline: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aging Clin Exp Res.* 2021 Jul;33(7):1799-1809
28. Loughrey DG, Lavecchia S, Brennan S, Lawlor BA, Kelly ME. The Impact of the Mediterranean Diet on the Cognitive Functioning of Healthy Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* 2017 Jul 14;8(4):571-586.
29. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, Llewellyn DJ. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology.* 2013 Jul;24(4):479-89
30. Martins LJ, Hone E, Foster JK, et al. Apolipoprotein E, cholesterol metabolism, diabetes, and the convergence of risk factors for Alzheimer's disease and cardiovascular disease. *Mol Psychiatry.* 2006;11(8):721-736
31. Mielke MM, Leoutsakos J-M, Tschanz JT. Interaction between vascular factors and the APOE 4 allele in predicting rate of progression in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011;26(1):127-134

32. Molfino A, Gioia G, Rossi Fanelli F, Muscaritoli M. The role for dietary omega-3 fatty acids supplementation in older adults. *Nutrients*. 2014 Oct 3;6(10):4058-73
33. Morais JA, Chevalier S, Gougeon R. Protein turnover and requirements in the healthy and frail elderly. *J Nutr Health Aging*. 2006 Jul-Aug;10(4):272-83
34. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53(9):1937-1942
35. Pasinetti GM, Eberstein JA. Metabolic syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2008;106:1503-1514.
36. Portugal EM, Vasconcelos PG, Souza R, Lattari E, Monteiro-Junior RS, Machado S, Deslandes AC. Aging process, cognitive decline and Alzheimer's disease: can strength training modulate these responses? *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2015;14(9):1209-13
37. Raji CA, Erickson KI, Lopez OL, Kuller LH, Gach HM, Thompson PM, Riverol M, Becker JT. Regular fish consumption and age-related brain gray matter loss. *Am J Prev Med*. 2014 Oct;47(4):444-51.
38. Riediger N.D., Othman R.A., Suh M., Moghadasian M.H. A systemic review of the roles of n-3 fatty acids in health and disease. *J. Am. Diet. Assoc.* 2009;109:668-679
39. Roig, et al., A single bout of exercise improves motor memory; *PLoS One*. 2012;7(9):e44594
40. Samieri C., Féart C., Letenneur L., Dartigues J.F., Pérès K., Auriacombe S., Peuchant E., Delcourt C., Barberger-Gateau P. Low plasma eicosapentaenoic acid and depressive symptomatology are independent predictors of dementia risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008;88:714-721.
41. Scarmeas N, Luchsinger JA, Brickman AM, et al. Physical activity and Alzheimer disease course. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2011;19(5):471-481
42. Scarmeas N, Luchsinger JA, Mayeux R, Stern Y. Mediterranean diet and Alzheimer disease mortality. *Neurology*. 2007 Sep 11;69(11):1084-93.
43. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2006 Jun;59(6):912-21
44. Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2009;66:216-225
45. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, Wilson PW, Wolf PA. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2002;346:476-483.
46. Shen L, Ji HF. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutr J*. 2015 Aug 1;14:76
47. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, Roberts RO. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;39(2):271-82.
48. Sinn N., Milte C.M., Street S.J., Buckley J.D., Coates A.M., Petkov J., Howe P.R. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: A 6-month randomised controlled trial. *Br. J. Nutr.* 2012;107:1682-169
49. Treweek JB, Dickerson TJ, Janda KD. Drugs of abuse that mediate advanced glycation end product formation: a chemical link to disease pathology. *Acc Chem Res*. 2009;42:659-669
50. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, Corella D, de la Torre R, Martínez-González MÁ, Martínez-Lapiscina EH, Fitó M, Pérez-Heras A, Salas-Salvadó J, Estruch R, Ros E. Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med*. 2015 Jul;175(7):1094-1103
51. van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Adv Nutr*. 2015 Mar 13;6(2):154-68.
52. Watanabe M, Takeda T, Nakamagoe K, Tamaoka A. Sequential imaging analysis using MIBG scintigraphy revealed progressive degeneration of cardiac sympathetic nerve in Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2011;18(7):1010-1013
53. Wu L, Sun D. Adherence to Mediterranean diet and risk of developing cognitive disorders: an updated systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Sci Rep* 2017;7:41317.
54. Xu WL, Atti AR, Gatz M, Pedersen NL, Johansson B, Fratiglioni L. Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: a population-based twin study. *Neurology*. 2011;76:1568-1574.

