



#### KEYWORDS

Body composition, water retention, muscle hypertrophy, high performance, overtraining.

# Trattamento preventivo della malattia di Alzheimer in soggetti con polimorfismo del gene Apoe- $\epsilon$ 4

## INTRODUZIONE

La malattia di Alzheimer (AD) è la più comune forma di demenza. Essa è una patologia neurodegenerativa progressiva che causa una graduale e irreversibile perdita delle capacità cognitive. Tra i sintomi più comuni si annoverano deficit della memoria, problemi di linguaggio, cambiamenti di personalità, mancanza d'iniziativa, confusione, disorientamento e perdita delle capacità di ragionamento e giudizio.

La malattia può essere ad esordio tardivo (dopo i 65 anni) e ad esordio precoce (prima dei 65 anni). Il primo caso è quello più frequente e comprende il 95% delle diagnosi, mentre il secondo, che corrisponde solo al 5% delle diagnosi, è quello dove ha maggiore incisività la componente ereditaria,

attraverso una trasmissione di tipo autosomico dominante.

Dal punto di vista neuropatologico la malattia di AD è caratterizzata dalla presenza, a livello cerebrale, di placche di  $\beta$ -amiloide e grovigli neurofibrillari intracellulari di proteine Tau iperfosforilate e aggregate.

Le cause dell'AD non sono ancora molto chiare, ma molti studi le hanno rinvenute in fattori genetici, familiari, ambientali (esposizione a metalli come ferro, alluminio, mercurio, a pesticidi, a solventi o a campi elettromagnetici) e allo stile di vita (presenza di diabete, obesità, ipertensione, dislipidemia, scarsa attività fisica, dieta), oltre che ovviamente nell'età.

Per quanto attiene l'aspetto genetico, il principale fattore di rischio per l'AD ad insorgenza tardiva (soggetti maggiori di 65 anni) è il polimorfismo del gene APOE- $\epsilon$ 4. Il gene APOE codifica per la proteina apolipoproteina E, importante nel trasporto e nel metabolismo dei lipidi (Mahley RW, 1988). Esso presenta tre principali alleli:  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 e  $\epsilon$ 4. I portatori di APOE- $\epsilon$ 4 hanno

un rischio maggiore di sviluppare la malattia anche in età precoce (Corder EH, et al., 1993), inoltre i soggetti omozigoti per l'allele  $\epsilon$ 4 presentano un odds ratio (OR) 5 volte maggiore, per lo sviluppo di AD, rispetto agli eterozigoti (Farrer LA, et al., 1997). Anche gli studi di imaging confermano quanto detto in precedenza, al che i portatori di APOE- $\epsilon$ 4 hanno nel cervello alti livelli di  $\beta$ -amiloide e bassi livelli di CSF Ap42 rispetto ai non portatori, risultati che sono associati alla patologia di Alzheimer (Sunderland T, et al., 2004). Detto questo, sarebbe importante capire se i portatori siano "condannati" a manifestare l'AD o se potranno mettere in atto delle strategie preventive per ridurre le probabilità o, per chi l'avesse già manifestata, la sintomatologia e il progredire della stessa. Recenti studi hanno accertato che fino a un terzo dei casi di demenza può essere prevenibile attraverso la modifica dei fattori di rischio, come: cambiamenti nella dieta, nel livello di attività fisica, nella gestione di comorbidità tipo diabete, ipertensione e iperlipidemia (Livingston G, et al., 2017).



**Dott. Simone Emanuele Carciotto**

Dottore in scienze biologiche e giurisprudenza, studente magistrale in biologia sperimentale e applicata.

simone.carciotto@gmail.com



Per quanto riguarda l'attività fisica, 16 studi hanno dimostrato come essa riduca del 45% il rischio di sviluppare AD (Hamer M e Chida Y, 2009). L'attività aerobica è stata associata a una maggiore prestazione cognitiva per i portatori di APOE- $\epsilon$ 4 rispetto ai non portatori (Etnier JL, et al., 2007). Due ricerche, inoltre, hanno provato come i portatori di APOE- $\epsilon$ 4 meno attivi fisicamente avevano livelli più alti di A $\beta$  cerebrale e livelli più bassi di A $\beta$ 42 nel liquido cerebrospinale rispetto ai non portatori sedentari e che gli individui fisicamente più attivi avevano livelli simili di A $\beta$  cerebrale indipendentemente dallo stato di portatore di APOE- $\epsilon$ 4 (Head D, et al., 2012) (Brown BM, et al., 2012). Da quanto si evince, l'attività fisica sembra avere effetti più pronunciati nei portatori di APOE- $\epsilon$ 4 rispetto ai non portatori e sembra prevenire l'accumulo di A $\beta$  cerebrale che si verifica nei portatori ancora prima della manifestazione dei sintomi clinici di AD. Un rischio maggiore di AD, nei soggetti portatori, l'abbiamo inoltre con l'uso del tabacco, dimostrando nel complesso come questa pratica possa avere un coinvolgimento importante nello sviluppo di AD e nel deterioramento cognitivo. (Durazzo TC, et al., 2016).

Anche basse concentrazioni di Vitamina D sono state associate a un maggiore rischio di deterioramento cognitivo: uno studio ha accertato come gli  $\epsilon$ 4 omozigoti con alte concentrazioni di Vitamina D avessero un funzionamento cognitivo più elevato rispetto a quelli che avevano livelli bassi (Etgen T, et al., 2012) (Maddock J, et al., 2014). Correlate a un maggiore rischio di sviluppare AD, infine, sono anche l'iperlipidemia e la cattiva gestione del diabete di tipo 2 (Kivipelto M, et al., 2001) (de Nazareth AM, 2017). Noi, però, ci soffermeremo e daremo importanza all'utilizzo dell'alimentazione nella prevenzione dell'AD nei soggetti portatori di APOE- $\epsilon$ 4 e, in particolare, sul ruolo della dieta chetogenica. Lo studio che analizzeremo riguarderà una donna di 71 anni (eterozigote per APOE- $\epsilon$ 4, con una storia familiare di AD e che presenta un'AD lieve ac-

compagnata da sindrome metabolica, MetS), la quale è stata sottoposta a un trattamento di 10 settimane con dieta chetogenica coadiuvata da esercizi fisici e cognitivi. Alla fine del trattamento la signora mostrerà un miglioramento di tutti i parametri che erano stati analizzati all'inizio dello stesso, dimostrando come l'applicazione di una determinata alimentazione correlata a uno corretto stile di vita, comprendente esercizi fisici e mentali, possano fornire un barlume di speranza nella prevenzione e nella riduzione della sintomatologia di AD.

## APOE- $\epsilon$ 4 E ALZHEIMER

L'APOE fa parte di una classe di proteine prodotte dagli astrociti che aiutano a trasportare il colesterolo ai neuroni. L'APOE agisce come principale vettore di colesterolo/lipidi nel cervello e sappiamo come il colesterolo abbia il compito di migliorare la guaina mielinica dei neuroni permettendo il passaggio dei segnali in modo più rapido ed efficiente (Zerba Kim E, 1996).

Come abbiamo detto in precedenza, APOE presenta tre varianti:  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 e  $\epsilon$ 4. L'allele APOE- $\epsilon$ 4, impedendo il trasporto del colesterolo in maniera efficiente, causa accumulo di placca amiloide portando ad una cattiva trasmissione del segnale da parte dei neuroni (Mahley RW, et al., 2000). Si ritiene, inoltre, che l'insulino-resistenza sia la causa di questo problema, poiché l'insulina compete con l'amiloide per l'enzima di degradazione dell'insulina (IDE). Con l'aumento dei livelli di glucosio e insulina, e con una minore degradazione dell'amiloide, il cervello sperimenta una insulino-resistenza (Farris W, et al., 2003).

Gli astrociti hanno il compito di mantenere l'omeostasi del glucosio nel cervello, assorbendolo attraverso la barriera ematoencefalica (tramite il recettore GLUT1) e sintetizzandolo nelle sue forme di deposito (glicogeno e lattato). Seppur il cervello non sia un organo dipendente dall'insulina, le vie di segnalazione dell'insulina e di rilevamento dei nutrienti vengono attivate dall'ipotalamo. Questo

comporta che la ridotta espressione di insulina, mediata dai recettori GLUT4, attenua la cascata di segnalazione dei nutrienti. Una insufficiente messa a disposizione di nutrienti ai neuroni causa delle difficoltà a svolgere quei comportamenti neurologici che richiedono un quantitativo elevato di energia, come possono essere le funzioni cognitive (Cai W, et al., 2018). Detto questo, possiamo notare come l'insulino-resistenza associata al polimorfismo per L'APOE- $\epsilon$ 4 siano fattori di rischio per patologie come MetS, diabete di tipo II, accumulo di placche aterosclerotiche, infarto, ictus e deterioramento cognitivo (Roberts CK, et al., 2013). L'essere portatori di APOE- $\epsilon$ 4, però, non predice il declino cognitivo, ma ne aumenta le probabilità. Alla luce di quanto esposto, ci si chiede se possano esistere delle aree di intervento che consentano di modulare queste probabilità. Molti studi le hanno rilevate nell'alimentazione e negli esercizi fisici e cognitivi. Lo studio che andremo ad analizzare riguarderà proprio queste aree di intervento. Più precisamente vedremo degli ottimi risultati ottenuti grazie all'utilizzo di una dieta chetogenica capace di regolare, attraverso la produzione di corpi chetonici da parte del fegato, il livello di lipidi nel sangue e di aumentare la flessibilità metabolica cerebrale delle vie di rilevazione dei nutrienti fornendo, inoltre, nuovo carburante ai neuroni di una paziente portatrice di APOE4 e affetta da diverse comorbidità tra cui la MetS.

## OGGETTO DELLO STUDIO

Il soggetto è una donna di 71 anni, single e senza figli con obesità confermata da BMI di 41,5, dal rapporto vita/altezza (WHR) di 0,66 e dalla massa grassa del 50%. Inoltre è affetta da sindrome metabolica (MetS) confermata da esami ematologici riguardanti il dosaggio di HgA1C, di insulina a digiuno, di glucosio a digiuno, di trigliceridi a digiuno, colesterolo totale, HDL, LDL, VLDL, HOMA-IR, rapporto trigliceridi/HDL. La paziente, soprattutto, è portatrice in eterozigosi dell'APOE- $\epsilon$ 4 e presenta una lieve AD

con sintomi che consistono in dimenticanza, ricordo ritardato delle parole e frequente smarrimento di oggetti. Il tutto confermato dal MoCA con punteggio di 21/30.

Il trattamento a cui è stata sottoposta ha avuto una durata di dieci settimane ed ha riguardato l'utilizzo di una dieta chetogenica, con bassi contenuti di carboidrati e alti contenuti di grassi, al fine di ripristinare la flessibilità metabolica mantenendo i chetoni plasmatici entro un range fisiologico (0,5-2,0 mg/dl). Il livello di chetoni nel sangue veniva dosato settimanalmente, mentre la chetonuria quotidianamente attraverso l'utilizzo delle strisce per le urine. Oltre al percorso nutrizionale la paziente ha seguito un programma di esercizi fisici e mentali. Dal punto di vista dell'esercizio fisico ha effettuato 3-5 sessioni a settimana di tapis roulant da 30 minuti ed esercizi con pesi leggeri.

Per quanto riguarda, invece, gli esercizi cognitivi, si è fruito dell'applicazione PEAK Brain Training con un programma di 3 sessioni a settimana da 30 minuti che includeva linguaggio, risoluzione dei problemi, memoria e concentrazione per rafforzare la corteccia frontale, parietale, occipitale, prefrontale, temporale e l'ippocampo (Whiteford KM, 2014). Il monitoraggio della paziente ha riguardato anche un controllo settimanale dei biomarcatori della MetS.

## RISULTATI

I risultati ottenuti sono stati eccellenti. Come si può osservare (tabella 1), si è avuto un netto miglioramento di tutti i parametri durante il trattamento. La tabella riporta i valori con riferimento a tre intervalli: pre, durante e post intervento. Precisamente, possiamo notare come l'HOMA-IR sia passato da 13,9 a 3,48 con una riduzione del 75%, i trigliceridi da 170 mg/dl a 85 mg/dl diminuendo del 50%, le VLDL da 34 mg/dl a 17 mg/dl con riduzione del 50% e anche l'HgA1c è passata dal 5,7 % al 4,9 %. Meno incisive, invece, sono state le diminuzioni riguardanti peso, BMI e massa grassa, le quali non raggiungono il 10%. Per quanto riguarda gli aspetti cognitivi, anche qui si sono ottenuti degli ottimi risultati. Il MoCA test, che a inizio trattamento aveva rilevato un punteggio di 21/30, alla fine del trattamento ha registrato un punteggio di 28/30 (tabella 2).

I risultati ottenuti forniscono delle risposte importanti circa l'utilizzo di un programma nutrizionale di tipo chetogenico, coadiuvato da esercizi fisici e mentali, ai fini del ripristino della flessibilità metabolica, al miglioramento dei sintomi dell'insulina-resistenza e alla riduzione del rischio associato a lieve AD in soggetti portatori di APOE-ε4. Più in particolare, i risultati rivelano una forte associazione tra i ridotti livelli di insulina a digiuno, miglioramento della funzione di memoria e normalizzazione dei biomarcatori MetS.

## CONCLUSIONI

Lo studio ha dimostrato come nei pazienti con diagnosi di lieve AD, che sono portatori di APOE-ε4, un percorso nutrizionale di tipo chetogenico possa produrre un miglioramento degli aspetti cognitivi e della salute metabolica in generale, ripristinando la flessibilità metabolica sia nel cervello che nei tessuti periferici.

Quindi appare chiaro come la dieta chetogenica, prescritta per periodi di tempo limitati, ripristini e aumenti il flusso di carburante supplementare al substrato di carbonio disponibile per la neuroplasticità. Le richieste di energia del circuito ipometabolico sono soddisfatte attraverso la sintesi dei chetoni ottenuti dalla dieta, dall'esercizio fisico e mentale. Tutto questo porta alla riparazione delle reti neurali, ripristinando l'attività cognitiva.

Più precisamente, la dieta chetogenica ripristina la flessibilità metabolica regolando le vie di segnalazione dei nutrienti delle chinasi di mTOR/AMPK attraverso la produzione epatica di corpi chetonici, i quali forniscono un successivo substrato di combustibile al cervello permettendo il ripristino metabolico nei neuroni disregolati (Gibas KJ, 2017).

Per concludere, possiamo affermare come i pazienti portatori di APOE-ε4 che siano affetti o meno da AD possano attuare dei piani preventivi al fine di ridurre il rischio di sviluppare la malattia o, nel caso ne siano già

Biomarkers for MetS pre/mid/post intervention.

| RESULTS                       | Pre-Intervention | Mid-Intervention | Post-Intervention | Percent Change |
|-------------------------------|------------------|------------------|-------------------|----------------|
| HOMA-IR (<1.0)                | 13.9             | 4.48             | 3.48              | 75% reduction  |
| Tri/HDL ratio (<2.0)          | 2.7              | 1.51             | 1.18              | 56% reduction  |
| WHtR (<0.5)                   | 0.66             | 0.63             | 0.59              | 11% reduction  |
| Fasting Insulin mg/dL (3-5)   | 48.7             | 19.5             | 16.2              | 67% reduction  |
| Fasting Glucose mg/dL (70-90) | 116              | 93               | 87                | 25% reduction  |
| HgA1c (%)                     | 5.7              | 5.4              | 4.9               | 15% reduction  |
| Triglycerides mg/dL (<150)    | 170              | 103              | 85                | 50% reduction  |
| HDL mg/dL (>50)               | 64               | 68               | 72                | 13% increase   |
| LDL mg/dL (<100)              | 118              | 70               | 68                | 42% reduction  |
| VLDL mg/dL (9-13)             | 34               | 20.6             | 17                | 50% reduction  |
| Weight (lbs)                  | 227              | 224              | 221               | 3% reduction   |
| BMI (<25)                     | 41.5             | 40.8             | 40.4              | 3% reduction   |
| Body Fat % (<30%)             | 50               | 49               | 47                | 6% reduction   |

MOCA scores pre/post intervention.

| Memory Assessment | Pre-Intervention | Post-Intervention |
|-------------------|------------------|-------------------|
| MOCA (>26)        | 21               | 28                |



affetti, di migliorarne la sintomatologia rallentandone il progredire. I piani preventivi, come già espresso, riguardano principalmente lo stile di vita e

intervengono su ambiti come l'attività fisica, il non uso di tabacco, l'integrazione vitaminica e soprattutto l'alimentazione.

Tutto questo fornisce una speranza ai fini della prevenzione e della cura della malattia di Alzheimer.

## ABSTRACT

Many studies have shown a correlation between the increased risk of the onset of Alzheimer's disease and being carriers of the APOE- $\epsilon$ 4 gene polymorphism. The issue in question regards the possibility of modifying this risk factor by applying preventive protocols that may affect the involvement of a healthy lifestyle. In this study, a 71-year-old woman (heterozygous for APOE- $\epsilon$ 4, with a family history of AD as well as exhibiting mild AD symptoms accompanied by metabolic syndrome (MetS)), underwent a 10-week treatment with a ketogenic diet supplemented by physical and cognitive exercise.

At the end of the treatment, the patient showed an improvement in all the parameters that had been analyzed at the beginning of the treatment. This progress demonstrated how the application of a specific diet related to a healthy lifestyle, including physical and mental exercise, can contribute to reducing the risk of developing Alzheimer's disease.

## BIBLIOGRAFIA

1. Brown BM, et al., Physical activity and amyloid- $\beta$  plasma and brain levels: results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle Study of Ageing. *Molecular Psychiatry*, 2012 18(8): p. 875.
2. Cai W, Xue C., Sakaguchi M., Konishi M., Shirazian A., Ferris HA, et al., Insulin regulates astrocyte gliotransmission and modulates behavior. *J Clin Invest* 2018; 128(7): 2914.
3. Corder EH, et al., Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 1993 261(5123): p. 921-3.
4. De Nazareth AM, Type 2 diabetes mellitus in the pathophysiology of Alzheimer's disease. *Dement Neuropsychol*, 2017 11(2): p. 105-13.
5. Durazzo TC, Mattsson N., Weiner MW, Interaction of Cigarette Smoking History With APOE Genotype and Age on Amyloid Level, Glucose Metabolism, and Neurocognition in Cognitively Normal Elders. *Nicotine Tob Res*, 2016 18(2): p. 204-11.
6. Etgen T, et al., Vitamine D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2012 33(5): p. 297-305.
7. Etner JL, et al., Cognitive performance in older women relative to ApoEepsilon4 genotype and aerobic fitness. *Med Sci Sports Exerc*, 2007 39(1): p. 199-207.
8. Farrer LA, et al., Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *Jama*, 1997 278(16): p. 1349-56.
9. Farris W, Mansourian S., Chang Y., Lindsley L., Eckman EA, Frosch MP, et al., Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(7): 4162-7.
10. Gibas KJ, The starving brain: overfed meets undernourished in the pathology of mild cognitive impairment (MCI) and Alzheimer's disease (AD). *Neurochem int* 2017; 110:57-68.
11. Hamer M. and Chida Y., Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*, 2009 39(1): p. 3-11.
12. Head D, et al., Exercise Engagement as a Moderator of the Effects of APOE Genotype on Amyloid Deposition. *Arch Neurol*, 2012 69(5): p. 636-43.
13. Kivipelto M, et al., Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *Bmj*, 2001 322(7300): p. 1447-51.
14. Livingston G, et al., Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*, 2017 390(10113): p. 2673-2734.
15. Maddock J, et al., 25-Hydroxyvitamin D and cognitive performance in midlife. *Br J Nutr*, 2014 111(5): p. 904-14.
16. Mahley RW, Apolipoprotein E: cholesterol transport protein with expanding role in cell biology. *Science*, 1988 240(4852): p. 622-30.
17. Mahley RW, Rall SC. APOLIPOPROTEIN E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genom Hum Genet* 2000; 1(1):507.
18. Roberts CK, Hevener AL., Barnard RJ., Metabolic syndrome and insulin resistance: underlying causes and modification by exercise training. *Compr Physiol* 2013; 3(1):1-58.
19. Sunderland T, et al., Cerebrospinal fluid beta-amyloid 1-42 and tau in control subjects at risk for Alzheimer's disease: the effect of APOE epsilon4 allele. *Biol Psychiatry*, 2004 56(9): p. 670-6.
20. Whiteford KM, Testing the validity of the PEAK relational training system in assessing language & cognition after brain injury [Unpublished doctoral dissertation]. Illinois: Southern Illinois University Carbondale; 2014.