



**PROGRAMMA DI RICERCA STM
PROGRAMMA SPECIALE PER LA PROMOZIONE DELLA COLLABORAZIONE
INTERNAZIONALE TRA CNR ED ISTITUZIONI DI RICERCA STRANIERI
ATTRAVERSO LA MOBILITA' DI BREVE DURATA DI STUDIOSI E
RICERCATORI ITALIANI E STRANIERI**

RELAZIONE FINALE

Il fruitore: Federica Prinelli

Istituto di afferenza: Istituto di Tecnologie Biomediche – Consiglio Nazionale delle Ricerche; con qualifica: Assegnista di Ricerca

Dipartimento di afferenza Scienze Biomediche

Titolo del programma: The Impact of Nutrition on Age-Related Diseases

Settore del progetto: Ricerca/epidemiologia

Istituzione ospitante: Il seguente programma di ricerca si è svolto presso l’Aging Research Center (ARC), afferente al Department of Neurobiology, Care Sciences and Society, Karolinska Institutet e Università di Stoccolma nel gruppo diretto dalla Professoressa Laura Fratiglioni.

Responsabile: Prof. Laura Fratiglioni, MD, PhD

Obiettivo del programma:

Migliorare le conoscenze sulla complessa relazione che intercorre tra fattori di rischio modificabili, come la dieta, e le malattie legate all’invecchiamento, con particolare attenzione alle malattie neurodegenerative, allo scopo di individuare efficaci strategie di intervento preventivo.

Principali attività svolte durante il soggiorno:

Durante il periodo trascorso presso l’ARC, ho avuto l’opportunità di avere accesso al database dello studio longitudinale " SNAC-K Population Study " condotto su un campione di circa 3400 adulti svedesi di 60 anni o più residenti nell’area di Kungsholmen, nel centro di Stoccolma.

Le attività di cui mi sono occupata, in collaborazione con il gruppo di ricerca, sono state le seguenti:

- 1- affiancamento ai ricercatori del team per la discussione e la definizione di un



approccio metodologico appropriato per la caratterizzazione di profili nutrizionali nella popolazione in esame. Sono stati pertanto condotti una serie di incontri preliminari volti a discutere le possibili strategie di analisi sulla base dei dati disponibili;

- 2- inizialmente, mi sono occupata della conduzione di un'approfondita revisione della letteratura
- 3- in seguito ho collaborato nel ricodificare le informazioni dietetiche raccolte attraverso un questionario alimentare per frequenza di consumo, e nell'utilizzo di tecniche di analisi statistica avanzate per la definizione di modelli dietetici *a posteriori* a partire dai nutrienti assunti da ciascun alimento;
- 4- a seguire mi è stato dato completo accesso al database SNACK permettendomi di condurre delle analisi preliminari per l'identificazione di specifici modelli dietetici;
- 5- successivamente è stata messa a punto la metodologia analitica per lo studio dell'associazione tra le abitudini alimentari e il decadimento cognitivo durante un periodo di osservazione di 6 anni;
- 6- parallelamente a queste attività, ho partecipato a workshop e meeting individuali coi membri del Medical Group dell'ARC volti a discutere e commentare i progetti in corso;
- 7- infine sono stati discussi ed interpretati i principali risultati ottenuti e sono state concordate le future attività (stesura di una prima bozza di lavoro scientifico).

Rilevanza e prospettive future:

Una migliore conoscenza della complessa relazione tra dieta e declino cognitivo potrebbe essere molto utile per la messa a punto di raccomandazioni e linee guida volte a supportare strategie preventive e di intervento nella popolazione.

Questa esperienza mi ha consentito di interfacciarmi e confrontarmi con un team di ricercatori di livello internazionale altamente specializzato e con comprovata esperienza in ambito epidemiologico e delle malattie legate all'invecchiamento.

Il programma inoltre, favorisce la cooperazione scientifica e lo scambio di competenze tra le due Istituzioni, e sarà punto di partenza per future collaborazioni dalle quali entrambe potranno trarne beneficio. Al termine del soggiorno sono intenzionata a mantenere la collaborazione con l'ARC, per proseguire con il programma di ricerca e con la stesura di lavori scientifici, ed avviare un nuovo progetto con l'obiettivo di mettere a confronto le abitudini alimentari della popolazione svedese, con quelle derivate da uno studio prospettico Italiano, per valutarne il differente impatto sul processo di invecchiamento, se presente.

Milano, 22/02/2017



Riassunto progetto di ricerca

Introduzione

Con l'aumento dell'aspettativa di vita, sta aumentando drammaticamente anche la popolazione anziana e il numero di persone affette da declino cognitivo e demenza, che costituisce oggi una delle maggiori cause di disabilità nella popolazione generale. Nel 2015, a livello mondiale circa 47 milioni di persone ne erano affette con una prevalenza di malattia nei soggetti sopra i 60 anni di età del 3.9%, con variazioni in funzione delle diverse aree geografiche. In Europa circa 7.3 milioni di persone ne sono colpite con una prevalenza aggiustata per età del 6.4%. Considerato che ad oggi non esiste una terapia efficace per la cura delle demenze e i costi per la gestione degli ammalati è spesso insostenibile, vi è un notevole interesse nell'individuazione di strategie non farmacologiche in grado di prevenire o ritardare la diagnosi di malattia rallentando la progressione di declino cognitivo nella popolazione. Poiché non è possibile intervenire sui fattori di rischio non modificabili come l'età, il sesso, la familiarità e la predisposizione genetica, agire sui fattori modificabili come la sedentarietà, il fumo di sigaretta e le scorrette abitudini alimentari sembra l'approccio più promettente. Negli ultimi anni si è infatti osservato che la dieta gioca un ruolo fondamentale nel determinare il rischio di ammalare di demenza. Gli studi osservazionali e i trial clinici condotti fino ad ora sembrano suggerire che l'assunzione di specifiche componenti dietetiche (nutrienti, polifenoli, etc.), il consumo di alcuni gruppi di alimenti e l'aderenza a determinati modelli alimentari, sono fattori protettivi per la demenza in particolare per l'AD. Tra questi troviamo gli acidi grassi polinsaturi (omega-3), gli antiossidanti (vitamina C), le vitamine del gruppo B (B12 e B9), il consumo di pesce, frutta e verdura e l'aderenza alla Dieta Mediterranea. Gli studi sul singolo nutriente o cibo, sebbene utili per la comprensione dell'effetto di quel componente alimentare da un punto di vista biologico, non tengono conto dell'interazione tra i vari alimenti all'interno di uno stesso pasto o dei nutrienti all'interno dello stesso alimento, pertanto negli ultimi anni l'interesse è stato rivolto alla definizione di modelli dietetici in grado di catturare le abitudini alimentari nel loro complesso attraverso tecniche di analisi a priori e a posteriori. Sebbene di notevole interesse, ad oggi sono pochi gli studi prospettici, che hanno valutato l'effetto dei modelli dietetici nel lungo termine, e i risultati sono spesso disomogenei tra studi e tra le diverse popolazioni. L'obiettivo di questa analisi è stato pertanto quello di analizzare le abitudini alimentari di una popolazione svedese utilizzando un approccio analitico in grado di esplorare l'associazione tra modelli dietetici e funzione cognitiva.

Materiali e metodi:

Designo di Studio e Popolazione. Lo studio SNACK è uno studio longitudinale che è stato condotto a partire dal 2001, su un campione casuale semplice di persone di età superiore ai 60 anni residenti nell'area di Kungsholmen nel centro di Stoccolma. In totale sono stati arruolati nello studio 3363 soggetti (2001-2004), ciascuno è stato sottoposto ad una visita medica approfondita ed un'accurata un'intervista per la raccolta di informazioni socio-demografiche, cliniche, storia pregressa di malattia, uso di farmaci, stili di vita, etc. Ciascun soggetto è stato sottoposto ad una batteria di test neuropsicologici tra cui il Mini Mental State Examination (MMSE), strumento d'elezione per lo screening del deterioramento cognitivo nella popolazione generale. Inoltre è stato anche prelevato un campione di sangue per le comuni indagini biochimiche e per la determinazione del genotipo APOE. Il disegno di studio prevede inoltre una visita di follow-up ogni 3 anni in cui vengono raccolte le stesse informazioni del basale. Dopo aver escluso i soggetti con diagnosi di demenza o con il dato mancante (n=321), soggetti con MMSE<27 o con il dato mancante (n=311), soggetti che non avevano restituito il questionario alimentare (n=1916), i soggetti analizzati sono stati 815.



Ogni partecipante ha fornito il proprio consenso informato a prendere parte allo studio.

Valutazione delle abitudini alimentari

A ciascuno dei partecipanti che ha preso parte allo studio, è stato chiesto di compilare un questionario alimentare semi-quantitativo per valutare la frequenza di consumo di 98 alimenti e bevande relativamente all'ultimo anno in una scala da 1 a 9: da mai a 4 volte o più a settimana. Il database nazionale di composizione degli alimenti svedese è stato utilizzato per calcolare il consumo giornaliero di energia e dei principali micro- e macronutrienti.

Funzione cognitiva globale

Per valutare la funzione cognitiva, il MMSE è stato somministrato al baseline e al primo (dopo 3 anni) e al secondo follow-up (dopo 6 anni). Il MMSE è un questionario costituito da 30 items che include domande su differenti domini: orientamento spaziale e temporale, attenzione e calcolo, recall, linguaggio, abilità nell'eseguire comandi verbali e scritti, e costruzione visiva.

Analisi statistiche

Le analisi sono state condotte a partire dai 25 micro- e macronutrienti scelti in modo da poter meglio rappresentare le abitudini alimentari tipiche della popolazione svedese. È stata utilizzata una tecnica di riduzione dei dati, l'analisi fattoriale delle componenti principali, per identificare i principali fattori che potessero spiegare la maggior parte della variabilità del consumo di nutrienti nella popolazione. Una miglior interpretazione dei fattori dietetici è stata possibile valutando le correlazioni bivariate tra ciascun fattore (punteggio continuo) e il consumo dei principali 26 gruppi alimentari derivati dal questionario alimentare. Ogni partecipante è stato poi raggruppato in tre categorie sulla base dei terzili dei punteggi dei fattori. L'associazione tra i modelli dietetici così derivati e il cambiamento del punteggio di MMSE nel tempo, è stato valutato utilizzando un modello di regressione lineare a effetti misti per misure ripetute con i relativi intervalli di confidenza al 95%.

Risultati preliminari

Sono stati identificati 5 modelli dietetici che complessivamente spiegano più dell'85% della variabilità della dieta dei partecipanti (tabella 1). I fattori sono stati rinominati sulla base del peso di ogni nutriente in ciascun fattore e sulla base delle correlazioni con i gruppi alimentari definiti sulla base dei dati disponibili in: vitamine e fibre, prodotti animali, grassi animali e vegetali, calcio e fosforo, vitamina B12 e retinolo. Dopo aver controllato per i potenziali confondenti (età, sesso, educazione, stato civile, attività fisica, fumo, indice di massa corporea, supplemento di vitamine e minerali, malattie vascolari, diabete, tumori, e genotipo APOE, MMSE al baseline e decesso) quello che è emerso è che un elevato consumo del 1° pattern (β 0.137, 95%IC 0.055 to 0.220) e del 2° pattern si associava ad un minor declino cognitivo (β 0.111, 95%IC 0.031 to 0.192) mentre il 5° modello si associava ad un aumento del declino cognitivo (β -0.094, 95%IC -0.174 to 0.013) durante i sei anni di follow-up.

Conclusioni

I risultati preliminari sembrano suggerire che un consumo elevato di vitamine e fibre provenienti da frutta, verdura e cereali integrali, ha un effetto protettivo rispetto al declino cognitivo che inevitabilmente aumenta all'aumentare dell'età, come ampiamente riportato in letteratura. Anche il consumo di proteine animali risulta essere un fattore protettivo mentre un eccessivo consumo di vitamina B12 e retinolo, è deleterio per il deterioramento delle funzioni cognitive. Una possibile spiegazione potrebbe risiedere nelle differenti fonti alimentari. Da una prima esplorazione sembra infatti che il pattern 'Prodotti animali' correli principalmente con le carni fresche, pollame e pesce mentre il pattern 'Vitamina B12 e retinolo' correla con



carni processate e interiora e questo potrebbe effettivamente spiegare l'aumentato rischio sulla funzione cognitiva. Ulteriori analisi saranno necessarie per meglio comprendere il ruolo delle singole fonti alimentari dei nutrienti analizzati.

Tabella 1. Matrice dei pesi e varianza spiegata per i 5 principali fattori identificati nell'analisi fattoriale.

Nutrienti	Matrice dei pesi				
	Vitamine e fibre	Proteine animali	Grassi animali e vegetali	Calcio e fosforo	Vitamina B12 e retinolo
Proteine totali		0.9481			
Fibre	0,8209				
Disaccaridi				0.4148	
Colesterolo		0.5388	0.4215		
Acidi grassi saturi	-0.5136		0.6271		
Acidi grassi monoinsaturi	-0.4681		0.7850		
Acidi grassi polinsaturi			0.6582		
Acidi grassi polinsaturi a lunga catena		0.5858			
Fosfato		0.5541		0.7135	
Ferro					
Calcio				0.9447	
Potassio	0.8205				
Sodio		0.6194			
Magnesio	0.7960				
Selenio		0.8436			
Vitamina C	0.8231				
Vitamina B1	0.6173				
Vitamina B3		0.7571			
Acido folico	0.9041				
Vitamina B12					0.8402
Vitamina D		0.5468			
Vitamina E	0.6096				
Zinco		0.8236			
Retinolo					0.8406
β-carotene equivalente	0.6872				
Proporzione di varianza	27.86	25.41	12.68	11.24	9.25
Varianza spiegata cumulativa	27.86	53.27	65.94	77.18	86.44



Tabella 2. Progressione di declino cognitivo (MMSE) nei 6 anni di follow-up (coefficiente β) e 95% intervalli di confidenza (95%IC) entro ciascun terzile dei modelli dietetici (n=815)

Modelli dietetici	Modelli dietetici \times Tempo β^* (95% CI)	P-value
I Vitamine e fibre		
I ter. x tempo	Ref	-
II ter. x tempo	0.153 (0.071 to 0.235)	<0.001°
III ter. x tempo	0.137 (0.055 to 0.220)	0.001°
II Prodotti Animali		
I ter. x tempo	Ref	-
II ter. x tempo	0.090 (0.009 to 0.172)	0.030°
III ter. x tempo	0.111 (0.031 to 0.192)	0.007°
III Grassi animali e vegetali		
I ter. x tempo	Ref	-
II ter. x tempo	0.028 (-0.052 to 0.108)	0.486
III ter. x tempo	0.062 (-0.020 to 0.143)	0.137
IV Calcio e fosforo		
I ter. x tempo	Ref	-
II ter. x tempo	-0.011 (-0.093 to 0.071)	0.791
III ter. x tempo	-0.005 (-0.086 to 0.076)	0.899
V Vitamina B12 e retinolo		
I ter. x tempo	Ref	-
II ter. x tempo	-0.034 (-0.116 to 0.047)	0.408
III ter. x tempo	-0.094 (-0.174 to 0.013)	0.022°

*Modello aggiustato per introito calorico totale, età, sesso, educazione, stato civile, attività fisica, fumo, BMI, supplementi di vitamine/minerali, malattie vascolari, diabete, tumori, cancro, depressione, APOE ϵ 4, decesso. Coefficienti positivi indicano un minore declino nel punteggio dell'MMSE mentre valori negativi indicano un declino maggiore.

Bibliografia:

1. Prince M, et al. The Epidemiology and Impact of Dementia: Current State and Future Trends. Geneva: World Health Organization;2015
2. Baumgart M, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimer's & Dementia* 11:718-726;2015
3. Cao L, et al. Dietary Patterns and Risk of Dementia: a Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Mol Neurobiol* 53:6144–6154;2016
4. Shakersain B, et al. Prudent diet may attenuate the adverse effects of Western diet on cognitive decline. *Alzheimers Dement.* 2016 Feb;12(2):100-9.