

Elisabetta Masoero, Stefano Govoni, Luigia Favalli

Nutrizione e malattie neurodegenerative cerebrali

“Per alimenti si intendono le sostanze che, sottomesse allo stomaco, possono assimilarsi per mezzo della digestione riparando le perdite che fa il corpo umano nell'esercizio della vita”
Anthelme Brillat-Savarin, *Fisiologia del gusto* (1825)

È sorprendente constatare come molti dei recenti concetti di biologia o medicina fossero già presenti, per lo meno a livello larvale, tra le righe degli antichi maestri. E che un gastronomo come Brillat-Savarin potesse sottolineare, all'inizio dell'Ottocento, l'importanza dell'alimentazione per il mantenimento degli elementi strutturali e degli equilibri metabolici che sono soggetti alle continue alterazioni indotte dall'invecchiamento “fisiologico” o dagli insulti delle varie patologie degenerative.

Il ruolo di una nutrizione sana e bilanciata per la salute umana è ormai ben documentato soprattutto in campo cardiovascolare. Gli studi prospettici longitudinali, che sono in corso da anni a Framingham e in altri centri, hanno chiarito anche molti dei meccanismi biochimici che stanno alla base dell'evoluzione della patologia aterosclerotica, del coinvolgimento in cascata di numerosi autacoidi e ormoni e del ruolo che possono giocare vari principi nutritivi nell'evoluzione in senso positivo o negativo delle patologie correlate.

Solo di recente si è cominciato a estendere questo tipo di approccio multidisciplinare alle neuroscienze, anche perché è noto che la significatività della correlazione tra interventi dietetici e risultati preventivi o terapeutici è più difficile da raggiungere quando si parla di ictus piuttosto che di infarto miocardico. Una più approfondita analisi del ruolo dei nutrienti critici per lo sviluppo e l'omeostasi metabolica cerebrali potrà aprire nuovi campi di intervento preventivo e terapeutico riguardanti le malattie neurodegenerative.

In questo contesto è importante ricordare la stretta relazione bidirezionale tra sistema nervoso centrale e assunzione di cibo e cioè, da una parte, il rigoroso e sofisticato controllo esercitato dal SNC sull'assunzione di cibo e, dall'altra, le azioni che alcuni nutrienti possono esercitare sulla neurochimica cerebrale.

CONTROLLO NEUROUMORALE DELL'ASSUNZIONE DI CIBO

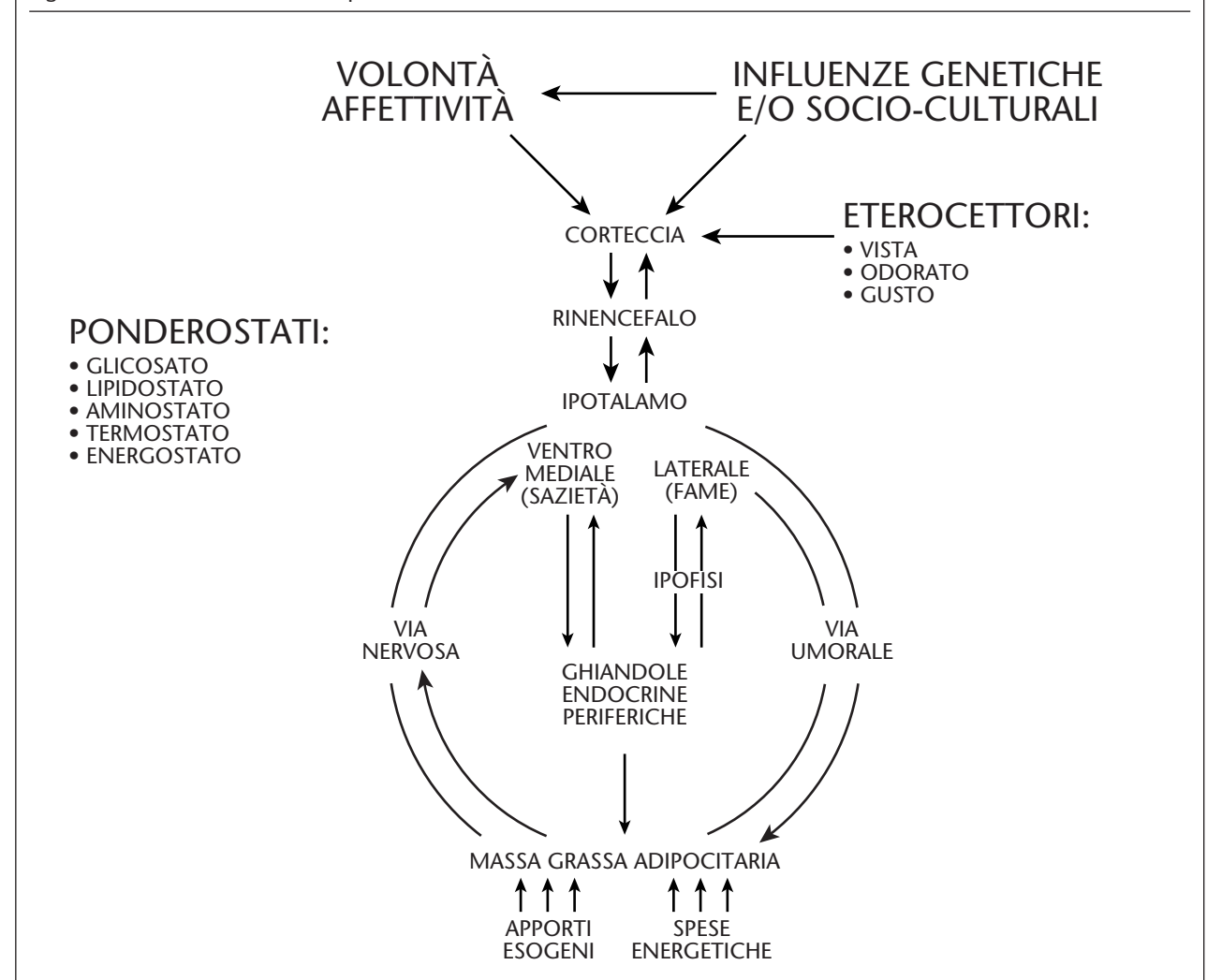
L'alimentazione è uno dei fattori primari di sopravvivenza per tutte le specie animali. La regolazione dell'appetito coinvolge, quindi, un sistema complesso di interazioni, su base edonistica, che riflettono le proprietà di gusto e di sostanza dell'alimento di volta in volta preso in considerazione. Ciò significa che l'individuo percepisce ed elabora, in modo più o meno inconscio, il momento, la quantità e la qualità del cibo di cui necessita. Sono noti gli esperimenti in cui i ratti sottoposti a dieta carente per alcuni aminoacidi essenziali si sono dimostrati capaci di preferire alimenti ricchi di tali principi nutritivi per compensarne la mancanza.

Nell'uomo si devono inoltre considerare i condizionamenti ambientali, religiosi, culturali e sociali che caratterizzano la qualità della vita. Anche questa osservazione avvalorava il dato della funzione fondamentale esercitata dal sistema nervoso centrale nella regolazione dell'assunzione di cibo.

L'interazione tra i segnali del sistema nervoso centrale e la periferia si sviluppa attraverso impulsi afferenti sia sensoriali che umorali (queste relazioni sono in parte riassunte in Figura 1). Il transito di cibo e la sua digestione nel tratto gastrointestinale da un lato stimolano il rilascio di peptidi come colecistochinina (CCK), somatostatina, peptide intestinale vasoattivo (VIP) e glucagone, dall'altro inviano direttamente segnali all'ipotalamo, che gioca un ruolo fondamentale nella regolazione e nella integrazione dell'attività neuroendocrina e metabolica.

Sono riconosciute due aree ipotalamiche deputate al controllo dell'assunzione di cibo: la regione ventromediale e quella laterale. La distruzione stereotassica sperimentale dell'ipotalamo ventromediale induce nel ratto iperfagia.

Figura 1 - Interazioni tra SNC e periferia nel controllo dell'assunzione di cibo



Ciò produce in pochi mesi un incremento ponderale stabile. La lesione selettiva dell'area laterale induce afagia. Tale situazione ha esito letale anche in presenza di normale disponibilità di cibo. Viceversa, la stimolazione elettrica dei due nuclei provoca rispettivamente: senso di sazietà per intervento dell'ipotalamo ventromediale (centro della sazietà) e aumento del consumo di cibo per una mediazione della regione laterale (centro dell'appetito). La stimolazione delle due aree, oltre a produrre opposti comportamenti alimentari, induce diverse risposte metaboliche, quali: aumento della glucagonemia e della glicogenolisi, nonché diminuzione della secrezione acida gastrica per effetto del centro ventromediale e aumento dell'insulinemia, della glicogenosintesi epatica e

della secrezione acida gastrica in seguito ad attivazione dell'area laterale ⁽¹⁾.

Le numerose ricerche che si sono sviluppate hanno permesso di dimostrare il coinvolgimento di noti neurotrasmettitori monoaminergici come serotonina, noradrenalina e dopamina. È riconosciuto un ruolo importante anche alla trasmissione peptidergica che coinvolge gli oppioidi endogeni, il neuropeptide Y (NPY), la calcitonina, il “calcitonin-gene-related peptide” (CGRP) e il “corticotropin releasing hormone” (CRH).

Il sistema serotoninergico proietta all'area ventromediale dell'ipotalamo con fibre che si originano dal nucleo del rafe. È stato dimostrato sperimentalmente che iniezioni di serotonina a livello ipotalamico inducono anoressia. Al

contrario, la deplezione delle scorte del neurotrasmettitore, in seguito a trattamento con pCPA, induce obesità. Lo studio delle popolazioni recettoriali coinvolte ha dimostrato in particolare il coinvolgimento dei recettori 5HT_{2c} e 5HT_{1B}. Sono stati selezionati topi transgenici knockout per il recettore 5HT_{2c} che diventano obesi, dimostrando chiaramente come questi recettori rivestano notevole importanza nel controllo dell'assunzione del cibo. Agonisti serotonergici non selettivi sono già proposti come anoressizzanti, ma paiono particolarmente interessanti gli studi su nuovi composti agonisti selettivi per il recettore 5HT_{1B}^(2,3). La riduzione dell'apporto alimentare, soprattutto se accompagnato da scarso consumo di proteine animali, è causa di una diminuzione dei livelli plasmatici di triptofano, a sua volta responsabile della limitazione di disponibilità del precursore della serotonina a livello cerebrale. Ciò ha come conseguenza la ridotta sintesi di serotonina che dà origine a sua volta al fenomeno della "up-regulation" del recettore 5HT_{2c}. È noto che disfunzioni del sistema serotonergico e ipersecrezione di glucocorticoidi sono spesso coinvolti in patologie quali i disturbi dell'umore e del comportamento alimentare. I glucocorticoidi sono in grado di indurre una "down-regulation" del mRNA per il recettore 5HT_{2c} nell'ippocampo⁽⁴⁾. Una restrizione alimentare cronica nel ratto non è in grado di modificare la situazione finché si mantiene il normale profilo di variazione circadiana dei corticosteroidi, ma qualora si abbia una ipersecrezione costante di tali ormoni in seguito a dieta ipocalorica si assiste a una diminuzione dei recettori per i corticosteroidi nell'ippocampo e del loro mRNA. Ciò suggerisce che vi sia un meccanismo ancora da chiarire alla base del mantenimento dell'umore e della richiesta di cibo, anche perché queste ultime osservazioni sono alquanto contrastanti con l'ipotesi di "up-regulation" dei recettori serotonergici in seguito al digiuno.

Anche il sistema adrenergico è implicato nella regolazione centrale dell'appetito e della sazietà. Sia i recettori α -adrenergici che i β sono in vario modo coinvolti. In particolare, i recettori sono localizzati nell'ipotalamo ventromediale e provocano aumento dell'ingestione di cibo se stimolati da α -agonisti. Diversi studi hanno analizzato il ruolo di questi recettori a

livello del nucleo paraventricolare (PVN) dell'ipotalamo. Qui si è dimostrato che la stimolazione dei recettori α_2 da parte di agonisti come la clonidina aumenta l'assunzione di cibo nei ratti già sazi. Al contrario, la stimolazione dei recettori α_1 con agonisti quali cirazolina e metoxamina riduce la ricerca del cibo. L'effetto è completamente antagonizzato dal pretrattamento con antagonisti α_1 ⁽⁵⁾. A supporto dell'azione oressante dei recettori α_2 si è visto che la somministrazione di clonidina nell'uomo abolisce l'aumentato consumo di cibo indotto da 2-deossi-D-glucosio, un inibitore competitivo dell'utilizzazione del glucosio⁽⁶⁾. Questa chiara azione della clonidina potrebbe comunque essere dovuta sia a potenziamento del senso di sazietà che a inibizione dell'appetito. È stata dimostrata l'esistenza di un complesso profilo di regolazioni che correlano i livelli ematici di glucosio con il tono noradrenergico nel PVN. Infatti, a questo livello gli α_2 -recettori vengono modulati da siti sensibili a glucocorticoidi e glucosio. L'attivazione di questi recettori è poi in grado di regolare a sua volta i livelli della glicemia, l'omeostasi energetica e l'instaurarsi di un normale ciclo di attività nell'animale. In ultima analisi si può affermare come i glucocorticoidi interagiscano positivamente con la noradrenalina nell'aumentare il consumo di carboidrati nella dieta⁽⁷⁾.

I β -recettori adrenergici, in particolare localizzati nell'area laterale dell'ipotalamo, comportano una diminuzione dell'assunzione di cibo se stimolati. Il circuito neuronale di regolazione dell'alimentazione coinvolge anche i sistemi dopaminergico e gabaergico. La dopamina svolge un ruolo di modulazione positiva sull'ipotalamo laterale attraverso fibre nigrostriatali. La lesione di queste fibre, la diminuzione dei livelli di dopamina o la somministrazione di farmaci antagonisti induce afagia.

Le funzioni adrenergiche, dopaminergiche e serotonergiche sono comunque soggette alla modulazione del GABA. Questo neurotrasmettitore ha azione sulle afferenze ipotalamiche del nucleo dorsale del rafe e su quelle dopaminergiche nigro-striatali. La somministrazione locale di muscimolo nel nucleo ventromediale induce un aumento dell'ingestione di cibo anche nei ratti sazi, mentre la somministrazione di bicucullina antagonizza l'azione oressigena esercitata dalla noradrenalina, a dimostrazione della re-

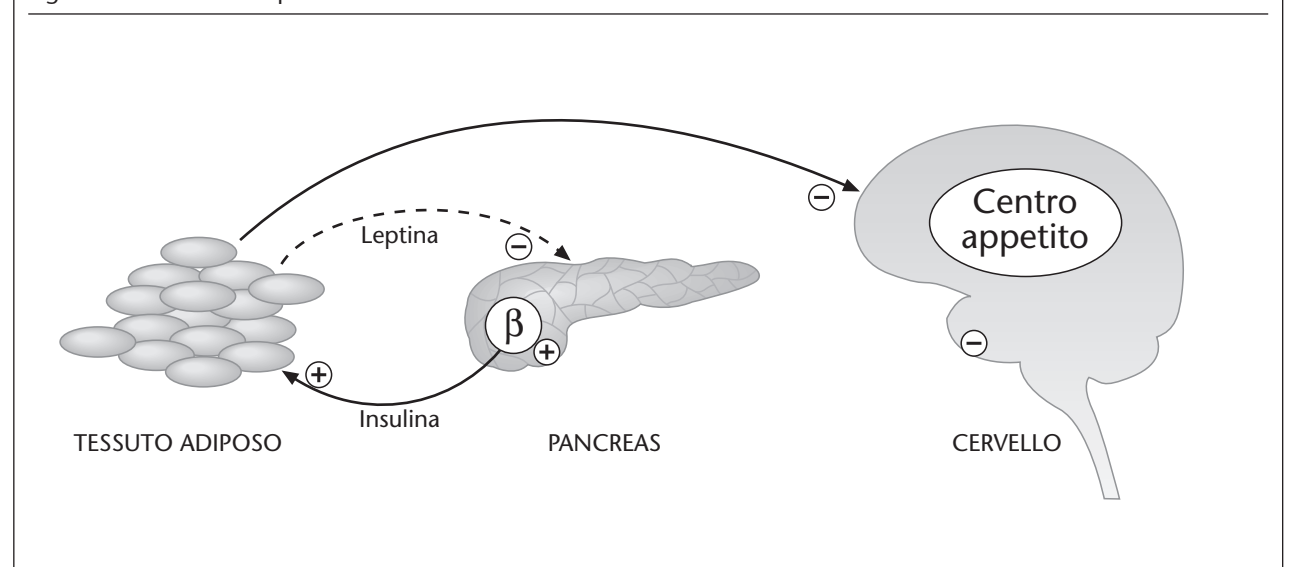
golazione esercitata dal GABA anche sul sistema noradrenergico. L'iperfagia indotta da benzodiazepine viene inibita dalla somministrazione di naloxone, noto antagonista non selettivo per gli oppiacei. Ciò fa supporre l'esistenza di una significativa connessione tra sistema gabaergico e degli oppioidi endogeni, almeno per quanto riguarda la modulazione dell'appetito. Vi sono citazioni anche su una ipotizzata interazione tra dinorfina e dopamina nella regolazione centrale dell'assunzione di alimenti⁽¹⁾.

Un importante spunto per la conoscenza dei meccanismi di regolazione del comportamento alimentare è dato dalle osservazioni che alla stimolazione delle aree ipotalamiche citate corrisponde la regolazione sia del glucosio ematico che dei livelli plasmatici di acidi grassi liberi (FFA)⁽⁸⁾. Questi studi potrebbero mettere in luce aspetti significativi sulle due più note ipotesi di regolazione dell'apporto di cibo: la "glucostatica" e la "lipostatica". È da sottolineare come spesso gli squilibri nel comportamento alimentare abbiano come riflesso patologie che coinvolgono sia il metabolismo glucidico (diabete di tipo II) sia quello lipidico (obesità, iperlipemie).

Una conferma dell'importanza della via di regolazione lipostatica è data dalla recente individuazione nel sangue di una proteina, la leptina, responsabile, almeno in parte, del mantenimento del peso corporeo e del bilancio energetico⁽⁹⁾. Essa rappresenta un segnale affe-

rente periferico in grado di segnalare le scorte energetiche dell'organismo al sistema nervoso centrale. La leptina ha quindi il compito di mantenere costante il peso corporeo, anche grazie a una stretta relazione con altri segnali neuroormonali, come l'insulina, i glucocorticoidi e il NPY. Nel ratto si è constatato che il digiuno nel corso della notte (periodo di attività) comporta una diminuzione dell'espressione della proteina nel tessuto adiposo, il cui livello aumenta invece in seguito all'assunzione di cibo^(10,11). Infatti, la concentrazione ematica di leptina aumenta fino al raggiungimento della condizione di sazietà, e quindi il ridotto apporto di cibo che ne consegue provoca una caduta nei livelli della proteina in modo da promuovere l'appetito^(12,13). Gli esperimenti nel ratto hanno messo in evidenza come l'incremento del mRNA prodotto dal gene per la leptina (gene ob) dopo ingestione di cibo sia dato dall'azione esercitata direttamente dall'insulina sugli adipociti, anche se nell'uomo la caduta dei livelli di leptina in seguito a digiuno non pare influenzata dall'insulina. Da esperimenti condotti nel ratto e su cellule β TC-3 di insulinoma è stata ipotizzata l'esistenza di un feedback "adipo-insulare" (Figura 2⁽¹⁴⁾). La leptina prodotta dal tessuto adiposo va ad attivare un proprio recettore specifico sulle cellule pancreatiche dando così un segnale sulla quantità di scorte adipose corporee e modulando la libera-

Figura 2 - Feedback adipo-insulare



zione di insulina. In seguito, l'insulina liberata può svolgere le sue azioni anaboliche a carico del tessuto adiposo stesso e svolge, infine, un effetto positivo sulla produzione di leptina. L'espressione di recettori ob per la leptina è stata riconosciuta, grazie a studi *in situ*, in varie aree cerebrali: per esempio nel nucleo arcuato, nel nucleo paraventricolare e nel nucleo ventromediale. La cosiddetta "teoria lipostatica" considera ora la leptina il principale agente di trasferimento delle informazioni nutrizionali dalla periferia ai centri nervosi. Un coinvolgimento di alterazioni del suo turnover in caso di obesità è stato dimostrato nel ratto. Sono però state riconosciute varie mutazioni genetiche di topi e ratti responsabili di obesità e, a volte, di insulino-resistenza. Nei diversi tipi di patologia si riscontrano sia livelli modificati della leptina circolante, sia assenza del recettore per la leptina stessa. Nel tessuto adiposo le catecolamine esercitano un effetto lipolitico mediato attraverso i recettori β_3 ⁽¹⁵⁾. Questi recettori hanno una grande importanza in quanto possono inibire l'espressione di leptina se stimolati da agonisti ⁽¹⁶⁾. È ben riconosciuta una interazione tra nucleo ventromediale ipotalamico e innervazione simpatica del cosiddetto "tessuto adiposo bruno". Sembra che la leptina, prodotta soprattutto a livello del tessuto adiposo bianco, sia in grado di stimolare il sistema nervoso simpatico oltre che il SNC. Attraverso i recettori β_3 , il simpatico modula i suoi effetti lipolitici nel tessuto adiposo bianco, ma anche i suoi effetti termogenici sul tessuto adiposo bruno. La successiva espressione di leptina è inibita dalla stimolazione del simpatico, mettendo in evidenza come la leptina eserciti un controllo a feedback negativo sulla sua stessa espressione al fine di mantenere costante l'omeostasi energetica ⁽¹⁷⁾. Analoghi circuiti di controllo tra tessuto adiposo e SNC sembrano legati a interazioni tra NPY a livello ipotalamico e leptina ^(18,19). L'osservazione che l'azione centrale del NPY richiede la presenza di glucocorticoidi, fornisce nuovi stimoli all'ampliamento delle ricerche sull'omeostasi energetica e sull'obesità ^(20,21).

CIBO E NEUROTRASMISSIONE

Alcuni principi nutritivi hanno una fondamentale importanza per la fisiologia del SNC in

quanto precursori di neurotrasmettitori. I livelli di aminoacidi essenziali, e particolarmente gli aromatici e quelli di natura acida, variano sia con la quantità di cibo introdotto che con la qualità degli alimenti prescelti. Le influenze sul SNC sono però legate più alla presenza locale degli aminoacidi che a quella plasmatica. I sistemi di trasporto facilitato a livello della barriera ematoencefalica condizionano quindi la biodisponibilità dei precursori e diventano importanti eventuali fenomeni di competizione da parte di altri aminoacidi. Un ruolo determinante per la disponibilità di riserve di neurotrasmettitori hanno anche i cofattori enzimatici che fanno parte delle loro vie metaboliche biosintetiche.

È noto che il triptofano è precursore della serotonina e che tirosina e fenilalanina lo sono per dopamina e noradrenalina. La somministrazione di triptofano puro nell'animale da esperimento è in grado di stimolare la sintesi di serotonina, così come quella di tirosina può aumentare la velocità di sintesi delle catecolamine. Il risultato è un'alterazione di varie funzioni organiche: appetito, sonno, secrezione di ormoni ipofisari, omeostasi circolatoria.

Gli equilibri di concentrazione di precursori e neurotrasmettitori nel cervello sono condizionati anche dalla composizione qualitativa dei pasti, che risente soprattutto della presenza o meno di proteine e carboidrati nei cibi assunti. Per esempio: dopo un pasto ricco di carboidrati il livello di triptofano cerebrale aumenta, mentre rimane costante in seguito a un pasto con un contenuto moderato di proteine. I contenuti di tirosina cerebrale invece rimangono invariati dopo un pasto a prevalenza di glucidi e aumentano in seguito a un pasto ricco di proteine.

Studi sperimentali e clinici suggeriscono di consumare una colazione a base di glucidi e successivi pasti con adeguato apporto di proteine ad alto valore biologico (che garantiscono un apporto equilibrato di aminoacidi essenziali). Questo permette di ottenere un profilo ottimale di livelli di triptofano nell'arco della giornata e di mantenere un equilibrato tono dell'umore.

L'acetilcolina è il neurotrasmettitore maggiormente implicato nei fenomeni di memorizzazione e la colina ne rappresenta il precursore limitante. La carenza di acetilcolina è estremamente rara negli individui giovani, ma sembra assumere un significato prognostico

negativo in funzione dell'involuzione del cervello anziano. Nel ratto una dieta povera di colina è in grado di alterare le prestazioni nei test di memorizzazione, mentre la somministrazione sia di colina sia del suo derivato lecitina aumenta la capacità di apprendimento nell'animale anziano. Non vi sono comunque dati confortanti per l'impiego terapeutico di colina e lecitina in caso di demenza di Alzheimer (AD), dove il trattamento dietetico non sembra avere effetto.

Un discorso a parte meritano le vitamine che sono direttamente coinvolte nella biosintesi di catecolamine e acetilcolina. Soprattutto le carenze gravi di vitamine del gruppo B sono associate a disturbi cognitivi e neuropsichiatrici. Tali manifestazioni sono da ritenere possibili negli anziani e in particolari categorie di persone con patologie del comportamento alimentare o gli alcolisti. Si riconosce un significato fondamentale in tal caso all'apporto di vitamina B₁, B₆, PP, acido folico, B₁₂ e C. Soprattutto la tiamina (vitamina B₁) è chiamata in causa come fattore per la sintesi e la liberazione di acetilcolina. Dati di letteratura suggeriscono una lieve azione benefica di dosi farmacologiche della vitamina nei pazienti con AD ⁽²²⁾, ma altri dati sono contraddittori.

Anche la metionina, come principale cofattore di metilazioni, viene ad avere un ruolo essenziale nella sintesi dei neurotrasmettitori e nel determinare la qualità dei fosfolipidi di membrana ⁽²³⁾.

Il controllo dello stress ossidativo da parte di antiossidanti naturali può avere un ruolo indiretto sulla liberazione dei neurotrasmettitori, in quanto indispensabile a garantire una perfetta funzione delle membrane neuronali. Se a ciò si aggiunge la considerazione delle regolazioni integrate tra endotelio vascolare e SNC si possono considerare utili gli apporti di vitamina E, carotenoidi, flavonoidi, acido ascorbico, coenzima Q10, selenio, zinco e acidi grassi polinsaturi ⁽²⁴⁾. A questi ultimi viene oggi data grande considerazione come protezione non enzimatica dai processi perossidativi e come prevenzione nelle patologie correlate, quali insulti ischemici e da ripercussione, processi infiammatori, infezioni, aterosclerosi e invecchiamento ⁽²⁵⁾.

Il digiuno e l'ipoalimentazione rivestono un significato negativo per la carenza di principi nutritivi quali quelli citati, ma anche per il de-

cremento del metabolismo energetico e i successivi squilibri omeostatici. Non va dimenticato, quindi, che sia l'organismo in sviluppo sia il paziente anziano, specialmente se soggetto a patologie neurodegenerative, devono essere efficacemente controllati per una corretta alimentazione equilibrata.

NUTRIZIONE E SVILUPPO CEREBRALE

Effetti della carenza di nutrienti

Appare fin troppo ovvio che l'iponutrizione, sia calorica sia relativa a specifici principi nutritivi, può causare danni irreversibili sull'accrescimento se avviene in epoca perinatale. In tempi successivi allo svezzamento le carenze alimentari causano invece diminuzione nella crescita solo per il periodo di iponutrizione, mantenendo pressoché intatto lo sviluppo finale. Fra le varie conseguenze rivestono particolare importanza quelle sul sistema nervoso, soprattutto tenendo presente i riflessi che possono derivarne sul comportamento e le prestazioni intellettuali. L'iponutrizione applicata a periodi critici di maturazione cerebrale è in grado di determinare una riduzione permanente del numero di neuroni, fatto riscontrato sia negli animali che nell'uomo. In particolare, si possono considerare importanti le fasi dello sviluppo che comprendono l'accrescimento cellulare, in cui avviene il processo di mielinizzazione. Nel ratto, un periodo critico è compreso tra il 10° e il 18° giorno di vita, in cui avviene l'organizzazione delle glicoproteine superficiali di membrana. Una carenza nutrizionale in questa fase di sviluppo provoca anche modifiche nel rapporto tra glicoproteine solubili e insolubili.

In prima istanza si riconoscono come fattori fondamentali per un corretto sviluppo cerebrale gli aminoacidi essenziali della dieta. È noto che la mancata presenza di un completo pool aminoacidico cellulare può compromettere la normale sintesi proteica. Sono definiti come "aminoacidi limitanti" quelli di più difficile introduzione attraverso una comune alimentazione. È chiaro che il fenomeno diventa critico qualora la nutrizione del neonato sia quantitativamente o qualitativamente carente. Studi condotti nel ratto hanno permesso di dimostrare la presenza di aree cerebrali sensibili

allo squilibrio dei livelli di aminoacidi nella dieta. Inizialmente si è riconosciuta l'importanza della corteccia prepiriforme, in grado di rilevare diminuzioni nelle concentrazioni di aminoacidi limitanti, di noradrenalina e di AMP ciclico ⁽²⁶⁾. Questa zona sembra rivestire un ruolo di chemiosensore nei riguardi degli aminoacidi. Altre aree proposte per un simile coinvolgimento sono l'amigdala, la corteccia del cingolo, il *locus ceruleus* e il nucleo del tratto solitario.

Esistono alcune ipotesi sul ruolo di una carenza di grassi, e in particolare di colesterolo, sull'evoluzione di un comportamento aggressivo nelle scimmie. Ciò potrebbe supportare l'idea che bassi livelli plasmatici di colesterolo siano da mettere in relazione con tendenza al suicidio e morte violenta nell'uomo. In ogni caso sono necessari studi più approfonditi per comprendere meglio questi fenomeni.

Per quanto riguarda i micronutrienti sono ormai ben definite le conseguenze, in periodo perinatale, della carenza di zinco. È da sottolineare che una dieta povera di proteine animali comporta quasi automaticamente una diminuzione della biodisponibilità dell'elemento. Ciò è riscontrabile anche nell'allattamento materno in caso di ipoalimentazione. Una notevole carenza di zinco induce un effetto teratogeno nel ratto; questo effetto ha costituito lo spunto per successive ricerche in merito. Sintomi clinici del deficit di zinco sono anoressia e ritardo della crescita ⁽²⁷⁾. A livello sperimentale si è dimostrato che una forte carenza di zinco nella dieta di ratte gravide durante l'ultimo terzo del periodo di gestazione compromette lo sviluppo cerebrale senza fenomeni di malformazione. In questo caso le gestanti appaiono più aggressive, mentre i nati presentano difficoltà nell'apprendimento e minore reattività agli stimoli ambientali. Una ipotesi sul meccanismo d'azione del deficit di zinco a livello cerebrale, che si ripercuoterebbe poi come effetto comportamentale, mette in risalto il fatto che questo minerale è concentrato nell'area dell'ippocampo. Qui esso è immagazzinato in vescicole che rilasciano il loro contenuto durante la trasmissione nervosa.

L'interesse maggiore si deve comunque attribuire agli studi sulle conseguenze della carenza dell'elemento a carico degli enzimi zinco-dipendenti che hanno un significato essen-

ziale per lo sviluppo e la funzione cerebrali. I potenziali meccanismi fino ad ora sottolineati comprendono: alterazioni della struttura proteica (con particolare riferimento agli "zinc fingers"); effetti sull'attività enzimatica (per coinvolgimento dello zinco a livello dei siti catalitici); azioni sui neurotrasmettitori (mediate dalla regolazione di canali ionici) e, infine, la già citata funzione a livello dell'ippocampo. Lo zinco potrebbe inoltre presentare altre influenze indirette sul SNC attraverso alterazioni della produzione di precursori di neurotrasmettitori, squilibri ormonali e di fattori di crescita, sbilanciamento dei sistemi enzimatici di detossificazione e peggioramento dei sistemi omeostatici di difesa come azione indiretta attraverso la riduzione dell'appetito e il minore introito energetico e nutrizionale.

Spesso non sono disgiunti dai problemi derivanti dalle carenze di zinco quelli legati a carenze di altri minerali (come il rame, di cui è possibile ritrovare un alterato contenuto tissutale).

La carenza di ferro appare un altro deficit alimentare importante per le sue influenze sullo sviluppo delle capacità conoscitive nei bambini ⁽²⁸⁾. I bambini rappresentano la popolazione più esposta alla carenza del minerale, a causa della elevata richiesta di ferro nel periodo della crescita. Nel cervello dei mammiferi il ferro è distribuito irregolarmente. Vi è una interessante e notevole similitudine tra la situazione del ratto e quella dell'uomo. Il ferro cerebrale si accumula fin dalla gestazione e si riscontra una maggiore sensibilità alla carenza negli animali giovani rispetto agli adulti. Alcune aree cerebrali, come i gangli della base e il sistema extrapiramidale, presentano livelli molto elevati di ferro. Le alterazioni del contenuto di ferro avrebbero come meccanismo per la produzione dei loro effetti alcune anomalie del sistema dopaminergico, serotoninergico e gabaergico. Il minerale appare assumere un'azione regolatoria sul deposito di serotonina nel cervello attraverso la modulazione dei livelli di una proteina il cui deficit diminuisce l'uptake del neurotrasmettitore. Studi sui lattanti hanno stabilito un periodo di massima vulnerabilità per gli stati anemici carenziali nel periodo tra i 6 e i 23 mesi. Non si ha ancora una idea precisa della misura in cui i danni cerebrali così provocati siano reversibili. La diminuzione dei livelli di ferro nell'organismo segue co-

munque tre fasi: nella prima si assiste a una diminuzione della ferritina; nella seconda si verifica una limitata biosintesi dell'eme; nella terza viene coinvolto il livello di emoglobina mentre aumenta la protoporfirina libera negli eritrociti. È questa la situazione in cui lo sviluppo mentale e psicomotorio subiscono effettive alterazioni. Ciò sottolinea l'importanza di una dieta mirata, soprattutto nei gruppi di persone che sono a rischio per gli svantaggi nutrizionali o ambientali a cui sono sottoposti.

Ricordiamo, infine, tra gli elementi con riconosciuta azione a livello cerebrale, lo iodio la cui carenza determina, come noto già da molto tempo, un aumento della mortalità nei neonati e conseguenze come cretinismo, idrocefalia e disturbi del linguaggio assimilabili a eventi teratogeni. Su questo argomento esiste peraltro una vasta letteratura cui fare riferimento ^(29,30). Infine gravi carenze vitaminiche alimentari, come quelle che coinvolgono la vitamina A, la E e il gruppo B, possono aumentare l'incidenza di anomalie congenite a carico del SNC.

Effetto di neurotossine presenti nella dieta

Il bambino è un soggetto particolarmente sensibile alla presenza di neurotossine nei cibi. I noti effetti neurotossici di glutammato e aspartato sono più evidenti nel periodo dello sviluppo. I neuroni degli organi circumventricolari si mostrano ipervulnerabili nel cervello in via di sviluppo. Anche una sola dose di glutammato pare in grado di distruggere rapidamente e irreversibilmente neuroni cerebrali in fase di sviluppo. Si può sottolineare il rischio dell'uso di aspartame, dolcificante dipeptidico costituito da acido aspartico e fenilalanina, nei bambini. Glutammato e aspartato possono aumentare reciprocamente la loro azione neurotossica se assunti contemporaneamente. Potrebbe, quindi, insorgere un reale problema di raggiunta soglia di neurotossicità qualora i bambini assumano contemporaneamente cibi con aggiunta di glutammato come insaporitore e di aspartame come dolcificante.

La cisteina è in grado di causare danni devastanti nel proencefalo del feto o del bambino. Ciò è stato riscontrato sia a livello sperimentale che clinico. L'azione è mediata dai recettori NMDA ed è sensibile alle concentrazioni di bicarbonato. In presenza di concentrazioni fisiologiche dello ione, la cisteina, che supe-

ra facilmente la barriera placentare ed ematoencefalica, viene infatti convertita ad α -amino carbamato disponibile per l'interazione con il recettore ⁽³¹⁾. È da sottolineare che, una volta completato lo sviluppo del SNC, l'azione neurotossica della cisteina si esercita, invece, tramite la mediazione dei recettori AMPA.

Altre neurotossine riconosciute per avere un ruolo attivo in intossicazioni di tipo alimentare sono: la β -metil-aminoalanina dei semi delle cicadacee (vedi nota successiva); la β -N-oxalilamino-L-alanina, implicata nel neurolatirismo causato dal legume *Lathyrus sativus* e che agisce attraverso i recettori di tipo AMPA; l'acido domoico, presente in alcuni molluschi che ha effetto sui recettori KA e in cascata sugli NMDA ⁽³²⁾; l'acido 3-nitropropionico, noto per aver causato degenerazione dei gangli della base in bambini cinesi che avevano ingerito zucchero di canna fermentato e altrettanto noto per le sue azioni tossiche sul metabolismo ossidativo dei mitocondri.

Non si possono trascurare, almeno come citazione, gli effetti negativi indotti dall'eccesso di assunzione di alcol sui nati da madri alcoliste e gli effetti teratogeni e di ritardo mentale prodotti dai retinoidi (di solito assunti attraverso prodotti farmaceutici; gli effetti sono complicati dall'eccesso di provitamina A presente in alcune diete) osservati nei bambini nati da madri che ne facevano uso.

Alterazioni del metabolismo glucidico, dovute a diabete materno, possono infine causare morte neonatale e malformazioni, comprese quelle del SNC.

RELAZIONE TRA NUTRIZIONE E DEMENZE

Le demenze, come malattie neurodegenerative, sono disturbi primari che tendono a instaurarsi o ad aggravarsi con l'avanzare dell'età. Indipendentemente dal quadro patologico si può oggi constatare come il danno sia il risultato di una interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali. Tra questi si possono annoverare lo stile di vita, l'alimentazione, gli agenti infettivi e le tossine ambientali. Il "normale" processo di invecchiamento contribuisce al rischio di neurodegenerazione con la possibilità di disfunzioni a livello mitocondriale e alterazioni del metabolismo energetico e

ossidativo. Nell'anziano si riscontra una graduale compromissione nell'utilizzo del glucosio e di altri substrati a fini energetici, come è dimostrato da studi compiuti per mezzo di tomografia a emissione di positroni (PET). Si sono registrate, a volte prima di una evidenza clinica delle patologie, alterazioni del metabolismo del glucosio e/o dell'ossigeno nelle aree coinvolte. Questi difetti energetici neuronali possono facilitare l'insorgenza di alterazioni della neurotrasmissione e di danni strutturali che coinvolgono le sintesi proteica e lipidica.

Lo stress ossidativo contribuisce all'invecchiamento e alla neurodegenerazione anche se non ne è la causa primaria. Lo squilibrio tra la formazione di radicali liberi, e in special modo delle specie reattive dell'ossigeno (anione superossido, radicali idrossilici, perossido di idrogeno), e difese antiossidanti endogene o esogene contribuisce ai processi di invecchiamento e all'espressione di demenza senile.

La relazione tra carenza di nutrienti e demenze è stata messa in evidenza da tempo. L'analisi di vari fattori protettivi endogeni ed esogeni nel siero di pazienti affetti da demenza del tipo Alzheimer o vascolare ha fatto rilevare diminuzioni significative dei livelli di glutatone perossidasi, vitamina E, C, carotenoidi, zinco, transferrina e albumina. Quanto questo rifletta una non corretta alimentazione ovvero una influenza diretta della patologia sul dato biochimico, è ancora in discussione⁽³³⁾. L'impiego di agenti antiossidanti per la prevenzione dal danno neuronale, o per lo meno per produrre un rallentamento dell'evoluzione dei fenomeni neurodegenerativi, è ora allo studio a livello sia sperimentale che clinico. Sperimentazioni secondo diversi protocolli neurochimici hanno messo in mostra particolari aspetti delle reazioni ossidative nel cervello di pazienti con malattia di Alzheimer. Diversi antiossidanti sembrano in grado di proteggere colture di neuroni contro la tossicità di β -amiloidi, ma anche contro lo stress ossidativo prodotto da altri fattori importanti per la malattia⁽³⁴⁾. Questi antiossidanti comprendono vitamina E e derivati estrogenici. È noto inoltre che la vitamina E, gli estrogeni e gli antinfiammatori non steroidei sono ancora in via di sperimentazione per i loro possibili effetti benefici in caso di AD. Recenti dati di letteratura riportano come la somministrazione di α -tocoferolo, di selegilina

(inibitore selettivo delle monoamino ossidasi di tipo B - MAO_B) o di entrambi, per due anni in pazienti con AD moderata o grave, possa rallentare la progressione della malattia in confronto con il placebo⁽³⁵⁾. Ovviamente le proprietà antiossidanti di estrogeni e di altri farmaci rappresentano solo uno degli aspetti, e non il più importante, della potenzialità di tali molecole nella malattia.

Si sono riscontrate delle analogie tra la situazione nelle demenze e il morbo di Parkinson per quanto riguarda l'eziopatogenesi ossidativa e l'eventuale ruolo protettivo svolto dagli antiossidanti. Si ipotizza che la vulnerabilità selettiva dei neuroni dopaminergici sia il risultato dello stress ossidativo causato dal metabolismo della dopamina. A conferma di ciò può essere citata l'osservazione di una aumentata idroperossidazione lipidica nella *substantia nigra* dei malati di Parkinson⁽³⁶⁾. I risultati degli studi clinici sono per ora alquanto controversi. La prevenzione del morbo di Parkinson per mezzo di una neutralizzazione dei radicali liberi, attraverso integrazioni di vitamina C e carotenoidi, ha avuto esito negativo. È stata sottolineata, inoltre, l'ipotesi che un maggior rischio di insorgenza della patologia possa essere connesso con un maggior consumo di frutta, o meglio con cibi di sapore dolce⁽³⁷⁾. Un ulteriore studio, al contrario, sembra dimostrare che una associazione di vitamina E, β -carotene, vitamina C e flavonoidi possa proteggere contro l'insorgere della malattia in un piccolo campione di partecipanti⁽³⁸⁾.

Per quanto alcuni autori criticano il coinvolgimento dei metalli nell'evoluzione di diverse malattie neurodegenerative⁽³⁹⁾, vi sono numerose evidenze che dimostrano che gli squilibri ionici possono essere almeno in parte responsabili del danno neuronale. Vi sono prove del fatto che le demenze siano associate a una insufficienza di magnesio (Mg), di cui è nota l'azione protettiva, nel cervello. Ciò potrebbe essere causato sia da un basso apporto dietetico dello ione che da una scarsa capacità dell'organismo a trattenerlo in modo fisiologico. Una spiegazione del fenomeno può essere data dalla interazione tra magnesio e alluminio (Al), metallo neurotossico in grado di inibire l'attività degli enzimi che utilizzano il magnesio come cofattore. Un'altra ipotesi chiama in causa una alterata proteina sierica, probabil-

Geografia, alimentazione e neurodegenerazione: il caso del complesso "sclerosi laterale amiotrofica-Parkinson-demenza" dell'isola di Guam

La sclerosi laterale amiotrofica (ALS) è una malattia neurodegenerativa devastante. Essa è caratterizzata da compromissione dei motoneuroni del corno ventrale del midollo spinale e dei neuroni corticali deputati all'innervazione afferente. La malattia si manifesta come atrofia e debolezza muscolare, che possono avere esito infausto. La ALS è riscontrabile con una distribuzione uniforme in tutto il mondo, con picchi di incidenza in alcune aree del Pacifico occidentale: zone del Giappone o della Nuova Guinea, come l'isola di Guam, le isole Marianne e la penisola di Kii. Queste rilevazioni di tipo epidemiologico hanno suggerito l'importanza di fattori ambientali per l'insorgenza del processo patogenetico.

È confermato in questa patologia il ruolo giocato da uno squilibrio tra concentrazioni di magnesio e calcio rispetto al normale. Nelle aree a rischio di ALS si è riscontrata una bassa concentrazione di magnesio e calcio nel suolo e nell'acqua potabile. Il rapporto tra gli squilibri di questi ioni e la patologia neuronale è stato verificato sperimentalmente nel ratto; mentre l'analisi *post-mortem* su tessuto nervoso di pazienti provenienti dalla penisola di Kii ha dimostrato una diminuzione dei livelli di magnesio rispetto ai controlli, come pure una anomala deposizione di calcio in diverse aree del SNC (sostanza grigia e bianca della corteccia cerebrale, gangli basali, midollo spinale). Sui 120 casi di calcificazione dei legamenti spinali osservati nel mondo, 28 provengono dalla penisola di Kii e 26 di questi appartengono alle aree a più alta incidenza di ALS. I bassi livelli di magnesio e calcio riscontrati nei legamenti spinali e nelle ossa sono una componente costantemente riscontrata in questi pazienti. Ciò suggerisce come una diminuzione dell'apporto alimentare di questi due elementi possa contribuire alla patogenesi⁽⁴⁷⁾.

Altra componente ambientale legata alla patologia e strettamente dipendente dalla dieta è da ricercarsi nel consumo dei semi di un particolare vegetale (*Cycas circinalis* L.). Questi semi sono tradizionalmente impiegati nelle aree a rischio come alimento e/o a scopo medicamentoso. Nei semi di questa cicadacea sono state identificate diverse tossine, tra cui la β -N-metilammino-L-alanina (L-BMAA). Questa sostanza è un aminoacido del tutto particolare in quanto appartiene alla categoria delle fonti alimentari di azoto non proteico. La neurotossicità della sostanza ha affinità con l'esito dell'eccitotossicità da glutammato. È noto infatti che la L-BMAA, in analogia con un'altra tossina implicata nel neurolatirismo (la β -N-oxalilammino-L-alanina, L-BOAA) provoca eccitotossicità mediata dall'attivazione dei recettori glutamatergici di tipo AMPA. I modelli sperimentali approntati per riprodurre la ALS mediante uso delle neurotossine non si sono rivelati efficaci. Ciò è da mettere in relazione alla necessità di altri fattori che condizionano pesantemente l'instaurarsi della patologia⁽⁴¹⁾. La presenza delle tossine e le elevate concentrazioni plasmatiche di cisteina riscontrate sia negli abitanti dell'isola di Guam che in pazienti europei con demenza di Alzheimer e Parkinson hanno suggerito l'ipotesi che anche questo aminoacido solforato possa contribuire alla neurodegenerazione in tutte e tre le forme degenerative. Il fatto che la cisteina e la L-BMAA siano in grado di passare facilmente la barriera ematoencefalica, grazie all'assenza di un gruppo acido ω terminale, ne aumenta il potenziale neurotossico.

La neurotossicità da cisteina è però condizionata alla sua trasformazione in un metabolita altamente neurotossico (α -ammino carbammato), la cui formazione dipende dalla concentrazione fisiologica dello ione bicarbonato⁽³¹⁾. Le vie metaboliche attraverso cui si possono formare aminoacidi solforati a presunta attività neurotossica (ad esempio cisteina e acido cistein sulfonico) sono state studiate in colture primarie cerebrali di ratto. In questo modello sperimentale si è dimostrato che solo l'acido cistein sulfonico è capace di indurre eccitotossicità con potenza maggiore rispetto al glutammato. Questi risultati rendono ragione del fatto che un alterato metabolismo della cisteina, confermato da elevati livelli neuronali di taurina nei pazienti con ALS, possa essere rilevante in tutte queste patologie⁽⁴⁸⁾. Anche il contenuto di glutammato nel SNC è ovviamente implicato nel danno eccitotossico delle più importanti patologie neurodegenerative. Questo è un fenomeno che non solo collega le varie demenze (vascolare e di tipo Alzheimer), ma può essere chiamato in causa per la neurodegenerazione selettiva nella ALS. Nei pazienti affetti dalla malattia si è riscontrato un aumento dei livelli di glutammato nel liquor e negli spazi extracellulari. Il fenomeno è evidentemente condizionato dall'apporto esogeno di glutammato con i cibi. Nei pazienti si è dimostrato, inoltre, un deficit di ricaptazione del glutammato nella corteccia motoria e nel midollo per riduzione del trasporto gliale. Il risultato è un ulteriore aumento dei livelli di glutammato nel liquor⁽⁴⁹⁾. Sulla base di queste osservazioni sono state intraprese ricerche utilizzando antagonisti del glutammato, come destrometorfano, lamotrigina e aminoacidi a catena ramificata, al fine di ottenere una protezione; fino ad ora, però, i risultati sono contrastanti⁽⁵⁰⁻⁵²⁾.

Altre teorie sui meccanismi di neurodegenerazione nel caso di ALS chiamano in causa difetti genetici o anomalie immunologiche. Le riconosciute modificazioni puntiformi presenti nel gene dell'enzima superossido dismutasi Cu, Zn-dipendente (SOD₁) tra i pazienti affetti da ALS familiare indicano la possibilità di un incrementato ruolo patogenetico per i fenomeni ossidativi del metabolismo. Quanto questo possa essere condizionato da importanti fattori alimentari, come gli antiossidanti naturali, deve essere ancora chiarito. Di recente sono comparsi lavori che testimoniano l'interesse per questa tematica. Sperimentalmente è stata verificata l'importanza del ruolo di diverse proteasi sul turnover dell'enzima modificato: l'uso di un inibitore sintetico delle proteasi ha portato a un significativo aumento dei livelli di enzima mutato⁽⁵³⁾.

mente albumina, che legherebbe l'Al con maggiore affinità rispetto al Mg e ne condizionerebbe il trasporto attraverso la barriera ematoencefalica⁽⁴⁰⁾.

Lo squilibrio tra bassi contenuti di calcio e magnesio e alti livelli di alluminio può essere considerato una concausa nella complessa patogenesi dell'isola di Guam, e quindi posto alla base sia delle demenze che della sclerosi laterale amiotrofica (ALS) e del Parkinson (dove le neurotossine alimentari giocano però un ruolo preponderante - vedi riquadro pag. 13). La semplice carenza di magnesio che si può superare con una adeguata integrazione dietetica del minerale non pare un sufficiente fattore di rischio per la patologia conclamata. Un modello sperimentale di patologia neuronale può basarsi, invece, sulla contemporanea carenza di calcio-magnesio e una intossicazione da alluminio⁽⁴¹⁾.

Esistono fattori che mettono in relazione le

demenze come l'Alzheimer e le demenze di tipo vascolare. L'ipercolesterolemia, già nota come fattore di rischio per le malattie aterosclerotiche, può essere concausa anche nello sviluppo di demenza di tipo Alzheimer. A livello sperimentale è stato proposto il coniglio ipercolesterolemico come modello per lo studio della deposizione di β -amiloide nel cervello, in quanto gli animali sottoposti a dieta con incremento di colesterolo per 4-8 settimane mostrano una aumentata deposizione di β -amiloide, da lieve a severa, che mima un quadro patologico tipico dell'AD⁽⁴²⁾. Inoltre, un coinvolgimento del metabolismo dei grassi nella neurodegenerazione è ben stabilito dagli studi sui livelli di colesterolo e sul rapporto tra acidi grassi saturi/polinsaturi presenti nella dieta. Un elevato consumo di grassi saturi e colesterolo aumenta il rischio di malattie cardiovascolari a cui è sicuramente associabile lo sviluppo di de-

menze MID⁽⁴³⁾. Ciò è confermato dalla opposta osservazione di un ruolo protettivo esercitato dalla dieta ricca di acidi grassi polinsaturi n-3 (ω -3). È ipotizzato un ruolo degli acidi grassi n-3 sulla permeabilità e la plasticità di membrana. Più significativa appare l'osservazione di una diversa via metabolica che coinvolge l'acido linoleico (n-6) e l'acido α -linolenico (n-3). Solo il primo può essere precursore dell'acido arachidonico e quindi partecipare a una eventuale attivazione della sua cascata, con significato patologico nelle malattie vascolari. Il metabolita più significativo dell'acido α -linolenico è invece l'eicosapentenoico, ritenuto utile per la protezione cardiovascolare e cerebrale. Una dieta a elevato contenuto di pesce (fonte di questi lipidi) è correlata in modo inversamente proporzionale all'incidenza di demenze in genere e della malattia di Alzheimer in particolare.

Vista la notevole importanza che ha la distruzione selettiva dei neuroni colinergici nell'AD, e tenuto conto del ruolo significativo esercitato dal sistema colinergico in fenomeni intellettivi come la memoria e le capacità cognitive, si è tentato un approccio dietetico con integratori di colina per la terapia di tale patologia neurodegenerativa. Sia l'uso di colina che di lecitina si è dimostrato tuttavia poco incoraggiante^(44,45).

Un ultimo aspetto relativo a nutrizione e demenze di più pratico rilievo riguarda non tanto l'effetto che elementi della dieta possono avere sulle malattie cerebrali, ma piuttosto il fatto che le alterazioni cognitive e sensoriali si riverberano sui meccanismi di controllo dell'assunzione di cibo. In particolare, si ricorda l'importanza delle alterazioni dell'olfatto (i neuroni dell'epitelio olfattorio sono uno dei bersagli del processo degenerativo dell'Alzheimer) e conseguentemente del gusto, con perdita di uno degli stimoli importanti per il comportamento alimentare⁽⁴⁶⁾.

I rapporti tra dieta e demenze sono quindi "sfumati". Tranne che in qualche caso molto circoscritto, non è possibile tracciare nelle nostre popolazioni di anziani o di dementi un collegamento diretto tra dieta e processi neurodegenerativi. D'altra parte, le abitudini dietetiche possono contribuire a definire il profilo di rischio di un individuo assieme a tutte le componenti biologiche e di comportamento che condizionano lo stato di salute.

Infine, è bene ricordare l'attenzione che il medico deve dare all'equilibrio dietetico nel demente, perché una carenza alimentare in un organismo fragile potrebbe causare uno scompenso che si riflette anche su altri sistemi e diventa generale.

Vogliamo qui ricordare come Camillo Golgi (1843-1926), grande neuroscienziato e medico, già nel 1875 - negli stessi anni in cui studiava la "reazione nera" - avesse ben individuato questo problema prendendosi cura dei ricoverati cronici e avesse richiamato l'attenzione delle strutture sanitarie e degli amministratori (!) sull'importanza di provvedere a un'adeguata alimentazione degli ammalati della Pia Casa di Abbiategrasso (vedi riquadro a pag. 14).

BIBLIOGRAFIA

1. Lombardi C, Govoni S, Trabucchi M. Sistema nervoso centrale e appetito: possibili siti d'azione per una terapia dell'assunzione di cibo. *Minerva Medica* 75:1-10, 1984.
2. Halford JC, Blundell JE. The 5-HT_{1B} receptor agonist CP-94,253 reduces food intake and preserves the behavioural satiety sequence. *Physiol Behav* 60:933-939, 1996.
3. Lee MD, Aloyo VJ, Fluharty SJ, Simansky KJ. Infusion of the serotonin (5-HT_{1B}) agonist CP-93,129 into the parabrachial nucleus potently and selectively reduces food intake in rats. *Psychopharmacology* 136:304-307, 1998.
4. Holmes MC, French KL, Seckl JR. Dysregulation of diurnal rhythms of serotonin 5-HT_{2C} and corticosteroid receptor gene expression in the hippocampus with food restriction and glucocorticoids. *J Neuroscience* 17:4056-4065, 1997.
5. Wellman PJ, Davies BT, Morien A, McMahon L. Modulation of feeding by hypothalamic paraventricular nucleus alpha 1- and alpha 2-noradrenergic receptors. *Life Sciences* 53:669-679, 1993.
6. Thompson DA, Penicaud L, Welle SL. Alpha 2-adrenoreceptor stimulation inhibits thermogenesis and food intake during glucoprivation in humans. *Am J Physiol* 247:560-566, 1984.
7. Leibovitz SF. Hypothalamic paraventricular nucleus: interaction between alpha2-noradrenergic system and circulating hormones and nutrients in relation to energy balance. *Neurosci Behav Rev* 12:101-109, 1988.
8. Steffens AB, Scvheurink AJ, Luiten PG, Bohus B. Hypothalamic food intake regulating areas are involved in the homeostasis of blood glucose and plasma FFA levels. *Physiol Behav* 44:581-589, 1988.
9. Keesey RE. A set point analysis of the regulation of body weight. In: Stunkard AJ (Ed.). *Obesity*. Philadelphia, WB Saunders Company, 144-166, 1980.

Dalla lettera autografa di Camillo Golgi al Direttore della Pia Casa di Abbiategrasso (nel testo P.C.), sulla tabella dietetica dei ricoverati degenti nelle infermerie e nei reparti cronici dell'ospizio (Per cortesia del Dr. Antonio Guaita, Istituto Geriatrico C. Golgi di Abbiategrasso)

Il Golgi, al tempo della lettera citata, era direttore medico della Pia Casa degli Incurabili di Abbiategrasso. Negli stessi anni nei quali si dedicò alla ricerca di base scoprendo la "reazione nera", si prese cura sotto tutti gli aspetti dei ricoverati di cui era responsabile, usando la propria cultura scientifica per ottenere dall'amministrazione di appartenenza i fondi necessari a fornire la migliore assistenza possibile (nel caso specifico un'alimentazione adeguata) ai ricoverati cronici. Nelle note a margine, qui non riportate, il Golgi cita la letteratura e le tabelle dietetiche di altri ospedali esteri a supporto delle proprie richieste.

Abbiategrasso, 15 luglio 1875

Onorevole Signor Direttore,
nella lettera n. 296 a me diretta la S.V. Ill.ma lamentava la presenza dei casi "in cui ai ricoverati nelle infermerie e nei reparti cronici vien dietro ordinazione medica somministrato un vitto speciale, oltre l'ordinario che molti di questi vendono. Ciò - Ella giungeva - cagiona all'Amministrazione della P.C. una maggiore spesa non giustificata dalla reale necessità di una migliore alimentazione". [...]

Io non ho esitanza alcuna a dichiarare che ad un'interpellanza così formulata mi trovo in grande imbarazzo a rispondere, avvegnaché la mia risposta assolutamente non può essere in armonia con concetto esclusivamente economico da cui l'interpellanza stessa è ispirata.

La S.V. allo scopo di ottenere un'economia per la P.C. evidentemente tenderebbe ad attivare una riduzione del vitto giornaliero dei cronici: ora se io do uno sguardo alle norme dietetiche vigenti in questo stabilimento, scorgo che la quantità di alimento, massime quelle del cosiddetto alimento plastico (carne, uova, formaggio, ecc.) fissata per ciascun ricoverato trovasi già ad un livello così basso, che lungi dal trovare argomento per suggerire riforme dirette a portare una restrizione, sarei portato a proporre che almeno la dose dell'alimento plastico venga alquanto elevata. Se per dimostrare che l'alimentazione plastica dei nostri ricoverati trovasi già ad minimum tale (pur tenuto calcolo delle costituzioni fisiche prevalenti in questo stabilimento e del sistema di vita qui tenuto), da non concedere ulteriori riduzioni, io volessi ricorrere ai confronti, non avrei che citare a caso come esempio questo o quello stabilimento estero o nostrale, sicuro che forse senza eccezioni vedrebbe una ben grande sproporzione tra l'alimentazione classica usata da noi e quella usata altrove; ma davanti alla cifra di 54 gr. di carne cotta data ai ricoverati di questo ospizio, quando vogliansi ricordare le più elementari nozioni fisiologiche relative all'alimentazione, la dichiarazione mia di non fare proposte restrittive credo non abbia bisogno di giustificazioni.

10. Trayhurn P, Duncan JS, Rayner DV. Acute cold-induced suppression of ob (obese) gene expression in white adipose tissue of mice: mediation by the sympathetic system. *Biochem J* 311:131-134, 1995.
11. Saladin R, De Vos P, Guerre-Millo M, Leturque A, Girard J, Staels B, Auwerix J. Transient increase in obese gene expression after food intake and insulin administration. *Nature* 377:527-529, 1995.
12. Peret J, Macaire I, Chanez M. Schedule of protein ingestion, nitrogen and energy utilisation and circadian rhythm of hepatic glycogen, plasma corticosterone and insulin in rats. *J Nutr* 103:866-874, 1973.
13. Saladin R, Staels B, Auwerx J, Briggs M. Regulation of gene expression in rodents and humans. *Horm Metab Res* 28:638-641, 1996.
14. Kieffer TJ, Heller SR, Habener JF. Leptin receptors expressed on pancreatic beta-cells. *Bioch Bioph Res Comm* 224:522-527, 1996.
15. Giacobino JP. Beta3-adrenoreceptor: an update. *Eur J Endocrinol* 377:530-532, 1995.
16. Moynat M, Deng C, Muzzin P, Assimacopoulos-Jeannet F, Seydoux J, Dulloo AG, Giacobino PP. Modulation of obese gene expression in rat brown and white adipose tissues. *Febs Lett* 373:131-134, 1995.
17. Giacobino JP. Role of beta3-adrenoreceptor in the control of leptin expression. *Horm Metab Res* 28:633-637, 1996.
18. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Chronic intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity. *Endocrinology* 133:1753-1758, 1993.
19. Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Intracerebroventricular administration of neuropeptide-Y to normal rats has divergent effect on glucose utilization by adipose tissue and skeletal muscle. *Diabetes* 43:764-769, 1994.
20. Rohner-Jeanrenaud F, Cusin I, Sainsbury A, Zakrzewska KE, Jeanrenaud B. The loop system between neuropeptide-Y and leptin in normal and obese rodents. *Horm Metab Res* 28:642-648, 1996.
21. Vettor R, Zarjevski N, Cusin I, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. Induction and reversibility of an obesity syndrome by intracerebrovascular neuropeptide-Y administration to normal rats. *Diabetologia* 37:1202-1208, 1994.
22. Meador K, Loring D, Nichols M, Zamrini E, Rivner M, Posas H, Thompson E, Moore E. Preliminary findings of high-dose thiamine in dementia of Alzheimer's type. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 6:222-229, 1993.
23. Maziere C. Le groupe méthyle. Son rôle fondamental dans le métabolisme cellulaire. *Cah Nutr Diet* 26:177-184, 1991.
24. Florence TM. The role of free radicals in disease. *Aust NZ J Ophthalmol* 23:3-7, 1995.
25. Emerit J, Klein JM, Coutellier A, Congy F. Free radicals and lipid peroxidation in cell biology: physiopathologic prospects. *Pathologie Biologie* 39:316-327, 1991.
26. Gietzen DW. Neuronal mechanisms in the responses to amino acid deficiency. *J Nutr* 123:610-625, 1993.
27. Golub MS, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AG. Developmental zinc deficiency and behavior. *J Nutr* 125:226S-227S, 1995.
28. Walter T. Effect of iron-deficiency anaemia on cognitive skills in infancy and childhood. *Baillieres Clin Haematol* 7:815-827, 1994.
29. Basil HS. Iodine deficiency and fetal brain damage. *New Engl J Med* 331:1770-1771, 1994.
30. Cao XY, Jiang XM, Dou ZH, Rakeman MA, Zhang ML, O'Donnell K, Ma T, Kareem A, DeLong N, DeLong GR. Timing of vulnerability of the brain to iodine deficiency in endemic cretinism. *New Engl J Med* 331:1739-1744, 1994.
31. Onley JW, Zorumski C, Price MT, Labrutere J. L-cysteine, a bicarbonate-sensitive endogenous excitotoxin. *Science* 29:1619-1620, 1990.
32. Onley JW. Excitotoxins in foods. *Neurotoxicology* 15:535-544, 1994.
33. Jeandel C, Nicolas MB, Dubois F, Nabet-Belleville F, Penin F, Cuny G. Lipid peroxidation and free radical scavengers in Alzheimer's disease. *Gerontology* 35:257-282, 1989.
34. Behl C, Holsboer F. Oxidative stress in the pathogenesis of Alzheimer's and antioxidant neuroprotection. *Fortschr Neurologie-Psychiatrie* 66:113-121, 1998.
35. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, Klauber MR, Scafer K, Grundman M, Woodbury P, Growdon J, Cotman CW, Pfeiffer E, Scheider LS, Thal LJ. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *New Engl J Med* 336:1216-1222, 1997.
36. Jenner P. Oxidative stress as a cause of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 136:6-15, 1991.
37. Scheider WL, Hershey LA, Vena JE, Holmlund T, Marshall JR. Freudenheim Dietary antioxidants and other dietary factors in the etiology of Parkinson's disease. *Movement Disorders* 12:190-196, 1997.
38. De Rich MC, Breteler MM, den Breeijen JH, Launer LJ, Grobbee DE, van der Meche FG, Hofman A. Dietary antioxidants and Parkinson's disease. The Rotterdam Study. *Arch Neurol* 54:762-765, 1997.
39. Ahlskog JE, Waring SC, Kurland LT, Petersen RC, Moyer TP, Harmsen WS, Maranganore DM, O'Brien PC, Esteban-Santillan C, Bush V. Guamanian neurodegenerative disease: investigation of the calcium metabolism/heavy metal hypothesis. *Neurology* 45:1340-1344, 1995.
40. Glick JL. Dementias: the role of magnesium deficiency and an hypothesis concerning the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Medical Hypotheses* 31:211-225, 1990.
41. Durlach J, Bac P, Durlach V, Bara M, Guiet-Bara A. Are age-related neurodegenerative diseases linked with various types of magnesium depletion? *Magnesium Research* 10:339-353, 1997.
42. Sparks DL, Scheff SW, Hunsaker JC, Liu H, Landers T, Gross DR. Induction of Alzheimer-like beta-amyloid immunoreactivity in the brains of rabbits with dietary cholesterol. *Exp Neurol* 126:88-94, 1994.

43. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Witteman JC, Hofman A, Breteler NM. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 42:776-782, 1997.
44. Vatassery GT, Maletta GJ. Relationship between nutrition and dementia in the elderly. *Psychiat Med* 1:429-443, 1983.
45. Gray GE. Nutrition and dementia. *J Am Dietetic Assoc* 89:1795-1802, 1989.
46. Schiffman SS. Taste and smell losses in normal aging and disease. *J Am Med Assoc* 278:1357-1362, 1997.
47. Yasui M, Ota K, Yoshida M. Effects of low calcium and magnesium dietary intake on the central nervous system tissues of rats and calcium-magnesium related disorders in the amyotrophic lateral sclerosis focus in the Kii Peninsula of Japan. *Magnesium Research* 10:39-50, 1997.
48. Abeta S. Cytotoxicity of excitatory sulfur amino acids in primary cultured rat cerebral neurons. *Rinsho Shinkeigaku - Clin Neurol* 35:1092-1097, 1995.
49. Rothstein JD, Marin LJ, Kuncl RW. Decreased glutamate transport by the brain and spinal cord in amyotrophic lateral sclerosis. *New Engl J Med* 326:1464-1468, 1992.
50. Testa D, Caraceni T, Fetoni V. Branched-chain amino acids in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 236:445-447, 1989.
51. Askmark B, Aquilonius SM, Gillberg PG, Liedholm LJ, Stalberg E, Wuopio R. A pilot trial of dextromethorphan in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56:197-200, 1993.
52. Eisen A, Stewart H, Schulzer M, Cameron D. Antiglutamate therapy in amyotrophic lateral sclerosis: a trial using lamotrigine. *Can J Neurol Sci* 20:297-301, 1993.
53. Hoffman EK, Wilcox HM, Scott RW, Siman R. Proteasome inhibition enhances the stability of mouse Cu/Zn superoxide dismutase with mutations linked to familial amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 139:15-20, 1996.