



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Psicologia Generale

**Corso di Laurea Magistrale in
Neuroscienze e Riabilitazione Neuropsicologica**

Tesi di Laurea Magistrale

L'epigenetica nutrizionale applicata alla psicologia

The nutritional epigenetics applied to psychology

Relatrice: Prof.ssa Paola Bressan

Laureanda: Claudia Guarrera

Matricola: 1232178

Anno Accademico: 2022/2023

Indice

| | |
|---------------------------|----------|
| Introduzione | 2 |
|---------------------------|----------|

PARTE 1

COME IL CIBO INFLUENZA LA MENTE: L'INFANZIA

| | |
|---|-----------|
| CAPITOLO 1. Malnutrizione per eccesso | 4 |
| 1.1 Sperimentazione animale..... | 13 |
| 1.2 Evidenze sull'uomo | 17 |
| | |
| CAPITOLO 2. Malnutrizione per difetto | 20 |
| 2.1 Sperimentazione animale..... | 26 |
| 2.2 Evidenze sull'uomo: dai casi di carestia ai regimi alimentari alternativi | 30 |
| | |
| CAPITOLO 3. Integrazioni nutrizionali..... | 34 |

PARTE 2

COME IL CIBO INFLUENZA LA MENTE: L'ETÀ ADULTA

| | |
|---|-----------|
| CAPITOLO 1. Obesità e malattie neurodegenerative | 40 |
| | |
| CAPITOLO 2. Asse microbiota-intestino-cervello..... | 47 |
| | |
| CAPITOLO 3. La MeDi, fattore di protezione per malattie neurodegenerative | 56 |

Introduzione

Oggi sempre più evidenze suggeriscono che l'alimentazione influisce significativamente sul funzionamento del cervello. Sia l'eccesso che la carenza di nutrienti essenziali sono in grado di condizionare la mente durante tutto l'arco di vita. La prima parte di questo elaborato si concentrerà sull'infanzia, mostrando l'impatto che l'alimentazione ha sullo sviluppo cognitivo e psicologico dei bambini. La seconda parte verterà sull'età adulta, e più precisamente, sulla vecchiaia, distinguendo due filoni di analisi: l'alimentazione come cofattore causale di malattie neurodegenerative, e l'alimentazione come modello d'intervento per un buon invecchiamento.

All'inizio degli anni '90, Barker ipotizzò che fattori ambientali prenatali e postnatali potessero interagire con la genetica, programmando la salute e la malattia in età adulta (Barker, 2004; Barker et al., 1993). L'alimentazione rappresenta un fattore ambientale capace di influenzare sia direttamente che il consumo di determinati alimenti può avere sulle funzioni cognitive. Ad esempio, il consumo di quantità eccessive o insufficienti di zucchero può avere un impatto rapido sulle funzioni cognitive. Il consumo eccessivo di zucchero può portare a picchi eccessivi di glucosio nel sangue seguiti da un rapido calo, che può causare problemi di concentrazione e umore altalenante (Horton & Yates, 1987). Per influenza indiretta, invece, facciamo riferimento a meccanismi a lungo termine attraverso i quali l'alimentazione può incidere sulla salute mentale. Questi meccanismi possono includere influenze sullo stato infiammatorio del corpo, sul microbiota intestinale (il complesso ecosistema di batteri nell'intestino), e sulle alterazioni ormonali.

Inoltre, l'alimentazione è in grado di influenzare la mente anche attraverso meccanismi epigenetici. L'epigenetica è una branca della biologia molecolare che si occupa di studiare i cambiamenti nell'espressione genica che non sono causati da mutazioni genetiche e che possono essere reversibili ed ereditabili. I meccanismi epigenetici intervengono per l'intera vita dell'organismo, fin dalla fecondazione dell'ovulo (Bottaccioli, 2014). A differenza del codice genetico, l'informazione epigenetica mantiene una certa plasticità, risultando reversibile (Probst et al., 2009).

Per comprendere il grande impatto che l'epigenetica ha sulla trasformazione del fenotipo, basti guardare lo sviluppo dei gemelli monozigoti. I gemelli monozigoti sono geneticamente identici; inoltre, la maggior parte di essi risulta essere alla nascita, e per i successivi primi anni di vita, anche epigeneticamente molto simile (Fraga et al., 2005). Col passare degli anni, però, la situazione cambia. L'influenza dell'ambiente sui gemelli può portare ad un accumulo di modificazioni epigenetiche, tra cui differenze nella metilazione del DNA e nell'acetilazione degli istoni.

La metilazione del DNA consiste nell'aggiunta di gruppi metile (gruppi costituiti da un atomo di carbonio legato a tre atomi di idrogeno) alle citosine del DNA, ciò può portare al silenziamento dell'espressione di alcuni geni. L'acetilazione dell'istone è un processo epigenetico che prevede l'aggiunta di gruppi acetile (gruppi costituiti da un atomo di carbonio legato a due atomi di idrogeno e un gruppo carbonilico) alle proteine istoniche. Tali proteine sono fondamentali, poiché permettono al DNA di avvolgersi attorno ad esse per formare la cromatina. L'acetilazione dell'istone facilita la trascrizione genetica, permettendo un maggiore accesso degli enzimi al DNA (Fitz-James & Cavalli, 2022).

È emerso che i gemelli che presentano differenze più significative nella metilazione del DNA e nell'acetilazione degli istoni sono coloro i quali hanno trascorso meno tempo insieme o hanno avuto storie mediche più divergenti. Queste interessanti correlazioni hanno suggerito che le variazioni epigenetiche che si accumulano durante la vita postnatale sono, almeno in parte, influenzate dalle condizioni ambientali (Feil, 2006).

Qui parleremo di epigenetica nutrizionale o nutri-genetica, riferendoci a quel campo di studi che indaga gli effetti che i diversi nutrienti contenuti negli alimenti possono avere sul DNA. Naturalmente, il cibo non può modificare direttamente la sequenza del DNA di un individuo; tuttavia, è in grado di influenzarne l'espressione attraverso meccanismi di modulazione epigenetica.

Lo scopo di questa tesi è quello di portare alla luce il ruolo critico dell'epigenetica nutrizionale sulla salute della mente, fornendo spunti su possibili modelli di intervento, in un'ottica sia di correzione che di prevenzione.

Parte 1. Come il cibo influenza la mente: l'infanzia

Capitolo 1. Malnutrizione per eccesso

L'obesità è una delle sfide sanitarie più rilevanti e costose che il mondo moderno si ritrova a dover affrontare (Huynh et al., 2020; Tremmel et al., 2017). Tale fenomeno risulta essere in crescita, e contrariamente a quanto si possa supporre, non si limita ai paesi maggiormente sviluppati, ma riguarda le popolazioni di tutto il pianeta, persino quelle più indigenti (Adeloye et al., 2021). Secondo l'OMS, il numero di persone obese nel mondo a partire dal 1980 è raddoppiato. Il dato più recente a livello europeo è ricavabile dal Rapporto del 2022 redatto dall'Ufficio regionale europeo dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS). Tale rapporto ha evidenziato tassi di sovrappeso e obesità di proporzioni epidemiche. Dal documento risulta che il 59% degli adulti europei e quasi 1 bambino su 3 (29% dei maschi e 27% delle femmine) è in sovrappeso o è affetto da obesità (WHO European Regional Obesity, 2022).

Numerosi sono gli studi che hanno evidenziato come l'obesità ed il sovrappeso rappresentino un importante fattore di rischio per i disturbi neurologici (Bhat et al., 2019; Bruce-Keller et al., 2009; O'Brien et al., 2017). A fronte di questo preoccupante quadro di dati, la nostra attenzione si concentrerà sulle influenze negative che la sovralimentazione ha sul sistema nervoso centrale, facendo luce sui vari meccanismi anatomo-fisiologici coinvolti.

Anomalie neuro-strutturali causate dall'obesità

L'obesità è associata a diverse modificazioni della struttura cerebrale, quali riduzione del volume cerebrale, alterazioni nella sostanza bianca (Daoust et al., 2021), atrofia in molte aree del cervello, tra cui il lobo frontale, il giro cingolato anteriore, l'ippocampo e l'ipotalamo (Raji et al., 2010; Figura 1). Inoltre, l'eccessiva adiposità correla con la diminuzione della densità delle spine dendritiche determinando cambiamenti nella reti neurali (Bocarsly et al., 2015; García-Cáceres et al., 2019; S. Sharma, 2021). Le spine dendritiche, osservate per la prima volta da Cajal, sono piccole

protuberanze sulla superficie dei dendriti dei neuroni. Esse hanno un ruolo chiave nella comunicazione tra neuroni e nella formazione delle connessioni sinaptiche nel cervello. Le modificazioni strutturali causate dalla sovralimentazione hanno inevitabilmente degli effetti sulla cognizione. Ad esempio, è stato dimostrato come sovrappeso e obesità influenzino le funzioni esecutive fin dall'infanzia (Blanco-Gómez et al., 2015; Favieri et al., 2019).

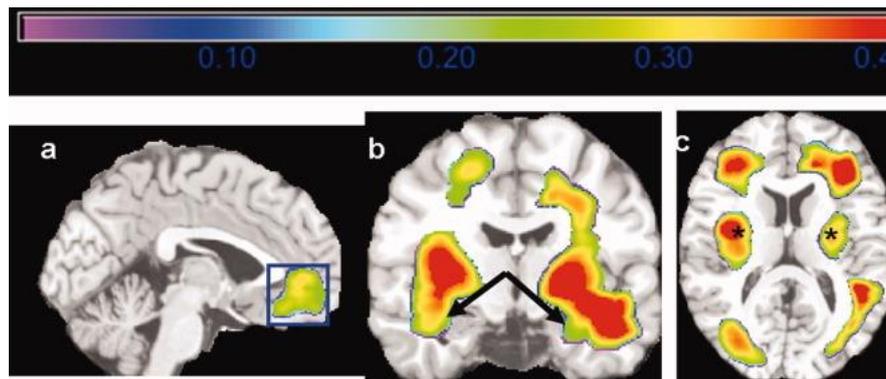


Figura 1. La figura mostra una mappa dei valori di correlazione tra l'indice di massa corporea e l'atrofia della sostanza grigia e della sostanza bianca, controllata per età, sesso, razza e diabete di tipo 2. I colori più caldi indicano correlazioni maggiori. Un indice di massa corporea più elevato è associato a volumi della sostanza grigia e della sostanza bianca inferiori nella corteccia frontale orbitale, giro cingolato anteriore, lobo temporale mediale e sostanza bianca subcorticale (Raji et al., 2010).

Una delle strutture cerebrali che sembra risentire maggiormente delle alterazioni nutrizionali è l'ippocampo. Lo sviluppo dell'ippocampo inizia durante la fase fetale e prosegue dopo la nascita, fino ai 16 anni di età. L'elevata plasticità sinaptica e strutturale e l'abbondante presenza di recettori per gli ormoni dello stress lo rendono particolarmente sensibile all'ambiente. Attraverso meccanismi epigenetici, fattori quali stress e nutrizione determinano delle modificazioni durature sulla plasticità neuronale dell'ippocampo, e a cascata, alterazioni delle funzioni cognitive (Lucassen et al., 2013; Figura 2).

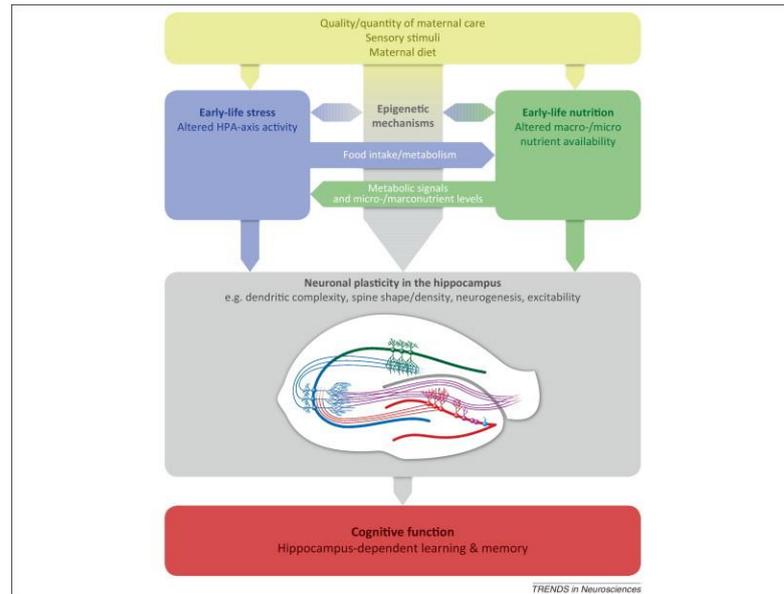


Figura 2. Schema rappresentativo dei percorsi attraverso cui le alterazioni della qualità e/o quantità delle cure materne, degli stimoli sensoriali e della dieta durante la prima infanzia, influenzano sia l'attività dell'asse ipotalamo-ipofisurre (HPA) sia la disponibilità di micro/macronutrienti (Lucassen et al., 2013).

Il modello del “circolo vizioso” (Davidson et al., 2019; Hargrave et al., 2016) spiega la natura circolare della relazione tra tre principali attori: ippocampo, cognizione e alimentazione. Sappiamo che l'ippocampo svolge un ruolo fondamentale in numerosi processi cognitivi, compresi quelli legati alla memoria e ai processi decisionali. (Johnson et al., 2007; Voss et al., 2017). L'ippocampo è, oltretutto, un regolatore del senso di fame e sazietà, e quindi gioca un ruolo importante nella decisione di iniziare o finire un pasto (Parent et al., 2014). Diete ricche di grassi e zuccheri provocherebbero perturbazioni nella funzione dell'ippocampo, tali da alterare il normale controllo dell'ingestione di cibo, con conseguente aumento del consumo dello stesso (Kanoski & Davidson, 2011). Un'assunzione eccessiva e prolungata nel tempo di cibi altamente calorici può causare stress ossidativo, modificazioni nel metabolismo cerebrale e cambiamenti neurochimici nell'ippocampo, nella corteccia e nell'ipotalamo (Lizarbe et al., 2019). Ed è qui che si esplica il sopraccitato circolo vizioso: l'assunzione di alimenti che favoriscono l'obesità può portare a un declino delle funzioni cerebrali alla base della cognizione, in particolare nell'ippocampo; a sua volta, la disfunzione dell'ippocampo può portare ad un indebolimento del controllo cognitivo dell'assunzione di cibo (Davidson et al., 2019; Figura 3).

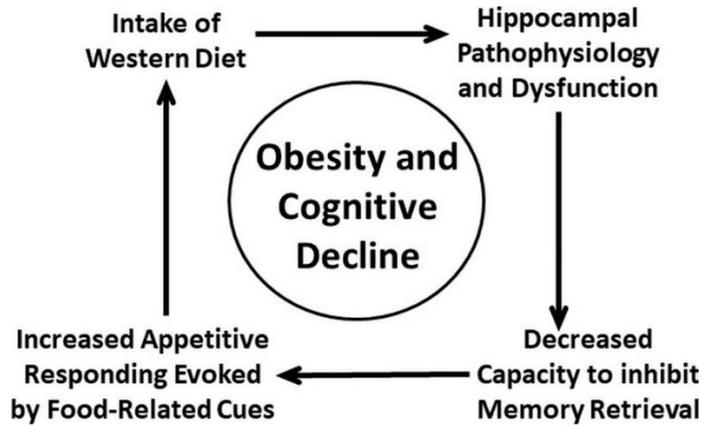


Figura 3. Modello del circolo vizioso dell'obesità e del declino cognitivo (Davidson et al., 2019).

Anomalie neuro-funzionali causate dall'obesità

I processi che contribuiscono allo sviluppo e alla progressione dell'obesità sono diversi, tra cui l'infiammazione cronica, alterazioni del sistema endocrino e anomalie metaboliche. Questa intricata “perturbazione sistemica” si riflette sulla salute del cervello innescando diversi fenomeni (Weiss et al., 2020; Figura 4).

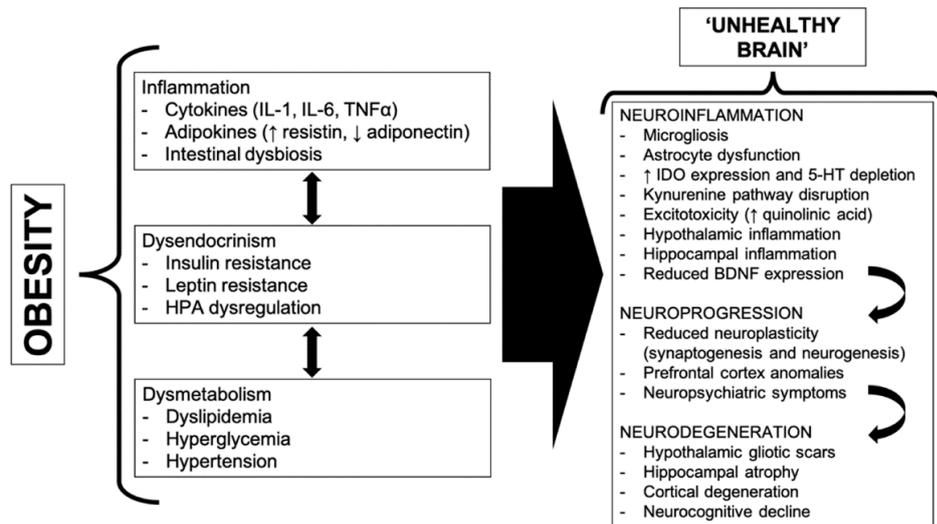


Figura 4. Modello teorico che delinea alcuni dei meccanismi patobiologici più significativi in grado di spiegare il legame tra obesità e funzione cerebrale (Weiss et al., 2020).

Neuroinfiammazione.

Nel 2005, De Souza e colleghi dimostrarono per primi che la dieta può indurre una risposta neuroinfiammatoria. Nel loro studio hanno notato che topi alimentati con una

dieta ad alto contenuto di grassi per 16 settimane presentavano un incremento dell'espressione di citochine pro-infiammatorie e dell'attivazione del fattore nucleare kappa B nell'ipotalamo (De Souza et al., 2005). Il fattore nucleare Kappa B è un complesso proteico che funge da fattore di trascrizione genetica. L'attività elevata di questo fattore è implicata in una serie di patologie, tra cui diverse malattie infiammatorie croniche e cancro (Gilmore, 2013).

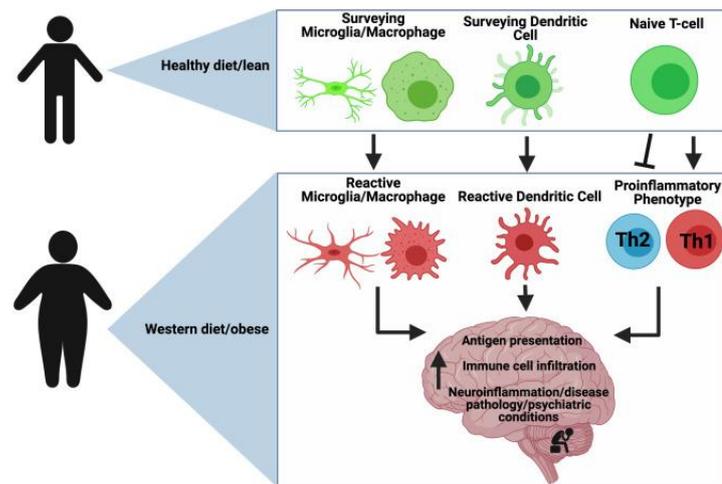


Figura 5. Le cellule Th1 sono pro-infiammatorie, mentre le cellule Th2 sono antinfiammatorie. Una dieta ad alto contenuto di grassi porta alla polarizzazione delle cellule Th1 e ad una maggiore reattività delle cellule T citotossiche. La polarizzazione cellulare determina una differente distribuzione delle molecole che si trovano all'interno e all'esterno della cellula. I cambiamenti nella funzione delle cellule immunitarie portano ad un aumento della neuroinfiammazione. (Butler, 2021).

Una recente rassegna ha riassunto la letteratura esistente sui tipi di cellule coinvolte nella neuroinfiammazione, sottolineando come il consumo di diete moderne occidentali, che portano all'obesità, determini un aumento dell'infiammazione sia cerebrale che periferica, attraverso una maggiore attivazione della microglia, dei macrofagi e delle cellule dendritiche del sistema immunitario (Butler, 2021; Figura 5). Microglia, macrofagi e cellule dendritiche sono componenti del sistema immunitario e hanno un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria dell'organismo. Le cellule microgliali sono presenti nel sistema nervoso centrale. Esse svolgono diversi compiti, tra cui la rimozione di agenti patogeni, cellule morte e danneggiate e la produzione di citochine infiammatorie. I macrofagi, invece, sono un tipo di cellula immunitaria presente

in tutto il corpo. Infine, le cellule dendritiche appartengono alla famiglia dei leucociti (globuli bianchi) e svolgono un ruolo di sentinella nel sistema immunitario.

Neuroprogressione.

In letteratura con il termine “neuroprogressione” ci si riferisce a diversi fenomeni quali l’atrofia cerebrale, la perdita di volume cerebrale, anomalie nella corteccia prefrontale e sintomi neuropsichiatrici (Kapczinski et al., 2017; Labra Ruiz et al., 2018). Processi di neuroprogressione – riscontrabili anche in caso di malnutrizione per difetto, di cui parleremo più avanti (Treasure et al., 2019) – sembrano associati ad un aumento della vulnerabilità allo sviluppo di diverse malattie psichiatriche e neurologiche, quali disturbi depressivi (Bakunina et al., 2015; Oriolo et al., 2018); disturbi bipolari (Bavaresco et al., 2018; Serafini et al., 2021); disturbi neurodegenerativi (Shioya et al., 2015).

Neurodegenerazione.

La neurodegenerazione è una condizione patologica in cui il sistema nervoso e le cellule che lo compongono (i neuroni) perdono la loro funzione e/o struttura (Przedborski, 2017). Recenti studi hanno mostrato come la sovralimentazione abbia un significativo impatto sul deterioramento cognitivo. L’obesità è, insieme ad altri fattori, corresponsabile della comparsa, dell’andamento e dell’esito di alcune malattie neurodegenerative come il morbo di Alzheimer e la demenza vascolare (Cope et al., 2018; Samant & Gupta, 2021).

Esiti neuropsichiatrici

Da un punto di vista neuropsichiatrico, l’obesità mostra un’associazione con vari disturbi (Perry et al., 2021). Il rapporto causa/effetto tra obesità e psicopatologia è di tipo bidirezionale: se da un lato è comprovato che l’obesità partecipa all’eziopatogenesi di numerose disfunzioni neuropsicologiche e neuropsichiatriche, è anche vero che vari sottogruppi di pazienti psichiatrici sono maggiormente predisposti a sviluppare obesità (Castanon et al., 2014; Shefer et al., 2013). È possibile affermare che l’obesità e i disturbi affettivi siano fattori di rischio reciproci (McElroy, 2016; McElroy & Keck, 2012).

Già nel 1998 Palme e Palme riscontrarono delle similitudini in alcuni aspetti della personalità in un campione di 134 donne che soffrivano di obesità, bulimia e alcolismo. Le donne presentavano un profilo psicopatologico simile che includeva tratti antisociali, tendenza all'ansia e nevrosi (Palme & Palme, 1998). A questi tratti ne sono stati aggiunti, più recentemente, degli altri, quali percezioni alterate della ricompensa e della motivazione e comportamenti di dipendenza (Berridge, 2009; Cason et al., 2010). Un aumento dell'indice di massa corporea è associato a livelli elevati di ansia e depressione (Zhao et al., 2009), soprattutto nelle donne (Desai et al., 2009).

Quanto detto fin qui testimonia l'interazione tra alimentazione e salute mentale. Ecco perché, secondo alcuni studiosi, oggi dovremmo considerare l'obesità come un disturbo neurobiologico, piuttosto che come un semplice squilibrio tra apporto e consumo energetico (Jauch-Chara & Oltmanns, 2014).

Sovralimentazione: qualità vs. quantità

Una condizione di sovrappeso o obesità non è necessaria per indurre effetti negativi sulla salute mentale. Infatti, processi neuroinfiammatori sono riscontrabili anche a seguito del consumo a breve termine (1-7 giorni) di una dieta ad alto contenuto energetico (Beilharz et al., 2016; Thaler et al., 2012). Ciò suggerisce che la causa di disturbi neuropsicologici sia non tanto l'obesità, quanto la tipica dieta moderna occidentalizzata, ricca di grassi, carboidrati raffinati e ingredienti ultra-processati.

Negli ultimi 30 anni le abitudini alimentari sono cambiate. Non solo mangiamo quantitativamente di più di quanto facessimo prima (e di quanto sia necessario), ma, a causa dell'industrializzazione del cibo, mangiamo qualitativamente peggio (V. Miller et al., 2022). L'ampio consumo di cibi ultra-processati induce neuroinfiammazione in più regioni cerebrali (Maric et al., 2014; Milanski et al., 2009) attraverso diversi meccanismi, quali l'alterazione del microbiota intestinale, l'aumento della permeabilità intestinale e squilibri dell'asse intestino-cervello. Come se non bastasse, i nutrienti ingeriti e i loro metaboliti attraversano la barriera emato-encefalica agendo direttamente sui neuroni e la glia, giocando così un ruolo attivo nel compromettere le funzioni cerebrali (González Olmo et al., 2021). Con il termine glia facciamo riferimento ad un gruppo eterogeneo di cellule non neuronali presente nel sistema nervoso centrale e periferico. I compiti svolti

da queste cellule sono estremamente importanti per un buon funzionamento del sistema nervoso.

Un ulteriore problema è rappresentato dall'assunzione di grandi quantità di oli e grassi vegetali parzialmente idrogenati, anche detti acidi grassi trans. Diversi studi nutrizionali ed epidemiologici hanno indicato che l'elevato consumo di grassi trans può avere un impatto negativo sulla salute umana (Mozaffarian, 2006; A. K. Thompson et al., 2011). L'assunzione di acidi grassi trans è correlata ad una maggiore suscettibilità allo sviluppo di disturbi neuropsichiatrici. Il consumo cronico di acidi grassi trans correla con disordini del movimento (Teixeira et al., 2012); disturbi della memoria (Pase et al., 2017; Teixeira et al., 2011); disturbi depressivi (B. Liu et al., 2019); dipendenza da droghe (Kuhn et al., 2013; Roversi et al., 2016). Nel 2018 l'OMS ha spronato le industrie alimentari a rimuovere gli acidi grassi trans dai prodotti alimentari con un obiettivo di eliminazione globale fissato al 2023 (Ghebreyesus & Frieden, 2018). Tuttavia, negli ultimi rapporti si evidenzia come oltre 110 paesi non abbiano ancora adottato una normativa contro la vendita di alimenti con alti livelli di TFA, il che significa che 5 miliardi di persone in tutto il mondo sono a rischio (Ghebreyesus & Frieden, 2018).

Infanzia

Come abbiamo visto, quasi 1 bambino su 3 è in sovrappeso o è affetto da obesità (WHO European Regional Obesity, 2022). Tale condizione ha conseguenze sia sulla salute fisica che sulla salute mentale dei bambini. Distinguiamo gli effetti dell'obesità nel periodo prenatale e postnatale.

Sovralimentazione prenatale. Sappiamo che sia l'incidenza dell'obesità materna (Giouleka et al., 2023) che quella dei disturbi del neurosviluppo (Burgio & Panisi, 2017) sono in aumento. Ciò sta portando sempre più ricercatori a chiedersi se queste due tendenze possano essere correlate. Ad oggi è chiaro come il sovrappeso e l'obesità abbiano un notevole impatto sul neurosviluppo infantile durante il periodo gestazionale. Tuttavia, la letteratura è estremamente varia, con disegni sperimentali difficilmente comparabili tra loro a causa di differenze nel paese di origine della coorte, dimensioni del campione di riferimento, tipo di risultati esaminati, strumenti di analisi utilizzati (Sanchez et al., 2018). Se ne deduce che risulta difficile determinare il reale impatto

che il peso materno ha, sia prima del concepimento che durante la gravidanza, sul neurosviluppo del bambino (Sanchez et al., 2018).

Ciò che sappiamo è che l'obesità materna determina un ambiente intrauterino alterato a causa di un aumento dell'infiammazione, dello stress metabolico e della lipotossicità (Denison et al., 2010; Heerwagen et al., 2010). La lipotossicità, o tossicità lipidica, è una condizione in cui i grassi si accumulano eccessivamente nei tessuti del corpo fino a provocare il malfunzionamento delle cellule del pancreas, portandole alla morte. Un ambiente intrauterino sfavorevole può danneggiare direttamente il cervello del feto, determinando una deviazione nello sviluppo con possibile ritardo cognitivo, comportamentale e motorio (Bilbo & Tsang, 2010; Tozuka et al., 2010).

Sovralimentazione postnatale. Dopo la nascita, bambini che seguono un tipo di dieta ed uno stile di vita che promuovono l'obesità hanno delle gravi conseguenze sulla salute cerebrale e psicologica. A livello cerebrale la sovralimentazione ha un impatto negativo sul circuito della ricompensa e sul sistema di regolazione dell'appetito (Adise et al., 2018). Il sistema di ricompensa è una rete di circuiti cerebrali che risponde a segnali di piacere, compreso quello del cibo. All'interno di questo sistema, uno dei neurotrasmettitori più importanti è la dopamina. Quando il sistema di ricompensa è sovrastimolato dal consumo eccessivo di alimenti appetitosi, esso diventa meno sensibile causando una ricerca sempre maggiore di cibo per ottenere la stessa soddisfazione (Alonso-Alonso et al., 2015). Oltre a ciò, da studi risulta sempre più evidente che l'obesità infantile è anche associata a un maggior rischio di sviluppare disturbi del comportamento alimentare in età adolescenziale (De Giuseppe et al., 2019).

Nei prossimi due paragrafi verranno esposti alcuni studi sperimentali, sia su animali che su umani, che hanno mostrato come una dieta materna ad alto contenuto di grassi durante il periodo perinatale determini modificazioni della normale programmazione neuronale nella prole, incidendo sullo sviluppo cerebrale.

1.1 Sperimentazione animale

Recenti esperimenti condotti su animali hanno indagato l'associazione tra sovralimentazione ed influenze sulla mente.

In uno studio del 2012 (Peleg-Raibstein et al., 2012) topi femmina hanno seguito per 9 settimane (3 settimane prima dell'accoppiamento, 3 settimane durante la gestazione e 3 settimane durante l'allattamento) una dieta ad alto contenuto di grassi. Successivamente la prole è stata sottoposta a test comportamentali e molecolari. I ricercatori hanno misurato nella prole l'espressione di alcuni componenti neurochimici legati all'ansia e al comportamento emotivo, quali recettori GABA, recettori serotoninergici e il fattore neurotrofico cerebrale, nella parte dorsale e ventrale dell'ippocampo. La scelta di analizzare queste tre componenti è sostenuta da una vasta letteratura scientifica che le vede coinvolte nella regolazione dei disturbi dell'umore, in particolar modo nei disturbi d'ansia e depressione (Duman & Monteggia, 2006; Kalueff & Nutt, 2007; Martinowich et al., 2007).

La prole nata da madri nutrite con una dieta ricca di grassi presentava un aumento dei livelli di ansia nei test comportamentali ed una generale maggiore espressione di tutti i marcatori precedentemente detti, con un particolare aumento dell'espressione del fattore neurotrofico cerebrale nell'ippocampo dorsale rispetto alla prole di controllo (Peleg-Raibstein et al., 2012; Figura 6). Il fattore neurotrofico cerebrale è largamente espresso nel sistema nervoso centrale e condiziona quasi tutti gli aspetti del neurosviluppo (Leibrock et al., 1989; Tapiarancibia, 2004). La presenza di mutazioni genetiche che determinano un maggior rilascio di questa molecola correla con tratti d'ansia più elevati (Lang et al., 2005; Govindarajan et al., 2006; Papaleo et al., 2011).

Questi risultati suggeriscono che un insulto (in questo caso una dieta ricca di grassi) durante i periodi critici dello sviluppo interrompe il normale sviluppo del sistema GABAergico, che a sua volta potrebbe contribuire ad aumentare i livelli di ansia nella prole adulta. Il sistema GABAergico è costituito da neuroni e recettori che utilizzano l'acido gamma-aminobutirrico come principale neurotrasmettitore inibitorio. Esso ha un ruolo importante nella regolazione dell'attività neurale e nella trasmissione dei segnali di trasmissione. Cambiamenti nel sistema GABAergico sono annoverati in varie condizioni

neurologiche e psichiatriche, tra cui disturbi d'ansia, epilessia, schizofrenia e altri (Nimgampalle et al., 2023).

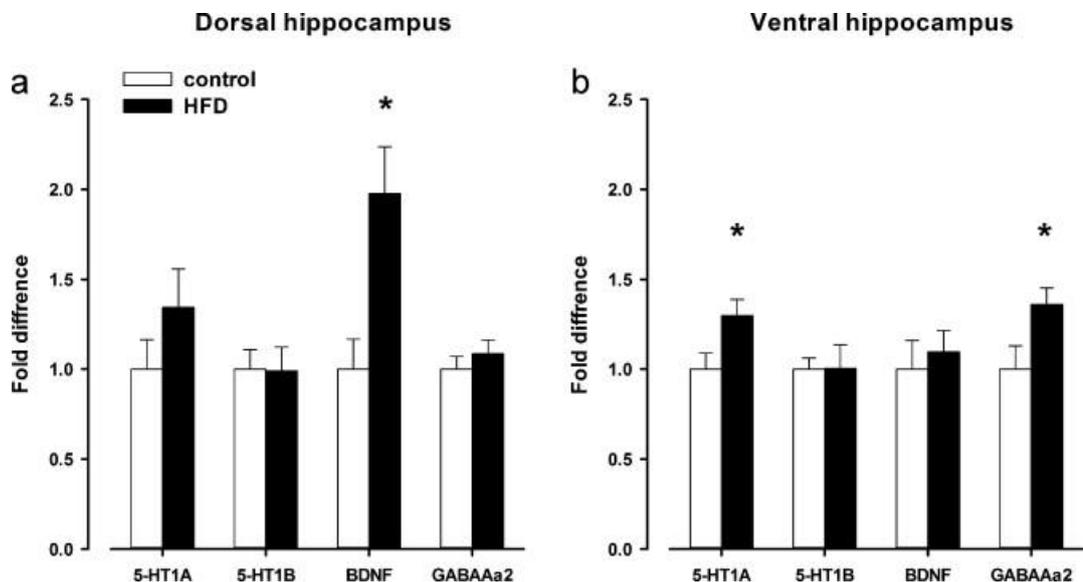


Figura 6. La prole nata da madri alimentate con una dieta ad alto contenuto di grassi ha avuto un aumento significativo dell'espressione di BDNF nell'ippocampo dorsale e 5-HT1A (subunità dei recettori serotoninergici) e GABA nell'ippocampo ventrale (Peleg-Raibstein et al., 2012)

Concludendo, lo studio di Peleg e colleghi suggerisce un legame tra una dieta ricca di grassi nel periodo perinatale e un aumento dell'espressione di alcuni componenti neurochimici legati all'ansia e al comportamento emotivo.

Il secondo studio riprende la struttura di quello di Peleg e colleghi ampliandolo (Kang et al., 2014). Topi femmina sono stati divisi in due gruppi: i topi del gruppo sperimentale sono stati sottoposti ad una dieta contenente 60% di grassi, mentre il secondo gruppo di topi è stato alimentato con una dieta di controllo (10% di grassi). Le madri sono state sottoposte alle due diverse diete sei settimane prima del concepimento e per tutta la gestazione. Dopo il parto, alcune madri hanno proseguito con la stessa dieta, altre sono passate al programma dietetico opposto. Questo ha generato quattro gruppi sperimentali: (a) alimentazione di controllo sia prima che dopo il parto; (b) alimentazione ricca di grassi sia prima che dopo il parto; (c) alimentazione di controllo prima del parto e passaggio ad una dieta ricca di grassi dopo il parto; (d) alimentazione ricca di grassi prima del parto e successivo passaggio alla dieta di controllo.

Risultati: in generale, i figli delle madri alimentate con una dieta costante ricca di grassi mostravano allo svezzamento un peso notevolmente maggiore rispetto alla prole delle madri di tutte le altre condizioni. A livello neuropsicologico sono emersi diversi dati significativi. È stato misurato un aumento dell'ansia nella prole femminile delle madri che avevano seguito una dieta ricca di grassi, seppur con un limitato miglioramento a seguito della correzione dietetica materna. Inoltre, a sei settimane di età la prole di ciascun gruppo è stata sottoposta ad un test di socialità. Nella prole del gruppo di madri sottoposte ad una dieta ricca di grassi sia prima che dopo il parto, sono state osservate alterazioni nelle abilità sociali. Tuttavia, queste alterazioni erano presenti solo nelle femmine e non nei maschi. I figli delle madri che hanno ricevuto una correzione della dieta durante l'allattamento, ovvero che sono passate da una alimentazione ricca di grassi ad una alimentazione di controllo, presentavano le stesse abilità sociali della prole delle madri che avevo seguito sempre una dieta povera di grassi. Questo dato è fondamentale perché evidenzia come un precoce intervento sulla dieta materna può prevenire le anomalie nella socialità della prole.

A livello organico, livelli elevati di infiammazione cerebrale sono stati riscontrati solo nelle figlie (non nei figli) del gruppo di madri alimentate in maniera costante con una dieta ad alto contenuto di grassi. Tuttavia, anche in questo caso, la prole del gruppo di madri con aggiustamento dietetico ha mostrato una riduzione delle citochine pro-infiammatorie nel sistema nervoso centrale.

In conclusione, questo studio ha evidenziato che la sola alimentazione materna è in grado di determinare uno sviluppo atipico nella prole, ma anche che possibili interventi precoci possono evitare esiti di neurosviluppo atipico.

L'ultimo studio che analizzeremo è il più recente (Fabianová et al., 2022). Un gruppo di ricercatori ha indagato le conseguenze di una dieta materna ad alto contenuto di grassi sui meccanismi di neurogenesi nella prole adulta. Per neurogenesi si intende il processo attraverso il quale vengono generati nuovi neuroni. Fino a pochi anni fa, la possibilità di formazione di nuovi neuroni in un cervello adulto di mammiferi (compreso l'uomo) era fortemente negata. Grazie allo sviluppo delle neuroscienze e all'utilizzo di nuove tecniche d'indagine, tale dogma è stato scardinato. Oggi è stato dimostrato che nuovi neuroni vengono generati in due piccole aree cerebrali: la zona subventricolare, che

si trova vicino ai ventricoli, e la zona sottogranulare dell'ippocampo (che ricordiamo essere implicato in vari processi, tra cui memoria e apprendimento). Le cellule generate nella zona subventricolare migrano fino al bulbo olfattivo, la parte anteriore del cervello che elabora gli stimoli olfattivi (Gritti et al., 2002).

Nell'esperimento di Fabianová et al. (2022), i topi sono stati divisi in quattro gruppi: (1) un gruppo di controllo di topi con peso normale e depositi di grasso corporeo normali; (2) un gruppo di controllo di topi con peso ridotto; (3) un gruppo sperimentale di topi con peso normale e depositi di grasso corporeo moderatamente elevati; (4) un gruppo sperimentale di topi con peso e depositi di grasso corporeo elevati. Le analisi hanno mostrato che i topi di entrambe le condizioni sperimentali (peso normale ma elevati depositi di grasso e peso elevato e alti depositi di grasso) e il gruppo di controllo con topi dal peso ridotto presentavano un aumento dello spessore della zona subventricolare e rostrale. I ricercatori hanno imputato tale aumento di spessore ad uno squilibrio nei processi di proliferazione, migrazione e morte cellulare, dovuti ad un ritardo nello sviluppo della zona subventricolare e rostrale. La sovranutrizione, quindi, al pari di altri eventi perinatali avversi, influenzerebbe lo sviluppo strutturale del cervello. Inoltre, nei topi appartenenti al gruppo sperimentale con peso elevato e alti depositi di grasso e in quelli del gruppo di controllo con basso peso venne evidenziata una notevole riduzione del numero di cellule proliferanti all'interno del flusso migratorio rostrale e nella zona subventricolare (Fabianová et al., 2022). La diminuzione di cellule proliferanti è indicativa di una minore attività di neurogenesi, che può portare a conseguenze negative sulla funzione cerebrale, compresa la cognizione, l'umore e la memoria.

Alla luce della bibliografia esaminata possiamo fare due importanti deduzioni. Prima di tutto modificazioni nella dieta materna sono in grado di determinare considerevoli cambiamenti nella struttura e funzione cerebrale della prole, tali da avere effetti anche a lungo tempo. Inoltre, una precoce correzione alimentare permette di prevenire possibili esiti atipici del neurosviluppo.

1.2 Evidenze sull'uomo

Bambini e adolescenti nati da madri obese e/o con un eccessivo incremento del peso gestazionale presentano delle anomalie nello sviluppo neurologico, con un rischio maggiore di soffrire di disturbi del neurosviluppo, quali deficit di attenzione-iperattività, disturbo dello spettro autistico, ritardo cognitivo e problemi emotivo-comportamentali (Sanchez et al., 2018).

Deficit di attenzione e iperattività

In uno studio del 2008 è stata esaminata la relazione tra peso materno durante la gravidanza e sintomi del disturbo del deficit di attenzione e iperattività nella prole di età scolare di coorti appartenenti a tre aree geografiche, quali Svezia, Danimarca e Finlandia. Per la prima volta, il sovrappeso e l'obesità materna sono stati associati ad una maggior presenza di sintomi del deficit di attenzione e iperattività nei bambini di età scolare (Rodriguez et al., 2008).

Due anni dopo, il gruppo di Rodríguez ha replicato ed esteso il precedente lavoro. Nel loro secondo disegno sperimentale, analizzarono una coorte di donne svedesi in gravidanza e i loro bambini all'età di 5 anni. Gli esiti del secondo studio confermarono il primo; anche in questo caso il sovrappeso e l'obesità materna pre-gravidanza predicevano punteggi elevati dei sintomi del deficit di attenzione. Inoltre, l'obesità era associata anche ad un aumento di difficoltà nella regolazione delle emozioni nella prole (Rodriguez, 2010).

Disturbo dello spettro autistico

L'adiposità materna gestazionale è stata collegata ad un aumento del rischio di disturbi dello spettro autistico della prole. Tuttavia i risultati sono contrastanti (Gardner et al., 2015).

Uno studio ha esaminato la relazione tra obesità materna, diabete gestazionale e disturbi dello spettro autistico. Una coorte di bambini con disturbo dello spettro autistico è stata confrontata con due gruppi, uno comprendente pazienti con disabilità/ritardo dello sviluppo e l'altro composto da soggetti senza alcuna diagnosi di ritardo cognitivo. Sia il diabete gestazionale che l'obesità pre-gravidanza erano associati ad una maggiore

probabilità di partorire un figlio con disturbo dello spettro autistico o ritardo cognitivo (Connolly et al., 2016).

Tuttavia, non tutti gli studi hanno trovato un legame tra obesità e autismo. Al fine di indagare l'associazione tra l'indice di massa corporea materno e paterno e il rischio di disturbo dello spettro autistico nella prole, sono stati presi in esame 92.909 bambini norvegesi di età compresa tra 4 e 13 anni come partecipanti ad uno studio longitudinale. Al termine del follow-up, a 419 bambini è stato diagnosticato un disturbo dello spettro autistico. L'obesità materna era solo lievemente associata al rischio di disturbo dello spettro autistico nella prole.

Per tentare di chiarire i risultati contrastanti presenti in letteratura, citiamo un ulteriore studio. L'obiettivo di questo lavoro è stato valutare il legame tra l'indice di massa corporea dei genitori, un eccessivo aumento di peso gestazionale, e il rischio di disturbi dello spettro autistico nella prole. La coorte comprendeva 333.057 individui di cui 6420 con diagnosi di disturbo dello spettro autistico. L'indice di massa corporea materna è stato valutato alla prima visita durante la gravidanza. I risultati mostravano un aumento del rischio di disturbo dello spettro autistico sia in associazione ad un incremento di peso gestazionale materno troppo basso che troppo alto.

Un punto a favore di questo studio è stato il confronto tra fratelli al fine di controllare le variabili condivise all'interno della stessa famiglia. Il confronto tra fratelli consente di mantenere costanti i fattori confondenti, eliminando il loro impatto. Nella ricerca scientifica, con il termine "fattore confondente" si fa riferimento ad un fattore che può influenzare sia la variabile indipendente (il fattore studiato) sia la variabile dipendente (l'esito misurato). In questo caso, le analisi tra fratelli suggerirono che fattori confondenti come lo stato socioeconomico o il background genetico possono spiegare potenzialmente alcuni dei rischi tradizionalmente attribuiti all'indice di massa corporea materna. Ciò indica che la relazione tra indice di massa corporea materna e le anomalie del neurosviluppo della prole è più complessa di quanto possa sembrare, poiché coinvolge altri fattori. Ad esempio, le disparità nello stato socioeconomico, come il reddito, il livello d'istruzione, l'occupazione e l'accesso alle risorse sanitarie, possono esercitare un impatto significativo. Le donne con un livello socioeconomico più basso potrebbero avere abitudini alimentari meno salutari o un accesso limitato all'assistenza sanitaria.

In conclusione, uno stato di obesità, un aumento eccessivo di peso durante la gravidanza, e uno stato di sottanutrizione materna sono associati al rischio di disturbi dello spettro autistico nella prole. Tuttavia, i meccanismi sottostanti che collegano questi fattori rimangono poco chiari (Gardner et al., 2015).

Capitolo 2. Malnutrizione per difetto

Con malnutrizione per difetto, sottoalimentazione o denutrizione, facciamo riferimento ad una condizione in cui una persona assume una quantità di nutrienti essenziali non sufficiente a soddisfare le proprie esigenze fisiologiche. Secondo gli ultimi dati, circa 800 milioni di persone sono sottanutrite, di cui 780 milioni vivono in Paesi a basso e medio reddito, soprattutto nel Sud-Est asiatico (Webb et al., 2018). Le cause della malnutrizione sono varie. Quelle su cui ci concentreremo saranno principalmente due: la carenza della disponibilità di cibo, dovuta a povertà e carestie; la mancanza di educazione alimentare, che porta a seguire diete non equilibrate.

Dalla letteratura sappiamo che una carenza alimentare ha effetti negativi sulla salute del cervello, portando a ritardo cognitivo (Emerson et al., 2020); deficit di attenzione (Galler et al., 2012); deterioramento cognitivo (W. Yu et al., 2021); sviluppo di psicopatologie (J. Finik et al., 2019). Attraverso studi su pazienti con anoressia nervosa, si è scoperto che specifiche regioni del cervello, quali l'area frontale e parietale, presentano una riduzione dei volumi di materia grigia. Ciò ha dimostrato che queste regioni cerebrali risentono particolarmente della riduzione dell'assunzione di cibo (Swayze et al., 2003).

Rispetto agli adulti, i bambini denutriti riportano conseguenze spesso più gravi e a lungo termine. Di fatto, gli studi concordano che l'esposizione a stressor nei primi anni di vita, come la povertà estrema, la denutrizione, la privazione sociale e l'abuso possono avere effetti a lungo termine sul cervello e predire la vulnerabilità o, al contrario, la resilienza dei bambini allo sviluppo di psicopatologie come depressione, ansia e autismo (Danese & McEwen, 2012; Kim et al., 2013). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità la prevalenza della denutrizione tra i bambini sotto i 5 anni nei Paesi in via di sviluppo è compresa tra il 6,9% e il 21,3% (United Nations Children's Fund (UNICEF) et al., 2020).

Una dieta inadeguata, caratterizzata da un insufficiente apporto di macro e micronutrienti, nel periodo perinatale può avere un impatto negativo sullo sviluppo cerebrale, causando cambiamenti nella struttura e nella funzione del cervello. Tali

cambiamenti sono duraturi e possono portare a deficit permanenti nell'apprendimento e nel comportamento (McGaughy et al., 2014).

Per evidenziare l'importanza del periodo perinatale, in letteratura si parla del "periodo dei 1000 giorni". Esso si riferisce al periodo critico che va dal concepimento ai due anni di età. Questi 1000 giorni sono cruciali per lo sviluppo fisico e cognitivo del bambino (Wrottesley et al., 2016).

Ricerche condotte sia su animali che su esseri umani hanno evidenziato che il danno risultante dalla combinazione di una malnutrizione sia prima che dopo la nascita è maggiore rispetto a un deficit nutrizionale che si verifica solamente in uno dei due periodi (Morgane et al., 2002). Questo potrebbe essere dovuto al fatto che sia la fase prenatale che postnatale sono due fasi critiche dello sviluppo in cui la malnutrizione può causare danni accumulativi. In questo contesto, per danni accumulativi ci riferiamo a situazioni in cui un soggetto (nel nostro caso i bambini) è esposto a fattori di rischio ripetuti e prolungati nel tempo (in questo caso la malnutrizione). Gli effetti negativi di tale fattore si accumulano gradualmente nel tempo, portando a conseguenze più gravi e durature di quelle che ci si aspetterebbe se il danno fosse limitato ad un periodo ristretto. Analizzeremo, quindi, in maniera distinta gli effetti della malnutrizione in queste due fasi di sviluppo.

Denutrizione prenatale

La denutrizione prenatale si verifica quando la madre riceve un apporto alimentare insufficiente e/o carente di nutrienti essenziali durante la gravidanza. Questo tipo di malnutrizione porta a gravi conseguenze sullo sviluppo del bambino, tra cui restrizione della crescita fetale, basso peso neonatale, alterazioni dello sviluppo cerebrale, atipie nel neurosviluppo (Young & Ramakrishnan, 2020). Una nutrizione materna inadeguata rappresenta la prima causa di restrizione della crescita fetale. Gli individui nati a seguito di una restrizione della crescita intrauterina sono più suscettibili alle malattie cardiovascolari e renali, ai disordini metabolici, a malattie polmonari croniche e a disturbi neurologici in età adulta (Armengaud et al., 2021). Risulta chiaro che lo sviluppo cerebrale del feto è fortemente influenzato dall'apporto nutrizionale materno durante la gravidanza. Una restrizione calorica, anche lieve, può avere effetti drammatici sul destino dello sviluppo del sistema nervoso centrale del feto. In un disegno sperimentale con

primati non umani, una moderata restrizione calorica materna ha ridotto lo sviluppo cerebrale fetale, determinando diversi cambiamenti quali la soppressione del fattore neurotrofico, una riduzione della crescita assonale, con conseguente compromissione della comunicazione neuronale e la diminuzione della maturazione delle cellule gliali (Antonow-Schlorke et al., 2011). I fattori neurotrofici sono sostanze chimiche essenziali per la crescita e la sopravvivenza dei neuroni. Per soppressione del fattore neurotrofico si intende una riduzione della produzione o della funzione di tali fattori, con conseguente anomalie nello sviluppo neuronale, nella plasticità sinaptica e possibile morte neuronale. Inoltre, la soppressione dei fattori neurotrofici è stata associata a diverse patologie neurologiche, tra cui l'Alzheimer, il morbo di Parkinson e la sclerosi laterale amiotrofica (V. Sharma et al., 2023).

La denutrizione materna può compromettere le funzioni di importanti neurotrasmettitori quali serotonina, dopamina, noradrenalina e glutammato (Langley-Evans, 2009). Tali neurotrasmettitori svolgono un ruolo importante nella gestione delle funzioni cognitive e nella regolazione dell'umore e delle emozioni.

Carenze proteiche in gravidanza

Sebbene tutti i nutrienti siano fondamentali per un buon sviluppo cerebrale, la carenza proteica sembra essere il fattore che influisce maggiormente sul neurosviluppo del feto. Le proteine sono costituenti fondamentali del tessuto cerebrale e sono coinvolte nella formazione di neuroni, sinapsi e neurotrasmettitori. La carenza di vitamine del gruppo B, tipicamente riscontrabile in una dieta povera di proteine animali, causa cambiamenti irreversibili nel cervello, portando a deficit neurologici nel bambino (Ars et al., 2019) e ad infausti esiti negli adulti, tra cui neurodegenerazione, demenza e depressione (Honzik et al., 2010).

Una dieta materna povera di proteine durante la fase fetale e neonatale determina compromissioni nell'apprendimento e deficit a lungo termine nelle funzioni mnestiche (Benton, 2010; Reyes-Castro et al., 2012). Diete molto diffuse al giorno d'oggi, come quella vegetariana o vegana, possono essere carenti di alcune vitamine e proteine essenziali. L'integrazione di macro e micronutrienti per le donne in gravidanza o che allattano, che scelgono questi regimi alimentari o che non hanno accesso al consumo di proteine, è fondamentale (Kominiarek & Rajan, 2016).

Denutrizione postnatale

Subito dopo la nascita, la prima forma di nutrizione per i neonati è l'allattamento. Distinguiamo diverse forme di allattamento, da quello esclusivo al seno, quello misto (sia latte materno che artificiale), a quello esclusivamente artificiale. Sebbene l'allattamento al seno sia altamente raccomandato dalla comunità medica, va da sé che una malnutrizione materna durante il periodo dell'allattamento può avere gravi ripercussioni sullo sviluppo del bambino. Una recente ricerca ha evidenziato come una scarsa alimentazione materna durante l'allattamento può causare alterazioni dell'espressione genica nella corteccia prefrontale mediale; tali anomalie possono determinare alterazioni comportamentali associate a disturbi del neurosviluppo (Fesser et al., 2022). Inoltre, in uno studio su roditori è emerso che la malnutrizione proteica durante l'allattamento induce una serie di anomalie quali diminuzione delle vocalizzazioni della prole, compromissione della capacità di discriminazione sociale, diminuzione dei comportamenti di gioco (Batista et al., 2019).

Crescendo, il bambino si trova a dover passare da un'alimentazione esclusivamente basata sul latte (materno o artificiale) all'introduzione graduale di alimenti solidi. Questo passaggio fondamentale getta le basi per lo sviluppo di un duraturo buon stato di salute. Tuttavia, si potrebbe assistere ad uno svezzamento inadeguato, in cui il bambino riceve una dieta non bilanciata. Ciò può essere dovuto ad una serie di fattori, tra cui la mancanza di accesso ad alimenti (situazioni di povertà), aspetti culturali e pratiche familiari (come la scelta di specifici regimi alimentari). Nel caso di uno svezzamento carente, la scarsità di vitamine e minerali, e l'insufficiente introduzione di calorie necessarie a sostenere la crescita e lo sviluppo possono danneggiare diversi distretti corporei. Molteplici sono le carenze nutrizionali che hanno un impatto particolarmente significativo sullo sviluppo cerebrale, tra cui citiamo la carenza della vitamina B12, la carenza di ferro e la carenza di acidi grassi omega-3.

Nei bambini la carenza di vitamina B12 può causare gravi danni nel giro di poche settimane. I sintomi più comuni includono arresto della crescita, diminuzione del tono muscolare, irritabilità e letargia, ritardo e persino regressione dello sviluppo (Graham et al., 1992; Higginbottom et al., 1978; Tabella 1). A livello anatomico-funzionale, invece,

sono state riportate atrofia cerebrale, ritardo nei processi di mielinizzazione e anomalie nelle risposte evocate (Löfvblad et al., 1997).

| | |
|---------------------------------|--|
| Antropometrico/evolutivo | Basso peso alla nascita, ritardi nello sviluppo, calo delle curve di crescita (peso < 10° percentile, altezza < 10° percentile, circonferenza cranica < 10° percentile), incapacità di stare seduti da soli, incapacità di camminare, funzione motoria fine e grossolana anormale, ritardi nello sviluppo del linguaggio |
| Neurologico | Movimenti involontari, mancanza di risposte agli stimoli/interazione con le persone, sbalzi d'umore, irritabilità, apatia, tremori, convulsioni, atrofia cerebrale |
| Ematologico | B12 sierico/plasmatico basso, acido metilmalonico elevato, omocisteina elevata, emoglobina ed ematocrito bassi, pancitopenia, anemia megaloblastica (MCV elevato), leucemia linfoblastica |
| Dermatologico | Iperpigmentazione, pallore |
| Altro | Anoressia, rifiuto di mangiare cibi solidi, vomito, non sorridere, bassa densità ossea, atrofia cerebrale, insufficienza respiratoria |

Tabella 1. Problemi di salute causati dalla carenza di vitamina B12 nei neonati e nei bambini (Pawlak, 2020)

La carenza di ferro nell'infanzia è una condizione in cui il corpo di un bambino non riceve una quantità sufficiente di ferro, un minerale essenziale per la produzione di emoglobina. La carenza di ferro può avere un impatto negativo sullo sviluppo fisico e mentale dei bambini, determinando ritardi nello sviluppo cognitivo e motorio. È stata riportata un'associazione tra carenza di ferro e anomalie comportamentali nella prima infanzia. Nello specifico, bambini con carenze di ferro manifestano, rispetto ai loro coetanei con un buon livello di ferro, minori emozioni di piacere e gioia, meno giocosità e meno sguardi sociali verso le madri (Lozoff et al., 2007).

Infine, la carenza di acidi grassi omega-3 potrebbe portare a diversi disturbi del neurosviluppo. Gli acidi grassi omega-3 sono presenti in vari alimenti, in particolare in alimenti di origine marina e alcuni vegetali (semi e frutta secca). Questi acidi grassi sono coinvolti nella struttura delle membrane cellulari del cervello e nella comunicazione tra le cellule nervose. In particolare, l'acido docosaesaenoico e l'acido eicosapentaenoico,

svolgono un ruolo cruciale nello sviluppo del cervello e nella funzione cognitiva. Le conseguenze a livello neurologico di una carenza di questi grassi sono diverse, quali disturbi dell'attenzione (Fuentes-Albero et al., 2019) e problemi di umore e comportamento (Lange, 2020).

2.1 Sperimentazione animale

Nel primo studio di cui parleremo (McGaughy et al., 2014) sono stati esaminati gli effetti della malnutrizione proteica prenatale sulle funzioni esecutive. Inoltre, è stata valutata l'attività metabolica in specifiche regioni della corteccia prefrontale. La corteccia prefrontale è essenziale per il controllo delle funzioni esecutive. Le funzioni esecutive comprendono il pensiero critico, la pianificazione, i processi decisionali, il controllo dell'attenzione, l'autoregolazione e molte altre abilità cognitive superiori.

I ratti dell'esperimento sono stati divisi in due gruppi, un gruppo ha seguito una dieta a basso contenuto proteico (6% caseina), l'altro gruppo ha seguito una dieta adeguata (25% di caseina). Entrambi i due gruppi hanno mantenuto questi regimi alimentari per cinque settimane totali (prima dell'accoppiamento e durante la gravidanza). Al novantesimo giorno postnatale, la prole è stata sottoposta a diversi test dell'attenzione e di rinforzo/ricompensa.

I ratti nati da madri malnutrite erano meno in grado di spostare l'attenzione e di fornire le risposte corrette in compiti di ricompensa rispetto ai controlli, dimostrando rigidità cognitiva. Anche in altri esperimenti condotti con modelli animali di malnutrizione prenatale, tra cui studi con le pecore, è stata osservata una diminuzione della flessibilità cognitiva (Erhard et al., 2004).

Inoltre, l'analisi del metabolismo cerebrale ha evidenziato che i ratti figli di madri malnutrite avevano un'attività metabolica inferiore rispetto ai controlli nelle cortecce prelimbica, infralimbica, cingolata anteriore e orbito-frontale, ma avevano un'attività comparabile nella vicina corteccia piriforme e nel collicolo superiore (McGaughy et al., 2014; Figura 7).

L'analisi metabolica del metabolismo cerebrale è una tecnica di ricerca neuroscientifica che permette di identificare e misurare le concentrazioni di vari metaboliti (molecole coinvolte nei processi metabolici) nel tessuto cerebrale al fine di comprenderne meglio i processi biochimici.

In questo caso è stata effettuata la misurazione dei livelli di 2-deossiglucosio assorbito. Questo composto rappresenta un analogo del glucosio che si accumula all'interno delle cellule, fornendo ai ricercatori la possibilità di valutare i tassi di

assorbimento del glucosio e, di conseguenza, l'attività metabolica in varie regioni del cervello.

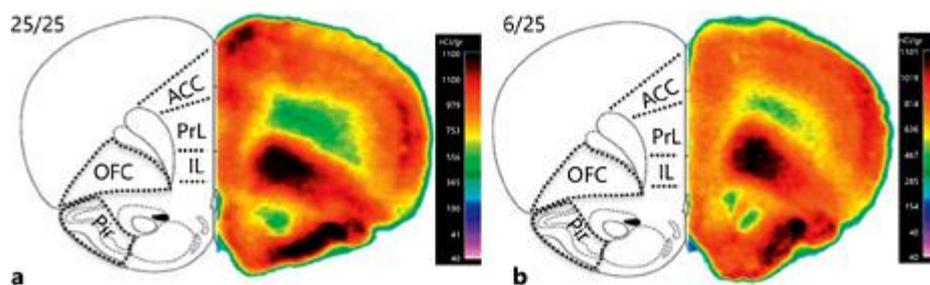


Figura 7. Le regioni cerebrali di interesse comprendono la corteccia prefrontale laterale, la corteccia prefrontale dorsale, l'insula, l'area cingolata anteriore e il giro piriforme. L'area cingolata anteriore comprende sia la corteccia orbitofrontale ventrale che quella laterale. In questa figura è possibile osservare i livelli di assorbimento di 2-deossiglucosio nelle regioni prefrontali di un ratto di controllo (a) e di un ratto che ha subito malnutrizione prenatale (b). La malnutrizione prenatale è stata associata a una ridotta attività metabolica in tutte e 4 le sottoregioni prefrontali del ratto nella condizione sperimentale (McGaughy et al., 2014).

Questo studio dimostra che la malnutrizione proteica prenatale in un modello animale produce deficit cognitivi specifici per le funzioni cognitive superiori e determina anomalie nell'attività metabolica cerebrale.

Lo stesso anno dello studio di McGaughy et al., un altro gruppo di ricercatori, quello di Belluscio e colleghi (Belluscio et al., 2014), ha voluto valutare la presenza di disturbi neurologici e comportamentali, quali ansia e depressione, nella progenie di topi nati da madri che avevano seguito una dieta ipoproteica durante la gravidanza. A seguito dell'esposizione ad una dieta con carenze proteiche durante il periodo prenatale, la progenie ha presentato un ritardo nella crescita fisica e nello sviluppo neurologico; tali anomalie erano presenti sia nei topi maschi che femmine. Ma ciò che di nuovo è stato scoperto è che la restrizione proteica durante la gestazione ha portato alla compromissione nei comportamenti di accudimento da parte delle madri, ovvero esse mostravano di prendersi meno cura della prole. Nei figli sono emersi comportamenti simili all'ansia (sia nei maschi che nelle femmine), mentre comportamenti simili alla depressione sono stati riscontrati solo nelle figlie femmine.

Per cercare di chiarire tali differenze di genere, due anni dopo Belluscio e colleghi hanno replicato l'esperimento (Belluscio et al., 2016), indagando le basi molecolari del comportamento che presenta somiglianze con la depressione. Hanno ipotizzato che la disregolazione dell'espressione del "gene immediato precoce" dell'ippocampo, in

risposta a stimoli stressanti, correlati con l'emergere di questo stato emotivo simil depressivo. Con il termine "gene precoce immediato" si fa riferimento ad una classe di geni che vengono espressi rapidamente e in modo transitorio in risposta a stimoli ambientali o a segnali cellulari.

I risultati hanno mostrato che i topi femmina esposti a restrizioni proteiche durante il periodo perinatale manifestavano comportamenti simil depressivi. A livello molecolare, questi topi presentavano modificazioni nell'espressione di geni precoci immediati e alterazioni nell'attività della calcineurina nell'ippocampo in risposta a situazioni di stress acuto esperiti in età adulta. La calcineurina è un enzima implicato nella regolazione dell'attività cellulare e nella trasduzione del segnale neurale. Nel sistema nervoso centrale, la calcineurina gioca un ruolo nella plasticità sinaptica, ovvero nella capacità dei neuroni di modificare le loro connessioni sinaptiche.

Infine, questi topi mostravano un minor numero di neuroni nell'ippocampo, specificatamente in due regioni fondamentali per la risposta allo stress.

L'ultimo esperimento che prendiamo in considerazione è quello più recente. Un anno fa, Fesser e colleghi (Fesser et al., 2022) si sono chiesti se le anomalie nei domini cognitivi e sociali causati dalla malnutrizione proteica possano essere trasmesse anche alla generazione successiva.

In questo esperimento topi femmina hanno seguito una dieta normale o una dieta ipoproteica durante il periodo di gravidanza e l'allattamento. Dopo lo svezzamento, i cuccioli di entrambi i gruppi sperimentali sono stati alimentati con una dieta standard. Successivamente, la prole diretta e la generazione successiva sono state sottoposte a dei test per valutare diversi domini comportamentali e sociali, quali l'interazione sociale, la memoria del riconoscimento sociale e la comparsa di comportamenti dominanti. In psicologia per "memoria del riconoscimento sociale" si fa riferimento alla capacità di un individuo di ricordare e riconoscere gli altri membri del proprio gruppo sociale.

La ricerca ha dimostrato che nella prole femminile, la motivazione, la memoria sociale e il comportamento di dominanza sono risultati alterati in modo simile in entrambe le generazioni. Al contrario, il comportamento di dominanza nella prole maschile è aumentato solo nella prima generazione, mentre la memoria sociale è cambiata nella seconda generazione. I ricercatori hanno spiegato l'aumento nel comportamento

dominante nei topi di prima generazione con una maggiore competizione tra i cuccioli dovuta alla scarsa qualità e quantità di latte materno delle madri malnutrite.

Questo studio ha evidenziato che la denutrizione proteica ha effetti sulla cognizione sociale e che tali effetti possono essere trasmessi in maniera intergenerazionale (Fesser et al., 2022).

2.2 Evidenze sull'uomo: dai casi di carestia ai regimi alimentari alternativi

Le carestie, purtroppo, rappresentano ad oggi la più consistente opportunità di ricerca scientifica sulle conseguenze della malnutrizione sull'uomo. A questo proposito, la letteratura scientifica è ricca di studi effettuati su soggetti che hanno vissuto la grande carestia olandese, meglio conosciuta come "la fame invernale". Questa carestia si verificò nei Paesi Bassi tra il 1944 il 1945 a causa della Seconda Guerra Mondiale. Le conseguenze della carestia invernale olandese furono devastanti. Le persone soffrirono di estrema malnutrizione dovuta ad una grave carenza di cibo, acqua potabile e assistenza medica. La carestia invernale olandese terminò poco dopo la fine della guerra, quando le forze alleate liberarono i Paesi Bassi dai nazisti. Tuttavia, gli effetti di questo periodo continuarono a lungo.

A tal proposito, esamineremo la ricerca condotta da Heijmans e colleghi, i quali hanno cercato di analizzare le modifiche epigenetiche osservabili nelle famiglie che hanno affrontato la suddetta crisi alimentare (Heijmans et al., 2008). Lo scopo di questa indagine è stato determinare se l'esposizione prenatale alla carestia invernale olandese fosse associata a differenze durature nella metilazione di una regione specifica del DNA nota come "Differentially Methylated Region" del fattore di crescita insulino-simile 2 comunemente abbreviato come IGF2 DMR. Il gene IGF2 svolge un ruolo fondamentale nella crescita, nello sviluppo e nella regolazione di vari processi biologici, tra cui la divisione cellulare e la specializzazione delle cellule. Questo gene è coinvolto in molteplici funzioni biologiche cruciali, tra cui la crescita fetale (Sélénou et al., 2022).

Per condurre lo studio, sono stati selezionati 60 individui concepiti da famiglie che hanno subito la fame invernale. Gli individui esposti sono stati confrontati con i loro fratelli dello stesso sesso al fine di ottenere una corrispondenza genetica parziale. Il gruppo di controllo era costituito, quindi, da fratelli dello stesso sesso e da individui non imparentati nati prima o dopo il periodo di carestia.

In modo sorprendente, questo studio ha dimostrato che gli individui esposti alla carestia invernale olandese durante la fase prenatale presentavano, sei decenni dopo, mutazioni epigenetiche (Heijmans et al., 2008). L'esposizione periconcezionale alla carestia durante la fame invernale olandese era infatti associata a una riduzione della metilazione dell'IGF2 DMR. Questo significa che in questa specifica regione del DNA c'era una minore presenza di gruppi metilici rispetto a quanto considerato normale.

Inoltre, i ricercatori hanno scoperto delle differenze tra gli individui esposti alla carestia durante nelle prime fasi della gestazione e quelli esposti alla carestia durante le fasi finali della gestazione. L'esposizione alla carestia nelle fasi tardive della gestazione è stata associata a un peso alla nascita più basso, come previsto, ma non a cambiamenti epigenetici.

L'importanza di questi dati è inestimabile perché essi sottolineano la necessità di monitorare le fasi critiche dello sviluppo precoce, valutando lo stile di vita materno, con particolare enfasi sullo stato nutrizionale e la crescita dell'embrione.

Oltre alla condizione di povertà, esiste un'altra causa che può portare a un apporto inadeguato di nutrienti durante l'infanzia: i regimi alimentari alternativi. Con questo termine ci riferiamo a modelli dietetici non conformi alla tradizionale dieta standard. Questi regimi possono includere il vegetarianismo, il veganismo, il crudismo, le diete a basso contenuto di proteine, di grassi o di carboidrati, e molte altre variazioni.

È importante sottolineare che le informazioni presentate in questo elaborato non mirano a criticare o scoraggiare l'adozione di regimi alimentari alternativi. Piuttosto, l'obiettivo è mettere in luce l'importanza di seguire tali regimi sotto la supervisione di esperti, specialmente durante i periodi della gravidanza e della prima infanzia.

Il Comitato per la Nutrizione della Società Europea di Gastroenterologia, Epatologia e Nutrizione Pediatrica, in un documento ha affermato che una dieta vegana non è generalmente raccomandata durante lo svezzamento. Sebbene una dieta vegana possa soddisfare le esigenze nutrizionali se la madre e il bambino seguono i consigli medici e dietetici sull'integrazione alimentare, la mancata osservazione di tali raccomandazioni può portare ad esiti gravi, tra cui un deterioramento cognitivo irreversibile a causa della carenza di vitamina B12. Se i genitori decidono di introdurre i propri figli ad una dieta vegana, ciò dovrebbe avvenire sotto la supervisione di professionisti (Fewtrell et al., 2017).

Le diete che prevedono l'eliminazione di alcuni alimenti specifici sono sempre più diffuse, motivate da considerazioni legate alla salute, al benessere degli animali e all'ambiente. Tuttavia, se non accuratamente integrate, tali restrizioni dietetiche conducono ad uno stato di malnutrizione.

In un recente studio Liu e Raine hanno avanzato l'ipotesi che la carenza nutrizionale possa essere correlata a una compromissione del funzionamento sociale nell'infanzia, e che le abilità cognitive possano mediare questa relazione (J. Liu & Raine, 2017). Sono stati valutati 1553 bambini di tre anni (maschi e femmine) con uno stato di nutrizione inadeguato. I ricercatori hanno scoperto che bambini che presentano segni fisici di malnutrizione a tre anni di età manifestano livelli significativamente inferiori di funzionamento sociale positivo rispetto ai loro coetanei del gruppo di controllo. È fondamentale evidenziare che la relazione tra malnutrizione e comportamento sociale è influenzata dalle capacità neurocognitive, suggerendo che la malnutrizione predisponga i bambini a un funzionamento neurocognitivo più limitato (figura 8), il quale a sua volta li rende più inclini a un comportamento sociale meno positivo. Oltre a ciò, è emersa una relazione dose-risposta tra il grado di malnutrizione e il livello del comportamento sociale, con un peggioramento della malnutrizione associato a un comportamento sociale più compromesso.

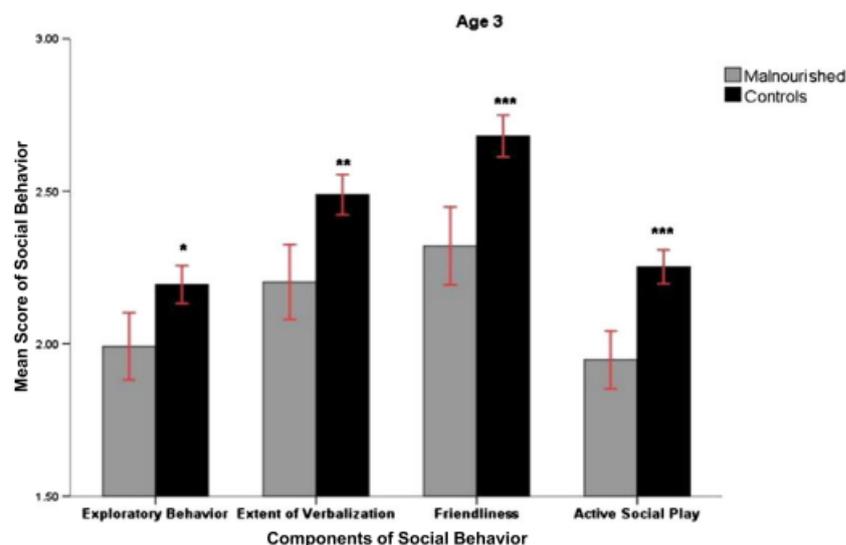


Figura 8. Le quattro componenti del comportamento sociale misurate sono state: (a) comportamento esplorativo (esplorazione dei bambini con i giocattoli); (b) grado di verbalizzazione (conversazione attiva con l'assistente); (c) cordialità (interazione amichevole con il valutatore durante i test cognitivi); (d) gioco sociale attivo (interazione attiva con altri bambini) (J. Liu & Raine, 2017).

Concludendo, nella prima sezione di questa tesi, abbiamo esaminato come sia l'eccesso che la carenza di nutrizione durante la gestazione e nelle prime fasi della vita

postnatale possano avere un impatto significativo sulla salute e sullo sviluppo a lungo termine di un individuo.

Pertanto, risulta di cruciale importanza promuovere delle politiche per: (1) assicurare l'accesso al cibo nelle comunità affette da povertà; (2) occuparsi di coloro che soffrono di obesità; (3) rieducare coloro che si alimentano esclusivamente con cibi industriali; (4) seguire coloro i quali scelgono regimi alimentari alternativi, incentivando l'utilizzo di integratori al fine di garantire il giusto apporto di elementi nutritivi essenziali.

CAPITOLO 3. Integrazioni nutrizionali

Durante l'infanzia, è di vitale importanza garantire un adeguato apporto di nutrienti per favorire lo sviluppo sano del sistema nervoso dei bambini. Diversi nutrienti svolgono un ruolo essenziale nella formazione del cervello e nel funzionamento delle funzioni cognitive, rendendo cruciale la loro integrazione in caso di carenze nutrizionali. Tuttavia, è fondamentale sottolineare che, sebbene la ricerca scientifica fornisca preziose informazioni sull'uso di integratori per il benessere mentale dei bambini, il loro utilizzo deve sempre avvenire in consultazione con un medico o un nutrizionista.

Abbiamo visto che fin dalla gravidanza, il rapido sviluppo del cervello del feto richiede un adeguato apporto materno di nutrienti. Poiché le carenze nutrizionali sono comuni e l'alimentazione moderna spesso comprende alimenti trasformati privi di nutrienti essenziali, l'uso di integratori alimentari è una pratica comune e benefica durante la gravidanza (Brown & Wright, 2020).

È stata riscontrata una correlazione positiva tra l'assunzione materna di diversi micronutrienti, tra cui il folato, la vitamina B12, gli acidi grassi polinsaturi omega-3 e omega-6 e lo sviluppo cognitivo dei bambini (Dauncey, 2014). Abbiamo già discusso in precedenza delle influenze della vitamina B12 sullo sviluppo della mente, quindi, in questo capitolo ci concentreremo principalmente sull'acido folico e gli acidi grassi. Entrambi due i nutrienti hanno ruoli distinti nel supportare lo sviluppo neurologico nell'infanzia.

Acido folico

L'acido folico, noto anche come vitamina B9, è un nutriente fondamentale durante il periodo della gravidanza. L'acido folico è presente in vari alimenti, tra cui arance, broccoli, lenticchie, fegato e verdure a foglia larga. Esso è necessario per la replicazione e la crescita dei neuroni, per la metilazione e la sintesi del DNA, nonché per la corretta formazione del tubo neurale dell'embrione, che andrà a formare il cervello e il midollo spinale. Il tubo neurale è una struttura embrionale che si sviluppa nelle prime fasi della gravidanza. Inizialmente il tubo neurale è aperto, ma successivamente si chiude per dare origine al sistema nervoso del feto, che comprende il cervello e il midollo spinale. Una

grave carenza di acido folico è associata a difetti del tubo neurale come la spina bifida (Ami et al., 2016). La spina bifida è una malformazione congenita del sistema nervoso centrale che si verifica quando il tubo neurale del feto non si chiude completamente durante lo sviluppo embrionale. I sintomi e gli effetti associati alla spina bifida sono vari e possono comprendere la paralisi degli arti inferiori, difficoltà nella deambulazione, problemi di controllo degli sfinteri, l'insorgenza di idrocefalo (accumulo di liquido cerebrospinale nel cervello), nonché disabilità cognitiva.

Per questo motivo, all'inizio degli anni '90 paesi come gli Stati Uniti, il Regno Unito, l'Unione Europea, il Canada, la Nuova Zelanda e la Cina hanno raccomandato alle donne che stanno pianificando una gravidanza di assumere 400 mg di acido folico al giorno (Brown & Wright, 2020).

A conferma dell'importanza dell'integrazione di folato nella dieta materna, riportiamo uno studio longitudinale che ha investigato la relazione tra l'assunzione di acido folico e altre vitamine del gruppo B da parte delle madri, durante il primo e il secondo trimestre della gravidanza, e le abilità cognitive dei figli a 3 anni. (Villamor et al., 2012). Le capacità cognitive dei bambini sono state valutate utilizzando il test del Vocabolario Peabody Picture III (PPVT-III) e il test delle Abilità Visuo-Motorie ad Ampio Raggio (WRAVMA). Lo studio ha rilevato che l'assunzione di folati durante le prime fasi della gravidanza, in particolare attraverso l'uso di integratori, è associata a un miglioramento delle capacità cognitive nei bambini a tre anni.

Uno studio più recente ha esaminato la correlazione tra i livelli di folati plasmatici materni durante il periodo prenatale e la struttura cerebrale di bambini di età compresa tra 6 e 8 anni, utilizzando la risonanza magnetica. Le analisi hanno rivelato consistenti riduzioni nella dimensione di diverse regioni corticali e sottocorticali del cervello nei bambini nati da madri con concentrazioni plasmatiche di folati inferiori alla norma. Inoltre, questi bassi livelli di folato correlavano con risultati inferiori in numerosi sottodomini del test NEPSY-II (test neuropsicologico per la valutazione delle funzioni cognitive e neuropsicologiche in bambini e adolescenti). Nei sottodomini relativi al linguaggio, all'apprendimento/memoria e alle capacità visuo-spaziali, i bambini con livelli prenatali di folato più bassi hanno registrato punteggi inferiori (Ars et al., 2019).

Acidi grassi omega-6 e omega-3

L'omega-6 e l'omega-3 rappresentano due famiglie di acidi grassi polinsaturi essenziali che giocano un ruolo fondamentale nella salute umana, specialmente nella crescita e nello sviluppo cerebrale. Questi acidi grassi sono cruciali per la costituzione delle membrane cellulari cerebrali e contribuiscono sia alla formazione dei neuroni che alla trasmissione dei segnali nervosi.

Gli acidi grassi omega-6, tra cui l'acido linoleico e l'acido arachidonico, si trovano comunemente in oli vegetali come l'olio di girasole, l'olio di mais, l'olio di soia e nelle noci. Gli acidi grassi omega-3, che includono l'acido alfa-linolenico, l'acido eicosapentaenoico e l'acido docosaesaenoico, sono presenti in pesci grassi come il salmone e le sardine, e possono essere reperibili in alimenti come noci, semi di chia e olio di semi di lino. Questi acidi grassi svolgono un ruolo vitale nella promozione del benessere cerebrale a tutte le età (Sambra et al., 2021; Figura 9).

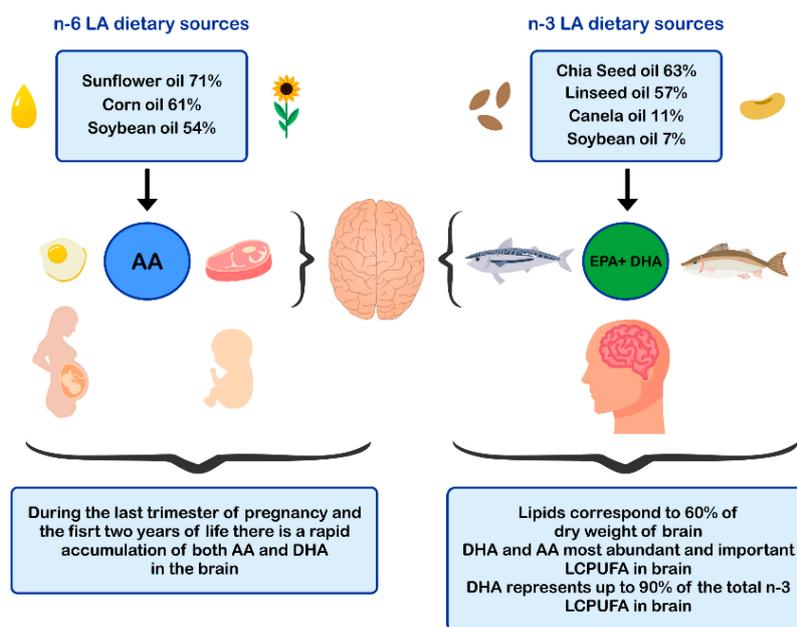


Figura 9. Fonti alimentari di acidi grassi polinsaturi n-6 e n-3 e impatto sullo sviluppo del cervello. AA: acido arachidonico; EPA: acido eicosapentaenoico; DHA: acido docosaesaenoico; LCPUFA: acido grasso polinsaturo a catena lunga; LA: acido linoleico.

L'assunzione inadeguata di acidi grassi sia omega-3 che omega-6 durante il periodo fetale e infantile può compromettere la struttura e la funzione di interi sistemi, specie il sistema nervoso centrale.

Tra i vari acidi grassi omega-3 essenziali, poniamo l'attenzione sull'acido docosaesaenoico, in quanto costituisce oltre il 90% degli acidi grassi polinsaturi a catena lunga presenti nel cervello. Esso è principalmente localizzato all'interno dei fosfolipidi delle membrane nella sostanza grigia cerebrale. Le caratteristiche strutturali del docosaesaenoico, tra cui la lunghezza della catena di carbonio e la presenza di sei doppi legami, forniscono elasticità e fluidità alle membrane delle cellule nervose, agevolando la comunicazione tra le cellule. Questo acido svolge un ruolo significativo nella crescita dei neuroni, nella migrazione neuronale, nella formazione di sinapsi, nella plasticità sinaptica e nella regolazione dell'espressione genica (Sambra et al., 2021).

La regolazione dell'espressione genica è un processo cruciale che determina quali geni vengono attivati o inattivati in una cellula in un determinato momento. Nel sistema nervoso centrale, questa regolazione svolge un ruolo fondamentale nel controllo della crescita, della differenziazione e della funzionalità delle cellule nervose.

Integrazione prenatale

Diversi studi epidemiologici hanno evidenziato l'importanza dell'acido docosaesaenoico durante la gravidanza per lo sviluppo neurologico.

Un deficit di acido docosaesaenoico nella madre determina un trasferimento insufficiente dello stesso al neonato, portando a un ritardo o ad una limitazione nello sviluppo del sistema nervoso e visivo nei bambini (Innis, 2007).

Un ampio studio, con una partecipazione di 11.875 individui, ha rilevato che un ridotto consumo di frutti di mare (fonte di acido docosaesaenoico) durante la gravidanza correla ad un più alto rischio di anomalie dello sviluppo. Al contrario, i bambini nati da madri che consumano quantità elevate di frutti di mare durante la gravidanza hanno dimostrato comportamenti più pro-sociali, punteggi superiori nello sviluppo motorio e sociale e un miglior punteggio in abilità verbali all'età di otto anni (Hibbeln et al., 2007).

Un altro studio ha testato l'ipotesi che la supplementazione di acido docosaesaenoico materno durante la gravidanza migliori la maturazione del potenziale evocato visivo in neonati nati a termine. (Malcolm, 2003). Cento donne hanno assunto integratori contenenti olio di pesce ricco di acido docosaesaenoico, mentre altre cinquanta hanno ricevuto capsule di placebo. Questa supplementazione è stata iniziata dalla

quindicesima settimana di gravidanza e proseguita fino al momento del parto. In seguito, lo sviluppo del sistema visivo dei neonati è stato valutato, poco dopo la nascita, attraverso la registrazione del potenziale evocato visivo in risposta a stimoli luminosi. La registrazione del potenziale evocato visivo è una procedura che serve a misurare l'attività elettrica del cervello in risposta a stimoli visivi.

Nel corso dello studio è stato osservato che i neonati con una maggiore quantità di acido docosaesaenoico hanno mostrato picchi di latenza P100 più brevi nel potenziale evocato visivo rispetto ai neonati con una minore quantità di acido docosaesaenoico. Il termine "P100" fa riferimento al primo picco positivo presente nella traccia dei Potenziali Evocati Visivi ed è comunemente correlato alla reazione cerebrale in risposta a variazioni nel campo visivo, come stimoli luminosi. La latenza della P100 rappresenta l'intervallo temporale che intercorre tra la presentazione dello stimolo visivo e il picco di risposta cerebrale.

Questo studio, quindi, suggerisce che l'acido docosaesaenoico potrebbe influenzare il processo di maturazione delle vie visive centrali.

Integrazione postnatale

L'integrazione degli acidi grassi polinsaturi a catena lunga è stata studiata anche nella fase postnatale.

In un recente studio longitudinale (Lepping et al., 2019) è stato esaminato l'effetto dell'integrazione di acidi grassi polinsaturi a catena lunga durante il primo anno di vita sulla funzione, la struttura e il metabolismo cerebrale dei bambini all'età di 9 anni. Inizialmente i neonati sono stati assegnati a due gruppi: in un gruppo i bambini consumavano latte artificiale senza l'integrazione di acidi grassi polinsaturi (gruppo di controllo); l'altro gruppo era composto da neonati che consumavano latte artificiale con lo 0,64% di acidi grassi totali come acido arachidonico e di acido docosaesaenoico. A nove anni, i bambini sono stati sottoposti ad un follow-up, durante il quale è stata condotta un'analisi mediante risonanza magnetica. I risultati di tale analisi hanno mostrato che i bambini appartenenti al gruppo sperimentale, che avevano ricevuto l'integrazione, presentavano una maggiore attivazione cerebrale, in particolare nelle regioni coinvolte nella capacità di inibizione, quali la corteccia cingolata anteriore e le regioni parietali.

Inoltre, la risonanza magnetica ha evidenziato che i bambini nel gruppo sperimentale presentavano una maggiore connettività tra le regioni prefrontali e parietali rispetto al gruppo di controllo, e un maggiore volume di materia bianca nella corteccia cingolata anteriore e nelle regioni parietali. Complessivamente, questi risultati confermano l'effetto benefico a lungo termine dell'integrazione di acidi grassi, in particolare nei sistemi di attenzione e di inibizione (Lepping et al., 2019).

Infine, riportiamo uno studio che ha esaminato gli effetti dell'integrazione in età scolastica di acidi grassi a catena lunga sulla salute cognitiva (Sørensen et al., 2015). I ricercatori hanno introdotto cambiamenti nel menu scolastico per tre mesi, inserendo il pesce due volte a settimana per un gruppo di bambini sani, con un'età compresa tra otto e dieci anni. Successivamente, a questi bambini sono stati somministrati quattro batterie di test per valutare varie abilità cognitive: (1) test di attenzione d2 per valutare le capacità di concentrazione; (2) Scala di valutazione dell'apprendimento (Learning Rating Scale); (3) il "The Sentence Reading Test 2" per valutare le prestazioni nella lettura; (4) test standard per la valutazione delle abilità matematiche. L'intervento relativo ai pasti scolastici non ha avuto alcun impatto sulle prestazioni di concentrazione o sulla velocità di elaborazione. Al contrario, ha portato ad un aumento della velocità di lettura e al numero di frasi correttamente comprese. In sintesi, questo studio ha rilevato che l'aumento dei livelli di acido eicosapentaenoico e acido docosaesaenoico è associato a un significativo miglioramento delle prestazioni scolastiche e delle capacità di comprensione della lettura (Sørensen et al., 2015).

PARTE 2

COME IL CIBO INFLUENZA LA MENTE: L'ETÀ ADULTA

Capitolo 1. Obesità e malattie neurodegenerative

Negli ultimi anni, l'attenzione della comunità scientifica verso lo studio del legame tra alimentazione e declino cognitivo è aumentata. Numerose ricerche indicano una correlazione tra diete ipercaloriche, obesità, diabete e disturbi neurodegenerativi (Profenno et al., 2010). Tale relazione è particolarmente rilevante se si considera l'aumento sia del numero di individui obesi che dell'incidenza delle malattie neurodegenerative.

La struttura demografica della popolazione mondiale sta subendo una profonda trasformazione. Questo cambiamento è attribuibile principalmente all'incremento dell'aspettativa di vita, grazie ai progressi nella medicina unitamente a un maggior benessere economico.

Si prevede che entro il 2050, il numero di individui di età pari o superiore ai 65 anni aumenterà notevolmente, raggiungendo la cifra di 1,5 miliardi a livello globale, triplicando così il l'attuale numero (Ritchie & Roser, 2019). Nel contempo, nel 2019, il World Alzheimer Report ha rivelato che più di 50 milioni di individui in tutto il mondo sono affetti da demenza, con una proiezione che suggerisce un aumento fino a 152 milioni entro il 2050 (International, 2019).

Alzheimer

La malattia di Alzheimer costituisce la variante più diffusa di demenza, coprendone il 60%-70% di tutti i casi (Tellechea et al., 2018). Essa è una patologia neurodegenerativa che colpisce il cervello portando a numerosi sintomi come: perdita di memoria, declino cognitivo, difficoltà nelle attività della vita quotidiana, nonché cambiamenti comportamentali e dell'umore. Tali sintomi tendono a peggiorare con l'avanzare dell'età e al progredire della malattia stessa (Khan et al., 2020).

Nonostante il crescente interesse, l'eziopatogenesi della malattia di Alzheimer è ancora oggetto di ricerche e non è stata completamente compresa. Diversi sono i fattori che concorrono alla comparsa e allo sviluppo di questo tipo di demenza, quali: (a)

l'accumulo di placche beta-amiloide nel cervello, ossia aggregati di proteina beta-amiloide che possono danneggiare le cellule nervose e interferire con la comunicazione neuronale; (b) grovigli neurofibrillari, ovvero aggregati anomali di proteina tau; (c) infiammazione cerebrale cronica; (d) stress ossidativo, causato dall'eccesso di radicali liberi che danneggiano le cellule cerebrali; (e) disbiosi intestinale; (f) varianti genetiche, ad esempio l'allele $\epsilon 4$ del gene APOE; (g) diversi fattori ambientali come l'alimentazione, l'attività fisica e il grado di riserva cognitiva.

Con riserva cognitiva ci si riferisce alla capacità del cervello di tollerare danni strutturali o funzionali prima che i sintomi cognitivi diventino evidenti. Gli individui con una maggiore riserva cognitiva sembrano essere in grado di sopportare meglio gli effetti delle patologie cerebrali, come la malattia di Alzheimer. Essa, infatti, è una sorta di "ammortizzatore" che consente di ritardare la manifestazione dei sintomi di declino cognitivo. La partecipazione ad attività stimolanti, l'educazione continua e uno stile di vita salutare possono contribuire a sviluppare e sfruttare al massimo la riserva cognitiva.

Parkinson

Il morbo di Parkinson è la seconda malattia neurodegenerativa più diffusa, dopo la malattia di Alzheimer, e colpisce circa il 2%-3% della popolazione di età uguale o superiore ai 65 anni (Twelves et al., 2003). Il sintomo più riconoscibile del morbo di Parkinson è il tremore, a cui si aggiungono altri sintomi motori, tra cui rigidità muscolare, bradicinesia (lentezza nei movimenti) e instabilità posturale. Inoltre, possono manifestarsi sintomi non motori come disturbi cognitivi, depressione, problemi del sonno, alterazioni dell'olfatto e della funzione autonoma (Poewe et al., 2017). La funzione autonoma fa riferimento a quelle funzioni del corpo che sono controllate dal sistema nervoso autonomo e non richiedono, quindi, un controllo cosciente da parte dell'individuo.

Le cause sottostanti al morbo di Parkinson non sono state ancora completamente comprese; tuttavia, alcune anomalie sono state identificate come rilevanti. Tra queste si annoverano: (a) accumulo della proteina alfa-sinucleina e la formazione di corpi di Lewy (trattasi di aggregazioni anomale di proteine presenti nei neuroni); (b) perdita progressiva dei neuroni nella substantia nigra (una struttura cerebrale situata nella zona centrale del cervello); (c) disfunzione mitocondriale, che può contribuire alla morte delle cellule

nervose nel sistema nervoso periferico; (d) un aumento dello stress ossidativo; (e) neuroinfiammazione.

In particolare, le anomalie nella substantia nigra svolgono un ruolo significativo, poiché questa regione è coinvolta nella sintesi di dopamina, un neurotrasmettitore essenziale per il controllo del movimento e la regolazione delle funzioni motorie. I neuroni dopaminergici nella substantia nigra sono particolarmente suscettibili a disturbi metabolici, stress ossidativo e infiammazione neurologica (Poewe et al., 2017).

Ora, nonostante le cause e le manifestazioni cliniche della malattia di Alzheimer e del morbo di Parkinson siano differenti, queste due condizioni condividono alcuni meccanismi patogenetici simili, tra cui la neuroinfiammazione e lo stress ossidativo. È interessante notare che entrambi questi meccanismi possono essere fortemente influenzati da vari fattori, tra cui l'alimentazione (Xie et al., 2014).

Neuroinfiammazione

Per neuroinfiammazione si intende la risposta infiammatoria del sistema nervoso centrale in seguito a un insulto neuronale; tale risposta è mediata principalmente da astrociti (cellule della neuroglia) e cellule microgliali. Come visto precedentemente, queste cellule svolgono un ruolo fondamentale nei processi di neurogenesi, plasticità e rigenerazione neuronale e agiscono come prima linea di difesa cerebrale. Esse, infatti, sono in grado di fagocitare tossine, rilasciare fattori citotossici e agire come cellule presentanti l'antigene; cioè, possono presentare frammenti di agenti patogeni al sistema immunitario, innescando una risposta immunitaria specifica contro l'agente patogeno.

Di solito, le cellule microgliali si trovano in uno stato inattivo ma, una volta attivate, rilasciano citochine che possono a loro volta contribuire all'incremento del danno neuronale, promuovendo la neuroinfiammazione. Numerose evidenze suggeriscono che le patologie neurodegenerative sono associate ad una neuroinfiammazione cronica. Ad esempio, in studi post-mortem in pazienti affetti da Alzheimer, si è osservato un aumento del numero di cellule microgliali attivate e un'incrementata presenza di citochine proinfiammatorie (Lee et al., 2010). Le citochine proinfiammatorie sono proteine prodotte dal sistema immunitario per favorire la risposta immunitaria in risposta a un'infezione, a una lesione o a una reazione infiammatoria.

Sappiamo che diversi fattori dietetici possono influenzare le risposte infiammatorie e, di conseguenza, contribuire alla neuroinfiammazione spesso osservata nelle malattie neurodegenerative.

Diete che includono ingredienti ultra-processati sono associate all'aumento dei livelli circolanti di una citochina proinfiammatoria nota come IL-6. (Frith et al., 2018). La citochina IL-6, o interleuchina-6, è una proteina segnale coinvolta nella risposta immunitaria e infiammatoria del corpo. È prodotta da diverse cellule, tra cui cellule del sistema immunitario, cellule del fegato e cellule endoteliali (che rivestono i vasi sanguigni). Essa riveste molteplici funzioni nel corpo, tra cui la regolazione della risposta immunitaria, l'induzione della febbre, processi di guarigione e la regolazione della crescita e della differenziazione cellulare. Tuttavia, un eccesso di interleuchina-6 nel corpo può contribuire a condizioni infiammatorie croniche o patologie autoimmuni.

L'eccesso di cibo, l'obesità e una dieta ad alto contenuto di grassi possono innescare una risposta infiammatoria sia a livello del sistema nervoso periferico che centrale. La risposta infiammatoria coinvolge l'attivazione delle cellule del sistema immunitario, come macrofagi e linfociti, che rilasciano molecole proinfiammatorie (come la sopracitata citochina Il-6). Queste molecole proinfiammatorie possono raggiungere il cervello attraverso la barriera emato-encefalica o sfruttando altre vie di comunicazione, come il sistema circolatorio o linfatico, per trasmettere segnali al cervello. La microglia può essere attivata da queste molecole proinfiammatorie, innescando un aumento generale dell'infiammazione. Questo processo può contribuire allo sviluppo di disturbi neurologici (Spencer et al., 2017; Figura 10).

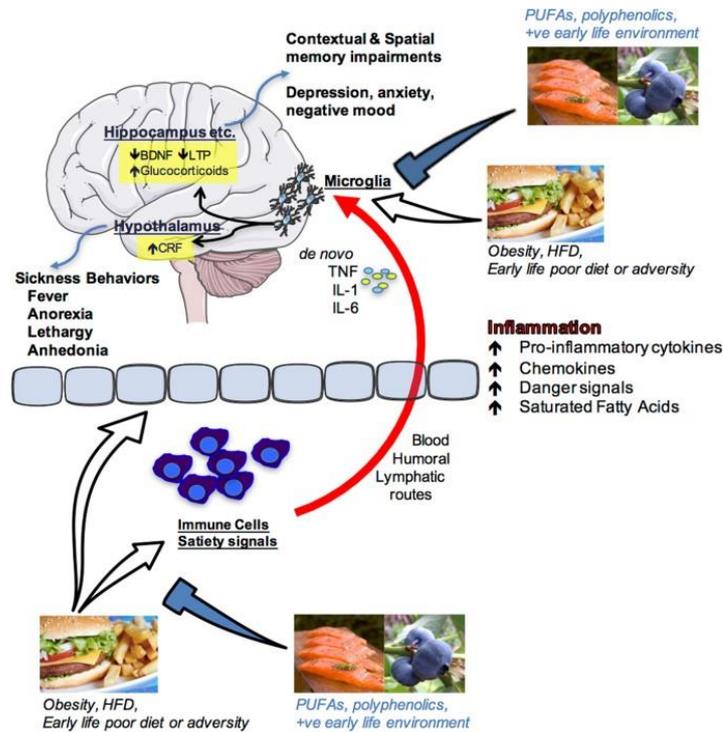


Figura 10. Rappresentazione schematica di come la nutrizione attiva processi infiammatori. Le molecole proinfiammatorie provenienti dalla periferia, tra cui citochine e chemochine, possono comunicare con le cellule immunitarie del cervello, in particolare con la microglia. Questa comunicazione avviene attraverso diverse vie, comprese quelle ematiche, umorali e linfatiche. Questi segnali possono sensibilizzare o attivare la microglia, portando alla produzione di molecole proinfiammatorie. Questa attivazione avviene all'interno delle strutture cerebrali coinvolte nella regolazione della cognizione, come l'ippocampo, e delle emozioni, tra cui l'ipotalamo, l'amigdala, la corteccia prefrontale e altre.

Stress ossidativo

Lo stress ossidativo è il risultato di una disregolazione tra la quantità di radicali liberi e non liberi prodotti nel corpo. Nel contesto delle malattie neurodegenerative tale stress è spesso associato a problemi nella funzione mitocondriale, che causano un'eccessiva produzione di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto. Tali molecole sono coinvolte in una serie di processi biologici, sia benefici che dannosi e possono influenzare le vie di segnale all'interno del cervello, causando danni alle sinapsi. Le vie di segnale nel cervello sono complesse reti di comunicazione neuronale che consentono al sistema nervoso di trasmettere informazioni e coordinare varie funzioni del corpo.

Sebbene il ruolo preciso dello stress ossidativo nelle malattie neurodegenerative, come l'Alzheimer, non sia ancora completamente chiaro, è stato osservato un livello di

danno ossidativo nelle cellule nervose dei pazienti nelle prime fasi del declino cognitivo (Nunomura et al., 2012). Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato alterazioni nei marcatori ossidativi nell'ippocampo e nella corteccia parietale inferiore; regioni cerebrali principalmente coinvolte nell'Alzheimer (Floyd & Hensley, 2002).

L'alimentazione può incidere sull'equilibrio tra radicali liberi e antiossidanti nel corpo. Numerosi studi hanno dimostrato che una dieta ricca di grassi, zuccheri aggiunti e cibi altamente processati, può aumentare lo stress ossidativo (Martínez Leo et al., 2021). D'altra parte, un'alimentazione ricca di antiossidanti, come vitamine C ed E, betacarotene, selenio e polifenoli (che si trovano per esempio in frutta, verdura, noci e tè verde), può contribuire a ridurre lo stress ossidativo neutralizzando i radicali liberi.

Per supportare l'ipotesi che lo stress ossidativo, dovuto ad una dieta ricca di grassi, possa essere un possibile meccanismo coinvolto nel declino cognitivo sono state condotte diverse ricerche che prevedevano l'uso di terapie antiossidanti.

In uno studio condotto su ratti, i ricercatori hanno investigato se l'assunzione prolungata di vitamina E potesse prevenire il deterioramento delle abilità di apprendimento e memoria causato da una dieta ad alto contenuto di grassi. L'assunzione prolungata di una dieta ad alto contenuto energetico è stata associata ad un aumento dello stress ossidativo nell'ippocampo e ad un calo delle abilità cognitive. La vitamina E (vitamina liposolubile con forti proprietà antiossidanti) è stata somministrata agli animali per un periodo di sei settimane. In seguito, sono stati condotti test comportamentali e cognitivi per valutare l'apprendimento spaziale e la memoria. In aggiunta, sono stati misurati i livelli di fattore neurotrofico cerebrale e i marcatori antiossidanti nell'ippocampo.

I risultati dello studio hanno rivelato che la dieta ad alto contenuto di grassi provoca danni alla memoria sia a breve termine che a lungo termine. L'assunzione di vitamina E si è rivelata in grado di prevenire il deterioramento della memoria causato da tale dieta e di normalizzare i marcatori di stress ossidativo da essa influenzati (Alzoubi et al., 2013).

Obesità, deterioramento cognitivo e demenza – Metanalisi

In una recente metanalisi condotta da Tang e colleghi nel 2021, è stata esaminata l'influenza dell'obesità sull'incidenza del deterioramento cognitivo e della demenza.

Questa metanalisi ha coinvolto un totale di 21 studi diversi, con la partecipazione complessiva di 5.060.687 di individui. I risultati hanno rivelato una correlazione tra l'obesità (misurata tramite l'indice di massa corporea, la circonferenza della vita e il rapporto vita-fianchi) e un aumento del rischio di sviluppare demenza.

Nello specifico, l'indagine ha utilizzato la definizione di demenza secondo i criteri del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali, valutando questa condizione mediante il punteggio ottenuto nel Mini Mental State Examination. I risultati hanno mostrato che una circonferenza della vita elevata è associata ad un rischio maggiore di deterioramento cognitivo e demenza in individui di età superiore ai 65 anni. Inoltre, l'analisi suddivisa per sesso ha evidenziato una correlazione più pronunciata tra circonferenza vita elevata, declino cognitivo e demenza nelle donne, rispetto agli uomini. (Tang et al., 2021). Questa differenza potrebbe essere attribuita alle variazioni nell'accumulo di grasso, dovute alle differenze nei profili ormonali tra uomini e donne. Le donne tendono ad accumulare più adiposo sottocutaneo, spesso concentrato in cosce, fianchi e glutei, mentre gli uomini sono più inclini a depositare grasso viscerale o "grasso addominale", localizzato per l'appunto attorno agli organi addominali, e associato a rischi maggiori di malattie cardiovascolari e metaboliche.

In conclusione, la relazione tra obesità e demenza è un campo di studio in crescita. Le evidenze scientifiche stanno sempre più confermando una connessione tra questi due problemi. Tuttavia, è importante sottolineare che la natura esatta di questa relazione e i meccanismi sottostanti richiedono ulteriori ricerche per una comprensione più approfondita.

CAPITOLO 2. Asse microbiota-intestino-cervello

Nella vita di tutti i giorni, potrebbe essere comune sentir dire "l'intestino è il nostro secondo cervello." Questa espressione semplicistica, sebbene possa sembrare priva di rilevanza, nasconde una verità scientifica importante.

La ricerca scientifica ha evidenziato una connessione significativa tra intestino e cervello, capace di influenzare la salute mentale e il benessere emotivo. Negli ultimi decenni, sono stati compiuti significativi progressi nella comprensione del legame tra il sistema nervoso centrale e il sistema gastrointestinale. Ciò è avvenuto grazie alla recente identificazione del protagonista principale di questa interazione: il microbiota.

Microbiota

Quando parliamo di microbiota o flora intestinale, facciamo riferimento alla comunità di batteri, virus, funghi e altri microrganismi presenti nell'intestino umano. Il microbiota intestinale inizia a formarsi poco dopo la nascita e cambia in modo significativo durante tutta la vita. La sua natura è estremamente dinamica; esso, infatti, è influenzato da vari fattori sia genetici che ambientali come l'alimentazione, il tipo di parto, l'uso di antibiotici, e altri (Thursby & Juge, 2017). L'indicatore cruciale di un microbiota in salute è la sua diversità; ovvero la presenza di una vasta gamma di specie diverse (batteri, virus, microrganismi, ecc.) che lo compongono. La diversità nell'ecosistema microbico è un segno di benessere non solo del sistema digestivo ma del corpo nel suo complesso. Nell'infanzia il microbiota è relativamente semplice e comincia a diversificarsi a partire dall'introduzione di alimenti solidi. Durante l'adolescenza, il microbiota continua ad evolversi, aumentando la sua diversità. Nell'età adulta, esso tende ad essere estremamente diversificato e stabile. La sua composizione può variare notevolmente da persona a persona in base a fattori individuali come la dieta e lo stile di vita.

Infine, nell'anziano la diversità microbica può diminuire e presentare maggiori squilibri. (Rodríguez et al., 2015; Figura 11).

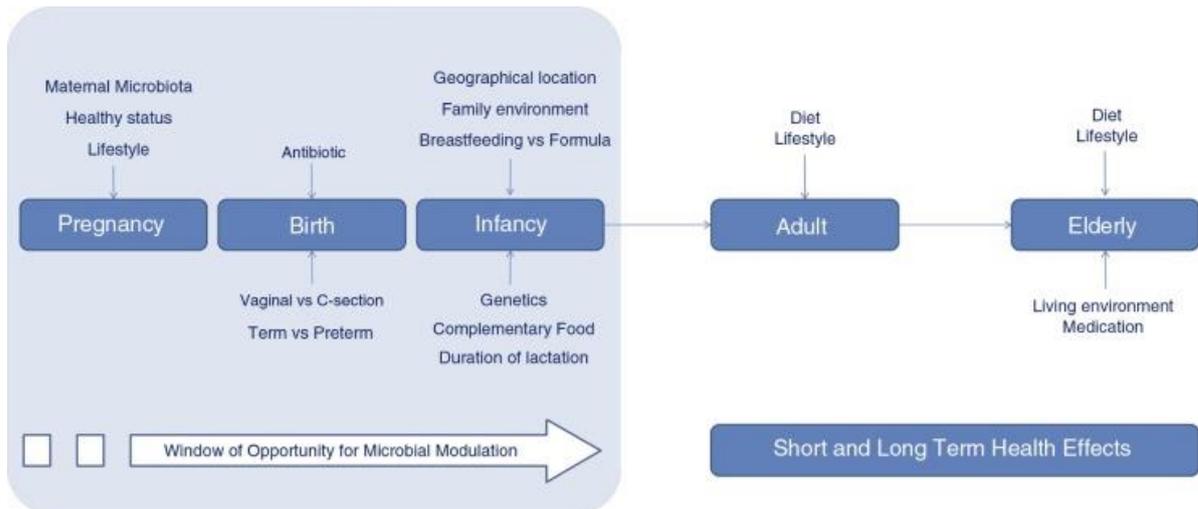


Figura 11. I fattori che influenzano la composizione del microbiota lungo l'arco della vita sono molteplici e variano in base alla fase di sviluppo affrontata dall'individuo. In ogni fase, l'individuo è esposto a influenze sia endogene che esogene che possono alterare il profilo dei microorganismi presenti nell'intestino, con conseguenze a breve e a lungo termine (Rodriguez et al., 2015).

Alterazioni nel microbiota intestinale possono determinare uno stato di disequilibrio noto come disbiosi. Questo squilibrio può portare ad effetti negativi sulla salute, contribuendo allo sviluppo di vari disturbi neurologici e psichiatrici in tutte le fasi della vita.

Alterazioni del microbiota nell'infanzia

Si ipotizza che il microbiota intestinale sia coinvolto negli aspetti strutturali e funzionali dello sviluppo e della maturazione del cervello (Codagnone et al., 2019; Vuong et al., 2020). La maturazione del microbiota intestinale nei neonati si verifica in concomitanza ad alcuni meccanismi dello sviluppo cerebrale postnatale quali, ad esempio, la formazione (sprouting) e la potatura (pruning) delle sinapsi (Cryan et al., 2019).

Alterazioni nel microbiota intestinale nei bambini possono essere dovute a molteplici fattori, tra cui stati di sovra- o sottanutrizione. La flora intestinale dei bambini malnutriti è immatura, presenta uno squilibrio batterico e contiene alti livelli di patogeni enterici, ovvero microrganismi che causano infezioni gastrointestinali (Kau et al., 2015). Allo stesso modo, il microbiota intestinale di bambini che consumano diete occidentali, ricche di zuccheri, amidi e proteine animali, può manifestare alterazioni, quali una minore

varietà di microrganismi intestinali e la presenza di batteri che favoriscono condizioni di obesità (De Filippo et al., 2010).

La disbiosi durante la prima infanzia è stata correlata a diversi disturbi del neurosviluppo, tra cui il disturbo dello spettro autistico (Needham et al., 2018).

Il disturbo dello spettro autistico è una condizione neurobiologica complessa e pervasiva, caratterizzata dalla compromissione delle abilità sociali e comunicative, nonché dalla presenza di comportamenti stereotipati. Ad oggi, l'eziologia dei disturbi dello spettro autistico rimane poco chiara e sembra implicare una complicata interazione tra fattori genetici e ambientali.

Sintomi gastrointestinali sono estremamente comuni tra i pazienti con disturbo dello spettro autistico, rappresentando una comorbilità significativa. Inoltre, da alcune ricerche è emerso che la gravità dei sintomi gastrointestinali tipici di questo disturbo correla positivamente con la gravità dei sintomi neurocomportamentali (McElhanon et al., 2014). L'associazione tra il disturbo dello spettro autistico e una elevata incidenza di sintomi gastrointestinali ha suscitato un interesse crescente nella ricerca sul microbiota intestinale nei pazienti con questo disturbo. Prove crescenti indicano che le disfunzioni nel percorso dell'asse microbiota-intestino-cervello potrebbero contribuire a disfunzioni neurocomportamentali ed intestinali nei pazienti con disturbo dello spettro autistico (F. Liu et al., 2019).

Tuttavia, è importante notare che questa correlazione è ancora oggetto di studio e discussione nella comunità scientifica e non è stata stabilita una relazione di causa ed effetto definitiva. Gli studi in questo campo sono in corso, e le prove sono ancora limitate.

Alterazioni del microbiota nell'età adulta

L'età adulta è generalmente associata a una maggiore diversità e stabilità del microbiota intestinale. Questa stabilità è importante per il mantenimento di una buona salute intestinale e generale.

Con l'avanzare dell'età, tuttavia, si può osservare una riduzione della stabilità del microbiota che può portare a ripercussioni negative sulla salute (O'Connor et al., 2014).

Alcuni studi preliminari suggeriscono che alterazioni nel microbiota intestinale potrebbero avere un impatto sul sistema nervoso centrale e contribuire allo sviluppo o alla

progressione di alcune malattie neurodegenerative. Recenti ricerche hanno associato la disbiosi intestinale ad una serie di malattie neurodegenerative, tra cui l'Alzheimer, il Parkinson, la malattia di Huntington, la malattia del motoneurone e la sclerosi multipla (Gubert et al., 2020).

La malattia di Huntington è una malattia genetica ereditaria che colpisce il cervello. Essa determina un deterioramento delle cellule nervose nel corpo striato (area situata nei gangli della base). Questa malattia è caratterizzata da movimenti involontari, difficoltà motorie, problemi cognitivi e psichiatrici.

La malattia del motoneurone, meglio conosciuta come sclerosi laterale amiotrofica, è una malattia neurodegenerativa che colpisce i motoneuroni, causando una rapida perdita della funzione motoria. I motoneuroni sono le cellule nervose responsabili del controllo dei movimenti muscolari; essi trasmettono segnali elettrici dalle cellule nervose del sistema nervoso centrale ai muscoli scheletrici, consentendo il movimento volontario del corpo.

La sclerosi multipla è una malattia autoimmune del sistema nervoso centrale che colpisce il cervello e il midollo spinale. Il sistema immunitario attacca erroneamente il tessuto nervoso sano, causando infiammazione e danni alla mielina. La mielina è una guaina lipidica che riveste le fibre nervose; svolge il ruolo di isolante elettrico, accelerando la conduzione degli impulsi nervosi. Questo permette alle cellule cerebrali di trasmettere segnali elettrici in modo più efficiente e rapido. Il danneggiamento della mielina porta a una serie di sintomi neurologici variabili, che possono includere problemi motori, sensoriali, visivi e cognitivi.

Sebbene l'Alzheimer, il Parkinson, la malattia di Huntington, la malattia del motoneurone e la sclerosi multipla siano malattie neurodegenerative con eziologie e sintomi diversi, presentano in comune alcune caratteristiche patologiche simili, quali l'infiammazione e lo stress ossidativo (Teleanu et al., 2022). Come abbiamo precedentemente visto, sia la neuroinfiammazione che l'ossidazione sono influenzate in modo significativo dall'alimentazione.

Evidenze suggeriscono che lo squilibrio del microbiota intestinale possa influenzare il sistema immunitario, innescando una risposta infiammatoria sistemica che può avere un impatto sul sistema nervoso. Tale fenomeno avviene attraverso una

complessa comunicazione tra intestino e cervello, conosciuta come “asse microbiota-intestino-cervello”.

Asse microbiota – intestino – cervello

L’espressione “asse microbiota-intestino-cervello” rappresenta un principio di fisiologia integrativa. La fisiologia integrativa si occupa di esaminare come i vari sistemi fisiologici interagiscono tra loro per mantenere l'omeostasi, ossia l'equilibrio interno dell'organismo.

Sebbene inizialmente lo studio dell’asse microbiota-intestino-cervello è stato limitato alla ricerca su meccanismi quali fame, sazietà e digestione, studi più recenti si sono concentrati su cognizione e comportamento.

È stato visto, infatti, che lo stress psicologico è in grado di impattare sulla motilità, permeabilità e secrezione gastrointestinale (Labanski et al., 2020). Al contempo, la stimolazione delle fibre neuronali afferenti nell'intestino, che trasmettono segnali sensoriali e informazioni dal tratto gastrointestinale al sistema nervoso centrale, può svolgere un ruolo fondamentale in alcune psicopatologie (Breit et al., 2018).

L’asse microbiota-intestino-cervello è un complesso sistema di comunicazione che coinvolge sistemi afferenti ed efferenti del sistema nervoso centrale, del sistema gastrointestinale e del microbiota intestinale, attraverso meccanismi neurali e umorali (Mayer et al., 2022). I meccanismi neurali coinvolgono il sistema nervoso centrale, autonomo ed enterico. I meccanismi umorali, invece, comprendono l'asse ipotalamo-ipofisi-surrene e il sistema immunitario mucosale (Collins et al., 2012).

Il sistema nervoso enterico è responsabile della regolazione di numerose funzioni nell'intestino, tra cui la motilità intestinale, la secrezione di ormoni e la regolazione del flusso sanguigno. Esso agisce in modo indipendente dal sistema nervoso centrale ma può comunicare con esso attraverso il sistema nervoso autonomo.

Il sistema immunitario mucosale, invece, fa riferimento al sistema di difesa immunitaria situato nella mucosa intestinale, la quale svolge un ruolo fondamentale nel riconoscere quelle molecole potenzialmente dannose per l'organismo.

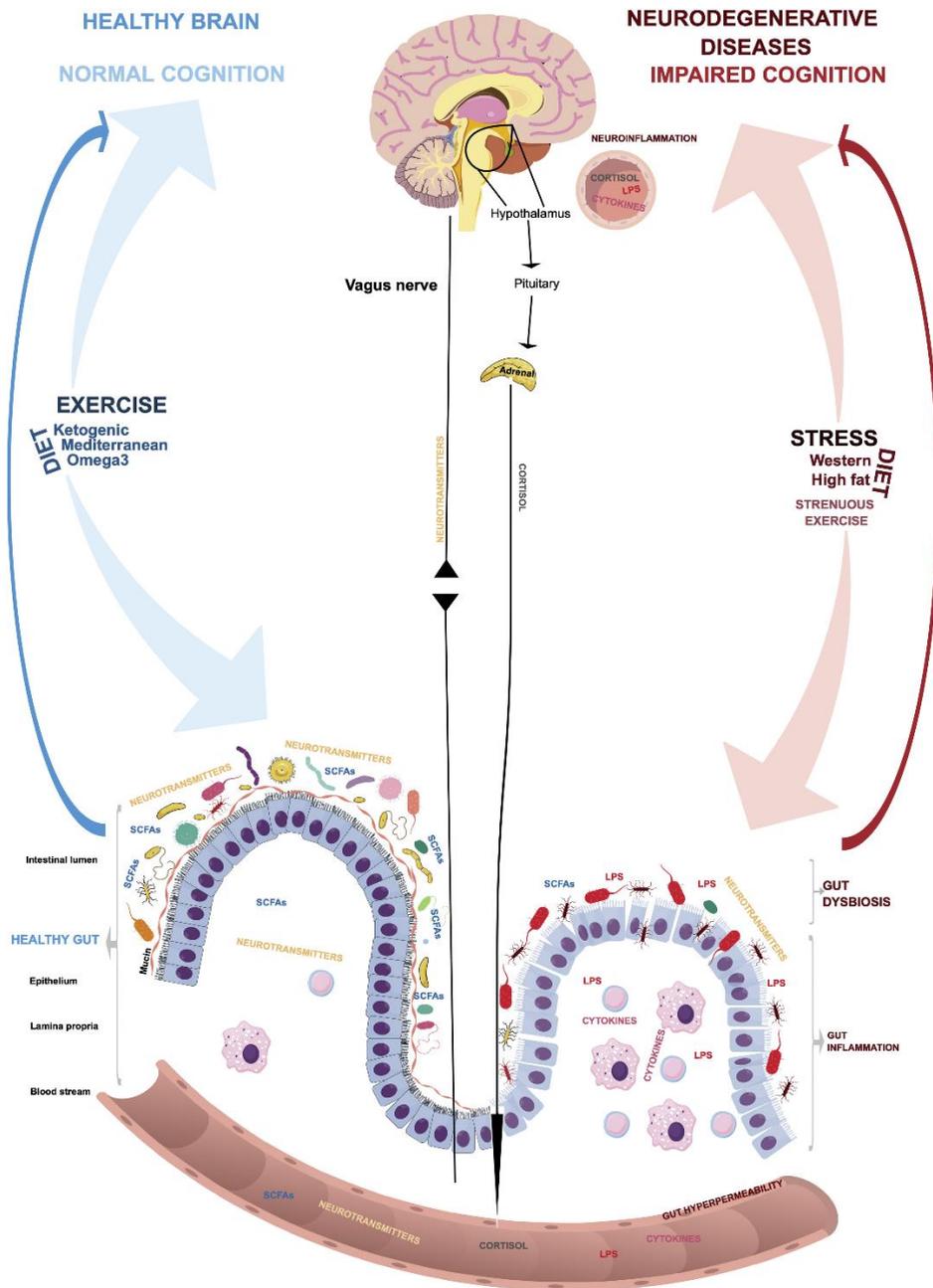


Figura 12. L'intestino può comunicare con il cervello attraverso la comunicazione neurale (nervo vagale), la segnalazione endocrina (asse ipotalamo-ipofisi-surrene) e il sistema immunitario (citochine) modulando la funzione cerebrale, il comportamento e, soprattutto, la cognizione.

L'asse microbiota-intestino-cervello è bidirezionale, il che significa che ci sono vie di comunicazione che vanno dal cervello all'intestino e viceversa. Il sistema nervoso centrale trasmette segnali al tratto gastrointestinale attraverso nervi afferenti, influenzando aspetti come la motilità intestinale e la secrezione di ormoni. A sua volta, il sistema gastrointestinale comunica con il sistema nervoso centrale tramite segnali dalla

mucosa intestinale e dalle cellule endocrine (asse ipotalamo-ipofisi-surrene), influenzando così la funzione cerebrale.

L'asse ipotalamo-ipofisi-surrene è un sistema di regolazione nel corpo umano che regola la risposta allo stress e altri processi fisiologici. Esso prende il nome dalle tre principali strutture che lo compongono. Un corretto funzionamento di questo asse è essenziale per la risposta allo stress e il mantenimento dell'omeostasi.

Il microbiota intestinale, infine, interagisce sia con il sistema gastrointestinale che con il sistema nervoso centrale. Le molecole prodotte nel tratto gastrointestinale e dal microbiota possono attraversare la barriera emato-encefalica influenzando processi umorali. La barriera emato-encefalica è altamente selettiva e separa il flusso sanguigno dal tessuto cerebrale, proteggendo il cervello da agenti patogeni, tossine e fluttuazioni chimiche indesiderate, contribuendo così a mantenere l'omeostasi cerebrale.

È stato dimostrato che alcuni fattori ambientali modulano positivamente i sistemi implicati nell'asse microbiota-intestino-cervello e la loro comunicazione bidirezionale. Tra questi fattori ambientali ritroviamo l'esercizio fisico, l'integrazione di Omega-3 e alcune diete specifiche, come quella mediterranea. (Gubert et al., 2020; Figura 12).

Capitolo 3.

La MeDi, fattore di protezione per malattie neurodegenerative

Visto il crescente invecchiamento della popolazione e l'aumento dell'incidenza delle malattie neurodegenerative, risulta di fondamentale importanza condurre ricerche volte a comprendere le origini di queste malattie e a sviluppare terapie efficaci. Inoltre, è imprescindibile uno studio accurato dei fattori di prevenzione e dei fattori di rischio.

Lo stile di vita gioca un ruolo di notevole importanza sia come elemento di rischio che come fattore di prevenzione per le malattie neurodegenerative. Elementi come l'alimentazione e l'attività fisica possono avere un impatto sulla probabilità di sviluppare tali patologie, e allo stesso tempo, possono contribuire a ritardarne la progressione.

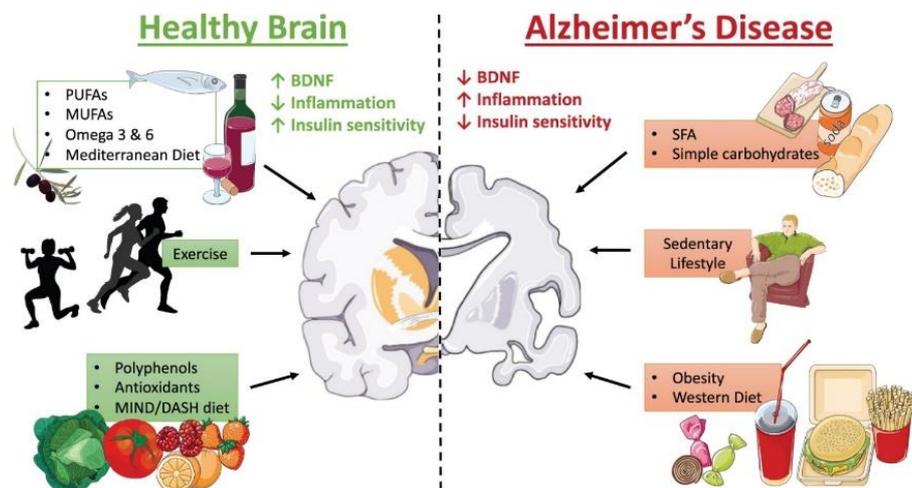


Figura 12. Illustrazione dell'impatto dell'attività fisica e della dieta sulla salute cerebrale e il rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer. L'esercizio fisico e gli elementi presenti nella dieta mediterranea hanno effetti positivi sul cervello, che si manifestano attraverso un aumento del fattore neurotrofico cerebrale, una riduzione dell'infiammazione e una maggiore sensibilità all'insulina. Di contro, uno stile di vita sedentario e gli elementi tipici della dieta occidentale aumentano il rischio di contrarre la malattia di Alzheimer, poiché comportano una diminuzione del fattore neurotrofico cerebrale, un incremento dell'infiammazione e una minore sensibilità all'insulina (Baranowski et al., 2020).

Le diete moderne, con il loro alto contenuto di grassi, zuccheri, carboidrati semplici e cibi altamente processati, si sono dimostrate dannose per il cervello, compromettendo la sua funzione cognitiva. Al contrario, numerosi studi hanno messo in luce che la dieta mediterranea, ricca di componenti protettive quali acidi grassi polinsaturi, polifenoli e antiossidanti, è benefica per la salute del cervello, contribuendo

a preservare la funzione cognitiva e riducendo il rischio di sviluppare malattie neurodegenerative (Baranowski et al., 2020; Cao et al., 2016; Figura 12).

Componenti e caratteristiche della dieta mediterranea

La Dieta Mediterranea comprende una combinazione di grassi monoinsaturi, grassi polinsaturi, polifenoli e antiossidanti, i quali sono associati a una migliore funzione cognitiva e a una riduzione del rischio di sviluppare demenza (Petersson & Philippou, 2016).

La Dieta Mediterranea è contraddistinta da un consumo bilanciato di alimenti ricchi di fibre, antiossidanti e grassi insaturi. Le proporzioni dei principali macronutrienti energetici rispettano i valori considerati ottimali, ossia il 12-15% dell'energia totale da proteine, il 25-30% da lipidi e la restante quota da carboidrati (Davis et al., 2015).

Per una migliore comprensione della struttura della dieta mediterranea, consideriamo la sua rappresentazione visuale, nota come la Piramide della dieta Mediterranea (D'Alessandro et al., 2019; Figura 13).



Figura 12. Rappresentazione visiva della piramide della dieta mediterranea

Alla base della piramide troviamo cereali, legumi, frutta e verdura. Il loro elevato contenuto di carboidrati, di fibre, di proteine, vitamine e minerali, li rendono fondamentali in questo regime alimentare, tanto che il loro consumo è raccomandato ad ogni pasto. I carboidrati derivano principalmente da alimenti come pane e pasta. L'olio vergine di oliva, i latticini e altri grassi di origine animale, costituiscono una delle principali fonti di acidi grassi essenziali e acido oleico.

Il consumo di prodotti ittici svolge un ruolo significativo perché consente l'assunzione di acidi grassi omega-3. Gli acidi grassi omega-3, presenti in abbondanza in pesce come il salmone, il tonno e le sardine, sono noti per avere proprietà antinfiammatorie e sono di supporto al cuore e al cervello (Abdelhamid et al., 2020).

Studi epidemiologici hanno identificato associazioni tra l'assunzione di pesce e acidi grassi omega-3, una migliore funzione cognitiva e una diminuzione del rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer (Barberger-Gateau et al., 2011).

Nella dieta mediterranea, l'abbondante consumo di frutta e verdura, insieme a un elevato apporto di sostanze minerali e vitamine, contribuisce all'assunzione di una quantità significativa di flavonoidi e composti fenolici con un forte potere antiossidante.

I flavonoidi e i composti fenolici, ampiamente presenti in frutta, verdura, cereali integrali, legumi, tè, caffè, vino rosso, cioccolato fondente e in molti altri prodotti, sono ampiamente riconosciuti per la loro capacità di modulare l'attività delle cellule microgliali, contribuendo in particolare alla riduzione della loro reattività e al ripristino delle normali funzioni microgliali. L'influenza positiva di questi alimenti si riflette in un miglioramento delle funzioni cognitive e nella conseguente diminuzione dell'infiammazione neurologica causata dall'attività delle cellule microgliali (Hornedo-Ortega et al., 2018).

A conferma di ciò, da una ricerca è emerso che un aumento nell'assunzione di mirtilli e fragole, nonché un incremento nell'assunzione di antocianine (gruppo di composti fitochimici appartenenti alla famiglia dei flavonoidi) e flavonoidi totali, è stato associato a una riduzione nella velocità di insorgenza dei sintomi di declino cognitivo, con un ritardo che può arrivare fino a 2,5 anni (Devore et al., 2012).

Infine, al vertice della piramide alimentare si trovano i prodotti altamente processati, il cui consumo dovrebbe essere estremamente ridotto. Nel contesto della dieta

mediterranea, il consumo di zuccheri raffinati, insaccati e, in generale, di prodotti altamente processati è notevolmente inferiore rispetto ad altri regimi alimentari (D'Alessandro et al., 2019).

Dieta mediterranea e prevenzione dell'Alzheimer

Già più di 15 anni fa, una ricerca condotta negli Stati Uniti ha indicato che la dieta mediterranea può ridurre il rischio di malattie neurodegenerative come l'Alzheimer di quasi il 40% (Scarmeas et al., 2006). Questa dieta rappresenta il modello alimentare che più si avvicina all'ideale in termini di prevenzione della demenza.

Quando ci riferiamo ad un regime alimentare ideale, ci basiamo sulle linee guida generali che provengono dalla letteratura scientifica e che, ad oggi, sono state associate a possibili vantaggi nella prevenzione della demenza (Baranowski et al., 2020; Tabella 2).

| Nutrient (subclassification) | Food type | Recommendation | Effect on cognition and AD pathology |
|------------------------------|---|--|---|
| Fats | | | |
| SFA | Fatty meat (e.g., beef, lamb, dark chicken, pork), full-fat dairy products (e.g., butter, cheese, and ice cream), and oils (e.g., coconut and palm oil) | ↓ Consumption | ↓ Cognition ↑ Brain BACE1 activity (Kalmijn et al. 2004; MacPherson et al. 2015) |
| PUFA | | | |
| Omega-3 | Fish (e.g., salmon, tuna, trout, mackerel, and herring), oils (e.g., flaxseed, and canola oil), and nuts/seeds (e.g., flaxseeds, chia seeds, and walnuts) | ↑ Consumption | ↑ Cognition, ↓ AD progression (Avallone et al. 2019) ↓ Aβ production/aggregation (Avallone et al. 2019; Hossain et al. 2009) |
| Omega-6 | Red meats, corn, safflower | ↓ Consumption; aim for 2:1 omega-3:6 ratio | ↑ Cognition if the ratio is 2:1 |
| Carbohydrates | | | |
| Simple | Soft drinks, candy, table sugar, brown sugar, and fructose, glucose and sucrose additives | ↓ Consumption | Simple carbohydrates impair cognition and increase risk of AD (Cao et al. 2007; Chong et al. 2019) |
| Complex | Brown and wild rice, whole wheat breads, quinoa, potatoes, corn, and legumes | ↑ Consumption | |
| Polyphenols | | | |
| NA | Fruits (e.g., dark and citrus berries), vegetables (e.g., leafy greens, beans), tea/coffee, red wine, olive oil, and dark chocolate | ↑ Consumption | ↑ Cognition ↓ Neuroinflammation ↓ Aβ and tau (Hagan et al. 2016) |
| Anti-oxidants | | | |
| NA | Olive oil, fruits, vegetables, nuts, coffee/tea, red wine, and dark chocolate | ↑ Consumption | ↓ Neuronal damage ↓ AD progression ↓ Oxidative stress ↓ Aβ production/aggregation (Devore et al. 2012) |

Note: ↑, increase; ↓, decrease; Aβ, amyloid-beta; BACE1, β-secretase 1; NA, not applicable (no subclassification); PUFA, polyunsaturated fatty acids; SFA, saturated fatty acids.

Tabella 2. Classificazione dei nutrienti, raccomandazioni ed effetti sulla cognizione e sulla patologia della malattia di Alzheimer.

Sulla base dei dati finora presentati, possiamo affermare che la letteratura scientifica suggerisce che la dieta mediterranea costituisce una strategia preventiva per lo

sviluppo della demenza. Tuttavia, è necessario far presente che vi sono ancora pochi studi longitudinali che permettono di valutare l'applicabilità di tali conclusioni.

Lo studio condotto da Charisis e colleghi (Charisis et al., 2021) si è focalizzato sull'analisi delle possibili correlazioni tra l'aderenza alla dieta mediterranea e i tassi di incidenza della demenza, nonché sul cambiamento cognitivo nel tempo all'interno di una popolazione tradizionale mediterranea. Il campione di studio ha coinvolto un totale di 1046 partecipanti, estratti dalla coorte dell'Indagine Longitudinale Ellenica sull'Invecchiamento e l'Alimentazione. Questi partecipanti sono stati seguiti nel corso di uno studio longitudinale. Durante il periodo di osservazione, 62 partecipanti hanno sviluppato demenza, di cui 53 casi erano attribuibili alla malattia di Alzheimer, mentre gli altri 9 casi riguardavano altri tipi di demenza. I soggetti che hanno sviluppato demenza erano generalmente più anziani, meno istruiti e meno attivi fisicamente. Inoltre, risultavano meno inclini a seguire la dieta mediterranea.

I modelli di analisi statistica hanno rivelato che un maggior consumo di alimenti specifici della dieta mediterranea era associato a una riduzione dell'8% del rischio di sviluppare demenza. Questa associazione è stata confermata anche nei modelli di analisi statistica che tenevano conto di diversi fattori potenzialmente confondenti, come età, sesso, livello di istruzione, indice di massa corporea, presenza di comorbidità cliniche e genotipo ApoE.

Risultati discordanti:

È importante far presente che, sebbene la maggior parte degli studiosi sia concorde sull'effetto positivo della dieta mediterranea sul declino cognitivo, ci sono stati alcuni studi che hanno riportato esiti discordanti.

Nel 2009, Féart e colleghi (Féart, 2009) hanno condotto uno studio al fine di esaminare l'associazione tra l'aderenza alla dieta mediterranea e il cambiamento delle prestazioni cognitive, nonché il rischio di demenza in un gruppo di anziani francesi. Lo studio ha coinvolto 1.410 individui che sono stati seguiti per un periodo di 5 anni e che, all'inizio dello studio, non presentavano sintomi di demenza.

L'aderenza alla dieta mediterranea è stata valutata attraverso un questionario sulla frequenza alimentare. Le prestazioni cognitive sono state misurate attraverso quattro test neuropsicologici: il Mini-Mental State Examination, l'Isaacs Set Test, il Benton Visual

Retention Test e il Free and Cued Selective Reminding Test. Durante i follow-up, ad un totale di 99 partecipanti è stata diagnosticata la demenza.

Lo studio ha indicato che una maggiore aderenza alla dieta mediterranea era associata a un rallentamento del declino delle prestazioni cognitive misurato tramite il Mini-Mental State Examination. Tuttavia, tale risultato non è emerso con gli altri test cognitivi. Inoltre, quando i dati sono stati corretti per alcuni fattori confondenti, l'associazione dieta mediterranea e miglior prestazione cognitiva è svanita. Quindi, una maggiore aderenza alla dieta mediterranea non è stata associata a un ridotto rischio di sviluppare demenza tra i partecipanti (Féart, 2009).

In conclusione, sebbene esistano evidenze promettenti che la dieta mediterranea possa essere utilizzata come strategia di prevenzione per la demenza, è importante condurre ulteriori ricerche per confermare e approfondire questi risultati e comprendere meglio l'applicabilità di tale regime alimentare. Nel frattempo, una dieta equilibrata e uno stile di vita sano rimangono fondamentali per la salute del cervello e la prevenzione delle malattie neurodegenerative.

Conclusioni

In conclusione, il focus di questa tesi è stato mettere in luce come le scelte alimentari non solo modellino il nostro corpo, ma influenzino anche la salute mentale, esercitando un impatto diretto sulla nostra cognizione, sulle emozioni e persino sul rischio di disturbi mentali dall'infanzia fino alla vecchiaia.

Abbiamo esaminato come stati di malnutrizione, derivanti sia da un eccesso che da un difetto calorico, possano avere effetti significativi sulla salute mentale. Nell'obesità, ad esempio, si è notato un aumento del rischio di disturbi cognitivi, di psicopatologie e demenze. D'altro canto, la malnutrizione per difetto, come il sottopeso o la carenza di nutrienti, può causare ritardi nello sviluppo cognitivo nei bambini, difficoltà di concentrazione e un maggiore rischio di disturbi mentali come depressione e ansia.

È emerso chiaramente che una dieta bilanciata è cruciale non solo per la salute generale, ma anche per favorire un funzionamento cerebrale ottimale. Nutrienti essenziali come acidi grassi omega-3, antiossidanti, vitamine e minerali svolgono un ruolo fondamentale nel sostenere la salute del cervello.

Risulta, quindi, fondamentale un'educazione sulla relazione tra scelte alimentari, salute fisica e benessere mentale. Comprendere come il cibo influenzi non solo il nostro corpo ma anche la nostra mente rappresenta un passo cruciale per promuovere uno stile di vita sano e il benessere globale.

Bibliografia

- Abdelhamid, A. S., Brown, T. J., Brainard, J. S., Biswas, P., Thorpe, G. C., Moore, H. J., Deane, K. H., Summerbell, C. D., Worthington, H. V., Song, F., & Hooper, L. (2020). Omega-3 fatty acids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003177.pub5>
- Adeloye, D., Ige-Elegbede, J. O., Ezejimofor, M., Owolabi, E. O., Ezeigwe, N., Omoyele, C., Mpazanje, R. G., Dewan, M. T., Agogo, E., Gadanya, M. A., Alemu, W., Harhay, M. O., Auta, A., & Adebisi, A. O. (2021). Estimating the prevalence of overweight and obesity in Nigeria in 2020: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Medicine*, 53(1), 495–507. <https://doi.org/10.1080/07853890.2021.1897665>
- Adise, S., Geier, C. F., Roberts, N. J., White, C. N., & Keller, K. L. (2018). Is brain response to food rewards related to overeating? A test of the reward surfeit model of overeating in children. *Appetite*, 128, 167–179. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.06.014>
- Ahirwar, R., & Mondal, P. R. (2019). Prevalence of obesity in India: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(1), 318–321. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.032>
- Alarcón, G., Ray, S., & Nagel, B. J. (2016). Lower Working Memory Performance in Overweight and Obese Adolescents Is Mediated by White Matter Microstructure. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 22(3), 281–292. <https://doi.org/10.1017/S1355617715001265>
- Alonso-Alonso, M., Woods, S. C., Pelchat, M., Grigson, P. S., Stice, E., Farooqi, S., Khoo, C. S., Mattes, R. D., & Beauchamp, G. K. (2015). Food reward system: Current perspectives and future research needs. *Nutrition Reviews*, 73(5), 296–307. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv002>
- Alzoubi, K. H., Khabour, O. F., Salah, H. A., & Hasan, Z. (2013). Vitamin E prevents high-fat high-carbohydrates diet-induced memory impairment: The role of oxidative stress. *Physiology & Behavior*, 119, 72–78. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2013.06.011>

- Ami, N., Bernstein, M., Boucher, F., Rieder, M., & Parker, L. (2016). Folate and neural tube defects: The role of supplements and food fortification. *Paediatrics & Child Health*, *21*(3), 145–149. <https://doi.org/10.1093/pch/21.3.145>
- Antonow-Schlorke, I., Schwab, M., Cox, L. A., Li, C., Stuchlik, K., Witte, O. W., Nathanielsz, P. W., & McDonald, T. J. (2011). Vulnerability of the fetal primate brain to moderate reduction in maternal global nutrient availability. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(7), 3011–3016. <https://doi.org/10.1073/pnas.1009838108>
- Armengaud, J. B., Zyzdorzcyk, C., Siddeek, B., Peyter, A. C., & Simeoni, U. (2021). Intrauterine growth restriction: Clinical consequences on health and disease at adulthood. *Reproductive Toxicology*, *99*, 168–176. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2020.10.005>
- Ars, C. L., Nijs, I. M., Marroun, H. E., Muetzel, R., Schmidt, M., Steenweg-de Graaff, J., Van Der Lugt, A., Jaddoe, V. W., Hofman, A., Steegers, E. A., Verhulst, F. C., Tiemeier, H., & White, T. (2019). Prenatal folate, homocysteine and vitamin B₁₂ levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: The Generation R Study. *British Journal of Nutrition*, *122*(s1), S1–S9. <https://doi.org/10.1017/S0007114515002081>
- Bakunina, N., Pariante, C. M., & Zunszain, P. A. (2015). Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology*, *144*(3), 365–373. <https://doi.org/10.1111/imm.12443>
- Baranowski, B. J., Marko, D. M., Fenech, R. K., Yang, A. J. T., & MacPherson, R. E. K. (2020). Healthy brain, healthy life: A review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer’s disease risk. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *45*(10), 1055–1065. <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0910>
- Barberger-Gateau, P., Samieri, C., Feart, C., & Plourde, M. (2011). Dietary Omega 3 Polyunsaturated Fatty Acids and Alzheimers Disease: Interaction with Apolipoprotein E Genotype. *Current Alzheimer Research*, *8*(5), 479–491. <https://doi.org/10.2174/156720511796391926>
- Barker, D. J. P. (2004). The Developmental Origins of Adult Disease. *Journal of the American College of Nutrition*, *23*(sup6), 588S-595S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2004.10719428>

- Barker, D. J. P., Godfrey, K. M., Gluckman, P. D., Harding, J. E., Owens, J. A., & Robinson, J. S. (1993). Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *The Lancet*, *341*(8850), 938–941. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91224-A](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91224-A)
- Batista, T. H., Giusti-Paiva, A., & Vilela, F. C. (2019). Maternal protein malnutrition induces autism-like symptoms in rat offspring. *Nutritional Neuroscience*, *22*(9), 655–663. <https://doi.org/10.1080/1028415X.2018.1427660>
- Bavaresco, D. V., Quevedo, J., Soares, J. C., & Valvassori, S. S. (2018). Staging models and neuroprogression in bipolar disorder. In *Bipolar Disorder Vulnerability* (pp. 27–32). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-812347-8.00002-6>
- Beilharz, J. E., Maniam, J., & Morris, M. J. (2016). Short-term exposure to a diet high in fat and sugar, or liquid sugar, selectively impairs hippocampal-dependent memory, with differential impacts on inflammation. *Behavioural Brain Research*, *306*, 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2016.03.018>
- Belluscio, L. M., Alberca, C. D., Pregi, N., & Cánepa, E. T. (2016). Altered gene expression in hippocampus and depressive-like behavior in young adult female mice by early protein malnutrition. *Genes, Brain and Behavior*, *15*(8), 741–749. <https://doi.org/10.1111/gbb.12322>
- Belluscio, L. M., Berardino, B. G., Ferroni, N. M., Ceruti, J. M., & Cánepa, E. T. (2014). Early protein malnutrition negatively impacts physical growth and neurological reflexes and evokes anxiety and depressive-like behaviors. *Physiology & Behavior*, *129*, 237–254. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.051>
- Benton, D. (2010). The influence of dietary status on the cognitive performance of children. *Molecular Nutrition & Food Research*, *54*(4), 457–470. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900158>
- Berridge, K. C. (2009). ‘Liking’ and ‘wanting’ food rewards: Brain substrates and roles in eating disorders. *Physiology & Behavior*, *97*(5), 537–550. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.044>
- Bhat, Z. F., Morton, J. D., Mason, S., Bekhit, A. E.-D. A., & Bhat, H. F. (2019). Obesity and neurological disorders: Dietary perspective of a global menace. *Critical Reviews in Food*

Science and Nutrition, 59(8), 1294–1310.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1404442>

Bilbo, S. D., & Tsang, V. (2010). Enduring consequences of maternal obesity for brain inflammation and behavior of offspring. *The FASEB Journal*, 24(6), 2104–2115.
<https://doi.org/10.1096/fj.09-144014>

Blanco-Gómez, A., Ferré, N., Luque, V., Cardona, M., Gispert-Llauradó, M., Escribano, J., Closa-Monasterolo, R., & Canals-Sans, J. (2015). Being overweight or obese is associated with inhibition control in children from six to ten years of age. *Acta Paediatrica*, 104(6), 619–625. <https://doi.org/10.1111/apa.12976>

Bocarsly, M. E., Fasolino, M., Kane, G. A., LaMarca, E. A., Kirschen, G. W., Karatsoreos, I. N., McEwen, B. S., & Gould, E. (2015). Obesity diminishes synaptic markers, alters microglial morphology, and impairs cognitive function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(51), 15731–15736. <https://doi.org/10.1073/pnas.1511593112>

Bottaccioli, F. (2014). *Epigenetica e psiconeuroendocrinoimmunologia*. Edra Masson.

Bozkurt, H., Özer, S., Yılmaz, R., Sönmezgöz, E., Kazancı, Ö., Erbaş, O., & Demir, O. (2017). Assessment of Neurocognitive Functions in Children and Adolescents with Obesity. *Applied Neuropsychology: Child*, 6(4), 262–268.
<https://doi.org/10.1080/21622965.2016.1150184>

Breit, S., Kupferberg, A., Rogler, G., & Hasler, G. (2018). Vagus Nerve as Modulator of the Brain–Gut Axis in Psychiatric and Inflammatory Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 44. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00044>

Brogan, A., Hevey, D., O’Callaghan, G., Yoder, R., & O’Shea, D. (2011). Impaired decision making among morbidly obese adults. *Journal of Psychosomatic Research*, 70(2), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.07.012>

Brown, B., & Wright, C. (2020). Safety and efficacy of supplements in pregnancy. *Nutrition Reviews*, 78(10), 813–826. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz101>

Bruce-Keller, A. J., Keller, J. N., & Morrison, C. D. (2009). Obesity and vulnerability of the CNS. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1792(5), 395–400. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2008.10.004>

- Burgio, E., & Panisi, C. (2017). La pandemia silenziosa dei disturbi del neurosviluppo. *PNEI REVIEW*, *1*, 17–32. <https://doi.org/10.3280/PNEI2017-001003>
- Butler, M. J. (2021). The role of Western diets and obesity in peripheral immune cell recruitment and inflammation in the central nervous system. *Brain, Behavior, & Immunity - Health*, *16*, 100298. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100298>
- Cao, L., Tan, L., Wang, H.-F., Jiang, T., Zhu, X.-C., Lu, H., Tan, M.-S., & Yu, J.-T. (2016). Dietary Patterns and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Molecular Neurobiology*, *53*(9), 6144–6154. <https://doi.org/10.1007/s12035-015-9516-4>
- Cason, A. M., Smith, R. J., Tahsili-Fahadan, P., Moorman, D. E., Sartor, G. C., & Aston-Jones, G. (2010). Role of orexin/hypocretin in reward-seeking and addiction: Implications for obesity. *Physiology & Behavior*, *100*(5), 419–428. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.03.009>
- Castanon, N., Lasselin, J., & Capuron, L. (2014). Neuropsychiatric Comorbidity in Obesity: Role of Inflammatory Processes. *Frontiers in Endocrinology*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fendo.2014.00074>
- Charisis, S., Ntanasi, E., Yannakoulia, M., Anastasiou, C. A., Kosmidis, M. H., Dardiotis, E., Hadjigeorgiou, G., Sakka, P., & Scarmeas, N. (2021). Mediterranean diet and risk for dementia and cognitive decline in a Mediterranean population. *Journal of the American Geriatrics Society*, *69*(6), 1548–1559. <https://doi.org/10.1111/jgs.17072>
- Cheung, P. C., Cunningham, S. A., Narayan, K. M. V., & Kramer, M. R. (2016). Childhood Obesity Incidence in the United States: A Systematic Review. *Childhood Obesity*, *12*(1), 1–11. <https://doi.org/10.1089/chi.2015.0055>
- Codagnone, M. G., Stanton, C., O'Mahony, S. M., Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2019). Microbiota and Neurodevelopmental Trajectories: Role of Maternal and Early-Life Nutrition. *Annals of Nutrition and Metabolism*, *74*(Suppl. 2), 16–27. <https://doi.org/10.1159/000499144>

- Collins, S. M., Surette, M., & Bercik, P. (2012). The interplay between the intestinal microbiota and the brain. *Nature Reviews Microbiology*, *10*(11), 735–742. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2876>
- Connolly, N., Anixt, J., Manning, P., Ping-I Lin, D., Marsolo, K. A., & Bowers, K. (2016). Maternal metabolic risk factors for autism spectrum disorder—An analysis of electronic medical records and linked birth data. *Autism Research*, *9*(8), 829–837. <https://doi.org/10.1002/aur.1586>
- Cope, E. C., LaMarca, E. A., Monari, P. K., Olson, L. B., Martinez, S., Zych, A. D., Katchur, N. J., & Gould, E. (2018). Microglia Play an Active Role in Obesity-Associated Cognitive Decline. *The Journal of Neuroscience*, *38*(41), 8889–8904. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0789-18.2018>
- Cryan, J. F., O’Riordan, K. J., Cowan, C. S. M., Sandhu, K. V., Bastiaanssen, T. F. S., Boehme, M., Codagnone, M. G., Cussotto, S., Fulling, C., Golubeva, A. V., Guzzetta, K. E., Jaggar, M., Long-Smith, C. M., Lyte, J. M., Martin, J. A., Molinero-Perez, A., Moloney, G., Morelli, E., Morillas, E., ... Dinan, T. G. (2019). The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiological Reviews*, *99*(4), 1877–2013. <https://doi.org/10.1152/physrev.00018.2018>
- D’Alessandro, A., Lampignano, L., & De Pergola, G. (2019). Mediterranean Diet Pyramid: A Proposal for Italian People. A Systematic Review of Prospective Studies to Derive Serving Sizes. *Nutrients*, *11*(6), 1296. <https://doi.org/10.3390/nu11061296>
- Danese, A., & McEwen, B. S. (2012). Adverse childhood experiences, allostasis, allostatic load, and age-related disease. *Physiology & Behavior*, *106*(1), 29–39. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.019>
- Daoust, J., Schaffer, J., Zeighami, Y., Dagher, A., García-García, I., & Michaud, A. (2021). White matter integrity differences in obesity: A meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *129*, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.07.020>
- Dauncey, M. J. (2014). Nutrition, the brain and cognitive decline: Insights from epigenetics. *European Journal of Clinical Nutrition*, *68*(11), 1179–1185. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.173>

- Davidson, T. L., Jones, S., Roy, M., & Stevenson, R. J. (2019). The Cognitive Control of Eating and Body Weight: It's More Than What You "Think". *Frontiers in Psychology*, *10*, 62. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.00062>
- Davis, C., Bryan, J., Hodgson, J., & Murphy, K. (2015). Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review. *Nutrients*, *7*(11), 9139–9153. <https://doi.org/10.3390/nu7115459>
- De Filippo, C., Cavalieri, D., Di Paola, M., Ramazzotti, M., Poullet, J. B., Massart, S., Collini, S., Pieraccini, G., & Lionetti, P. (2010). Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *107*(33), 14691–14696. <https://doi.org/10.1073/pnas.1005963107>
- De Giuseppe, R., Di Napoli, I., Porri, D., & Cena, H. (2019). Pediatric Obesity and Eating Disorders Symptoms: The Role of the Multidisciplinary Treatment. A Systematic Review. *Frontiers in Pediatrics*, *7*, 123. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00123>
- De Souza, C. T., Araujo, E. P., Bordin, S., Ashimine, R., Zollner, R. L., Boschero, A. C., Saad, M. J. A., & Velloso, L. A. (2005). Consumption of a Fat-Rich Diet Activates a Proinflammatory Response and Induces Insulin Resistance in the Hypothalamus. *Endocrinology*, *146*(10), 4192–4199. <https://doi.org/10.1210/en.2004-1520>
- Denison, F. C., Roberts, K. A., Barr, S. M., & Norman, J. E. (2010). Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *REPRODUCTION*, *140*(3), 373–385. <https://doi.org/10.1530/REP-10-0074>
- Desai, R. A., Manley, M., Desai, M. M., & Potenza, M. N. (2009). Gender Differences in the Association Between Body Mass Index and Psychopathology. *CNS Spectrums*, *14*(7), 372–383. <https://doi.org/10.1017/S1092852900023026>
- Devore, E. E., Kang, J. H., Breteler, M. M. B., & Grodstein, F. (2012). Dietary intakes of berries and flavonoids in relation to cognitive decline. *Annals of Neurology*, *72*(1), 135–143. <https://doi.org/10.1002/ana.23594>
- Duman, R. S., & Monteggia, L. M. (2006). A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biological Psychiatry*, *59*(12), 1116–1127. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.02.013>

- Emerson, E., Savage, A., & Llewellyn, G. (2020). Prevalence of underweight, wasting and stunting among young children with a significant cognitive delay in 47 low-income and middle-income countries. *Journal of Intellectual Disability Research*, *64*(2), 93–102. <https://doi.org/10.1111/jir.12698>
- Erhard, H. W., Boissy, A., Rae, M. T., & Rhind, S. M. (2004). Effects of prenatal undernutrition on emotional reactivity and cognitive flexibility in adult sheep. *Behavioural Brain Research*, *151*(1–2), 25–35. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2003.08.003>
- Fabianová, K., Babel'ová, J., Fabian, D., Popovičová, A., Martončíková, M., Raček, A., & Račeková, E. (2022). Maternal High-Energy Diet during Pregnancy and Lactation Impairs Neurogenesis and Alters the Behavior of Adult Offspring in a Phenotype-Dependent Manner. *International Journal of Molecular Sciences*, *23*(10), 5564. <https://doi.org/10.3390/ijms23105564>
- Favieri, F., Forte, G., & Casagrande, M. (2019). The Executive Functions in Overweight and Obesity: A Systematic Review of Neuropsychological Cross-Sectional and Longitudinal Studies. *Frontiers in Psychology*, *10*, 2126. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2019.02126>
- Féart, C. (2009). Adherence to a Mediterranean Diet, Cognitive Decline, and Risk of Dementia. *JAMA*, *302*(6), 638. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1146>
- Feil, R. (2006). Environmental and nutritional effects on the epigenetic regulation of genes. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, *600*(1–2), 46–57. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2006.05.029>
- Fesser, E. A., Gianatiempo, O., Berardino, B. G., Alberca, C. D., Urrutia, L., Falasco, G., Sonzogni, S. V., Chertoff, M., & Cánepa, E. T. (2022). Impaired social cognition caused by perinatal protein malnutrition evokes neurodevelopmental disorder symptoms and is intergenerationally transmitted. *Experimental Neurology*, *347*, 113911. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113911>
- Fewtrell, M., Bronsky, J., Campoy, C., Domellöf, M., Embleton, N., Fidler Mis, N., Hojsak, I., Hulst, J. M., Indrio, F., Lapillonne, A., & Molgaard, C. (2017). Complementary Feeding: A Position Paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric*

Gastroenterology & Nutrition, 64(1), 119–132.
<https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001454>

Fitz-James, M. H., & Cavalli, G. (2022). Molecular mechanisms of transgenerational epigenetic inheritance. *Nature Reviews Genetics*, 23(6), 325–341.
<https://doi.org/10.1038/s41576-021-00438-5>

Floyd, R., & Hensley, K. (2002). Oxidative stress in brain aging Implications for therapeutics of neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Aging*, 23(5), 795–807.
[https://doi.org/10.1016/S0197-4580\(02\)00019-2](https://doi.org/10.1016/S0197-4580(02)00019-2)

Fraga, M. F., Ballestar, E., Paz, M. F., Ropero, S., Setien, F., Ballestar, M. L., Heine-Suñer, D., Cigudosa, J. C., Urioste, M., Benitez, J., Boix-Chornet, M., Sanchez-Aguilera, A., Ling, C., Carlsson, E., Poulsen, P., Vaag, A., Stephan, Z., Spector, T. D., Wu, Y.-Z., ... Esteller, M. (2005). Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), 10604–10609.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0500398102>

Frith, E., Shivappa, N., Mann, J. R., Hébert, J. R., Wirth, M. D., & Loprinzi, P. D. (2018). Dietary inflammatory index and memory function: Population-based national sample of elderly Americans. *British Journal of Nutrition*, 119(5), 552–558.
<https://doi.org/10.1017/S0007114517003804>

Fuentes-Albero, M., Martínez-Martínez, M. I., & Cauli, O. (2019). Omega-3 Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids Intake in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. *Brain Sciences*, 9(5), 120. <https://doi.org/10.3390/brainsci9050120>

Gadalla, T. M. (2009). Association of obesity with mood and anxiety disorders in the adult general population. *Chronic Diseases and Injuries in Canada*, 30(1), 28–35.
<https://doi.org/10.24095/hpcdp.30.1.06>

Galler, J. R., Bryce, C. P., Zichlin, M. L., Fitzmaurice, G., Eaglesfield, G. D., & Waber, D. P. (2012). Infant Malnutrition Is Associated with Persisting Attention Deficits in Middle Adulthood. *The Journal of Nutrition*, 142(4), 788–794.
<https://doi.org/10.3945/jn.111.145441>

- García-Cáceres, C., Balland, E., Prevot, V., Luquet, S., Woods, S. C., Koch, M., Horvath, T. L., Yi, C.-X., Chowen, J. A., Verkhatsky, A., Araque, A., Bechmann, I., & Tschöp, M. H. (2019). Role of astrocytes, microglia, and tanycytes in brain control of systemic metabolism. *Nature Neuroscience*, *22*(1), 7–14. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0286-y>
- Gardner, R. M., Lee, B. K., Magnusson, C., Rai, D., Frisell, T., Karlsson, H., Idring, S., & Dalman, C. (2015). Maternal body mass index during early pregnancy, gestational weight gain, and risk of autism spectrum disorders: Results from a Swedish total population and discordant sibling study. *International Journal of Epidemiology*, *44*(3), 870–883. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv081>
- Ghebreyesus, T. A., & Frieden, T. R. (2018). REPLACE: A roadmap to make the world trans fat free by 2023. *The Lancet*, *391*(10134), 1978–1980. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31083-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31083-3)
- Gilmore, T. D. (2013). Nuclear Factor Kappa B. In *Encyclopedia of Biological Chemistry* (pp. 302–305). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-378630-2.00335-2>
- Giouleka, S., Tsakiridis, I., Koutsouki, G., Kostakis, N., Mamopoulos, A., Kalogiannidis, I., Athanasiadis, A., & Dagklis, T. (2023). Obesity in Pregnancy: A Comprehensive Review of Influential Guidelines. *Obstetrical & Gynecological Survey*, *78*(1), 50–68. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000001091>
- González Olmo, B. M., Butler, M. J., & Barrientos, R. M. (2021). Evolution of the Human Diet and Its Impact on Gut Microbiota, Immune Responses, and Brain Health. *Nutrients*, *13*(1), 196. <https://doi.org/10.3390/nu13010196>
- Govindarajan, A., Rao, B. S. S., Nair, D., Trinh, M., Mawjee, N., Tonegawa, S., & Chattarji, S. (2006). Transgenic brain-derived neurotrophic factor expression causes both anxiogenic and antidepressant effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(35), 13208–13213. <https://doi.org/10.1073/pnas.0605180103>
- Graham, S. M., Arvela, O. M., & Wise, G. A. (1992). Long-term neurologic consequences of nutritional vitamin B12 deficiency in infants. *The Journal of Pediatrics*, *121*(5), 710–714. [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(05\)81897-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(05)81897-9)

- Gritti, A., Bonfanti, L., Doetsch, F., Caille, I., Alvarez-Buylla, A., Lim, D. A., Galli, R., Verdugo, J. M. G., Herrera, D. G., & Vescovi, A. L. (2002). Multipotent Neural Stem Cells Reside into the Rostral Extension and Olfactory Bulb of Adult Rodents. *The Journal of Neuroscience*, 22(2), 437–445. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-02-00437.2002>
- Gross, C., Zhuang, X., Stark, K., Ramboz, S., Oosting, R., Kirby, L., Santarelli, L., Beck, S., & Hen, R. (2002). Serotonin1A receptor acts during development to establish normal anxiety-like behaviour in the adult. *Nature*, 416(6879), 396–400. <https://doi.org/10.1038/416396a>
- Gubert, C., Kong, G., Renoir, T., & Hannan, A. J. (2020). Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: Implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiology of Disease*, 134, 104621. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104621>
- Guo, C., Zhang, S., Li, J.-Y., Ding, C., Yang, Z.-H., Chai, R., Wang, X., & Wang, Z.-Y. (2016). Chronic hyperglycemia induced via the heterozygous knockout of Pdx1 worsens neuropathological lesion in an Alzheimer mouse model. *Scientific Reports*, 6(1), 29396. <https://doi.org/10.1038/srep29396>
- Hargrave, S. L., Jones, S., & Davidson, T. L. (2016). The outward spiral: A vicious cycle model of obesity and cognitive dysfunction. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 9, 40–46. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2015.12.001>
- Heerwagen, M. J. R., Miller, M. R., Barbour, L. A., & Friedman, J. E. (2010). Maternal obesity and fetal metabolic programming: A fertile epigenetic soil. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 299(3), R711–R722. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00310.2010>
- Heijmans, B. T., Tobi, E. W., Stein, A. D., Putter, H., Blauw, G. J., Susser, E. S., Slagboom, P. E., & Lumey, L. H. (2008). Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(44), 17046–17049. <https://doi.org/10.1073/pnas.0806560105>
- Heisler, L. K., Chu, H.-M., Brennan, T. J., Danao, J. A., Bajwa, P., Parsons, L. H., & Tecott, L. H. (1998). Elevated anxiety and antidepressant-like responses in serotonin 5-HT_{1A}

- receptor mutant mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(25), 15049–15054. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.25.15049>
- Hibbeln, J. R., Davis, J. M., Steer, C., Emmett, P., Rogers, I., Williams, C., & Golding, J. (2007). Maternal seafood consumption in pregnancy and neurodevelopmental outcomes in childhood (ALSPAC study): An observational cohort study. *The Lancet*, 369(9561), 578–585. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60277-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60277-3)
- Higginbottom, M. C., Sweetman, L., & Nyhan, W. L. (1978). A Syndrome of Methylmalonic Aciduria, Homocystinuria, Megaloblastic Anemia and Neurologic Abnormalities in a Vitamin B₁₂-Deficient Breast-Fed Infant of a Strict Vegetarian. *New England Journal of Medicine*, 299(7), 317–323. <https://doi.org/10.1056/NEJM197808172990701>
- Honzik, T., Adamovicova, M., Smolka, V., Magner, M., Hrubá, E., & Zeman, J. (2010). Clinical presentation and metabolic consequences in 40 breastfed infants with nutritional vitamin B12 deficiency – What have we learned? *European Journal of Paediatric Neurology*, 14(6), 488–495. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2009.12.003>
- Hornedo-Ortega, R., Cerezo, A. B., De Pablos, R. M., Krisa, S., Richard, T., García-Parrilla, M. C., & Troncoso, A. M. (2018). Phenolic Compounds Characteristic of the Mediterranean Diet in Mitigating Microglia-Mediated Neuroinflammation. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 373. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00373>
- Horton, J. R., & Yates, A. J. (1987). The effects of long-term high and low refined-sugar intake on blood glucose regulation, mood, bodily symptoms and cognitive functioning. *Behaviour Research and Therapy*, 25(1), 57–66. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(87\)90115-X](https://doi.org/10.1016/0005-7967(87)90115-X)
- Huleihel, M., Golan, H., & Hallak, M. (2004). Intrauterine infection/inflammation during pregnancy and offspring brain damages: Possible mechanisms involved. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2(1), 17. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-2-17>
- Huynh, M. J., Wang, Y., Chang, S. L., Tully, K. H., Chung, B. I., Wright, J. L., & Mossanen, M. (2020). The cost of obesity in radical cystectomy. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 38(12), 932.e9-932.e14. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2020.05.014>

- Innis, S. M. (2007). Fatty acids and early human development. *Early Human Development*, 83(12), 761–766. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2007.09.004>
- J. Finik, K. D., Koenig, S., N. Motter, J., Zhang, W., Linaris, M., Brumberg, J. C., & Nomura, Y. (2019). Prenatal Exposure to Famine and Risk for Development of Psychopathology in Adulthood: A Meta-Analysis. *Journal of Psychiatry and Psychiatric Disorders*, 03(05). <https://doi.org/10.26502/jppd.2572-519X0077>
- Janssen, F., Bardoutsos, A., & Vidra, N. (2020). Obesity Prevalence in the Long-Term Future in 18 European Countries and in the USA. *Obesity Facts*, 13(5), 514–527. <https://doi.org/10.1159/000511023>
- Jarvie, E., Hauguel-de-Mouzon, S., Nelson, S. M., Sattar, N., Catalano, P. M., & Freeman, D. J. (2010). Lipotoxicity in obese pregnancy and its potential role in adverse pregnancy outcome and obesity in the offspring. *Clinical Science*, 119(3), 123–129. <https://doi.org/10.1042/CS20090640>
- Jauch-Chara, K., & Oltmanns, K. M. (2014). Obesity – A neuropsychological disease? Systematic review and neuropsychological model. *Progress in Neurobiology*, 114, 84–101. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.12.001>
- Johnson, A., Van Der Meer, M. A., & Redish, A. D. (2007). Integrating hippocampus and striatum in decision-making. *Current Opinion in Neurobiology*, 17(6), 692–697. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.01.003>
- Kalueff, A. V., & Nutt, D. J. (2007). Role of GABA in anxiety and depression. *Depression and Anxiety*, 24(7), 495–517. <https://doi.org/10.1002/da.20262>
- Kang, S. S., Kurti, A., Fair, D. A., & Fryer, J. D. (2014). *Dietary intervention rescues maternal obesity induced behavior deficits and neuroinflammation in offspring.*
- Kanoski, S. E., & Davidson, T. L. (2011). Western diet consumption and cognitive impairment: Links to hippocampal dysfunction and obesity. *Physiology & Behavior*, 103(1), 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.12.003>
- Kapczinski, N. S., Mwangi, B., Cassidy, R. M., Librenza-Garcia, D., Bermudez, M. B., Kauer-Sant’anna, M., Kapczinski, F., & Passos, I. C. (2017). Neuroprogression and illness

- trajectories in bipolar disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 17(3), 277–285. <https://doi.org/10.1080/14737175.2017.1240615>
- Kau, A. L., Planer, J. D., Liu, J., Rao, S., Yatsunenkov, T., Trehan, I., Manary, M. J., Liu, T.-C., Stappenbeck, T. S., Maleta, K. M., Ashorn, P., Dewey, K. G., Houpt, E. R., Hsieh, C.-S., & Gordon, J. I. (2015). Functional characterization of IgA-targeted bacterial taxa from undernourished Malawian children that produce diet-dependent enteropathy. *Science Translational Medicine*, 7(276). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4877>
- Khan, S., Barve, K. H., & Kumar, M. S. (2020). Recent Advancements in Pathogenesis, Diagnostics and Treatment of Alzheimer's Disease. *Current Neuropharmacology*, 18(11), 1106–1125. <https://doi.org/10.2174/1570159X18666200528142429>
- Kim, P., Evans, G. W., Angstadt, M., Ho, S. S., Sripada, C. S., Swain, J. E., Liberzon, I., & Phan, K. L. (2013). Effects of childhood poverty and chronic stress on emotion regulatory brain function in adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(46), 18442–18447. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308240110>
- Kominiarek, M. A., & Rajan, P. (2016). Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *Medical Clinics of North America*, 100(6), 1199–1215. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.06.004>
- Kuhn, F. T., Roversi, K., Antoniazzi, C. T. D., Pase, C. S., Trevizol, F., Barcelos, R. C. S., Dias, V. T., Roversi, K., Bouffleur, N., Benvegnú, D. M., Piccolo, J., Emanuelli, T., & Bürger, M. E. (2013). Influence of trans fat and omega-3 on the preference of psychostimulant drugs in the first generation of young rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 110, 58–65. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2013.06.001>
- Labanski, A., Langhorst, J., Engler, H., & Elsenbruch, S. (2020). Stress and the brain-gut axis in functional and chronic-inflammatory gastrointestinal diseases: A transdisciplinary challenge. *Psychoneuroendocrinology*, 111, 104501. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.104501>
- Labra Ruiz, N. A., Santamaría Del Ángel, D., Juárez Olguín, H., & Lindoro Silva, M. (2018). Neuroprogression: The hidden mechanism of depression. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, Volume 14, 2837–2845. <https://doi.org/10.2147/NDT.S177973>

- Lang, U. E., Hellweg, R., Kalus, P., Bajbouj, M., Lenzen, K. P., Sander, T., Kunz, D., & Gallinat, J. (2005). Association of a functional BDNF polymorphism and anxiety-related personality traits. *Psychopharmacology*, *180*(1), 95–99. <https://doi.org/10.1007/s00213-004-2137-7>
- Lange, K. W. (2020). Omega-3 fatty acids and mental health. *Global Health Journal*, *4*(1), 18–30. <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2020.01.004>
- Langley-Evans, S. C. (2009). Nutritional programming of disease: Unravelling the mechanism. *Journal of Anatomy*, *215*(1), 36–51. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.00977.x>
- Lee, Y.-J., Han, S. B., Nam, S.-Y., Oh, K.-W., & Hong, J. T. (2010). Inflammation and Alzheimer's disease. *Archives of Pharmacal Research*, *33*(10), 1539–1556. <https://doi.org/10.1007/s12272-010-1006-7>
- Leibrock, J., Lottspeich, F., Hohn, A., Hofer, M., Hengerer, B., Masiakowski, P., Thoenen, H., & Barde, Y.-A. (1989). Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature*, *341*(6238), 149–152. <https://doi.org/10.1038/341149a0>
- Lemamsha, H., Randhawa, G., & Papadopoulos, C. (2019). Prevalence of Overweight and Obesity among Libyan Men and Women. *BioMed Research International*, *2019*, 1–16. <https://doi.org/10.1155/2019/8531360>
- Lepping, R. J., Honea, R. A., Martin, L. E., Liao, K., Choi, I., Lee, P., Papa, V. B., Brooks, W. M., Shaddy, D. J., Carlson, S. E., Colombo, J., & Gustafson, K. M. (2019). Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in the first year of life affects brain function, structure, and metabolism at age nine years. *Developmental Psychobiology*, *61*(1), 5–16. <https://doi.org/10.1002/dev.21780>
- Liu, B., Sun, Y., Xu, G., Du, Y., Ajjarapu, A. S., Snetselaar, L. G., & Bao, W. (2019). Association between plasma concentrations of elaidic acid, a major trans fatty acid, and depression in a nationally representative sample of U.S. adults. *Journal of Affective Disorders*, *249*, 301–306. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.02.032>

- Liu, F., Li, J., Wu, F., Zheng, H., Peng, Q., & Zhou, H. (2019). Altered composition and function of intestinal microbiota in autism spectrum disorders: A systematic review. *Translational Psychiatry*, 9(1), 43. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0389-6>
- Liu, J., & Raine, A. (2017). Nutritional status and social behavior in preschool children: The mediating effects of neurocognitive functioning. *Maternal & Child Nutrition*, 13(2), e12321. <https://doi.org/10.1111/mcn.12321>
- Lizarbe, B., Soares, A. F., Larsson, S., & Duarte, J. M. N. (2019). Neurochemical Modifications in the Hippocampus, Cortex and Hypothalamus of Mice Exposed to Long-Term High-Fat Diet. *Frontiers in Neuroscience*, 12, 985. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00985>
- Lövblad, K.-O., Ramelli, G., Remonda, L., Nirkko, A. C., Ozdoba, C., & Schroth, G. (1997). Retardation of myelination due to dietary vitamin B12 deficiency: Cranial MRI findings. *Pediatric Radiology*, 27(2), 155–158. <https://doi.org/10.1007/s002470050090>
- Lozoff, B., Corapci, F., Burden, M. J., Kaciroti, N., Angulo-Barroso, R., Sazawal, S., & Black, M. (2007). Preschool-Aged Children with Iron Deficiency Anemia Show Altered Affect and Behavior. *The Journal of Nutrition*, 137(3), 683–689. <https://doi.org/10.1093/jn/137.3.683>
- Lucassen, P. J., Naninck, E. F. G., Van Goudoever, J. B., Fitzsimons, C., Joels, M., & Korosi, A. (2013). Perinatal programming of adult hippocampal structure and function; emerging roles of stress, nutrition and epigenetics. *Trends in Neurosciences*, 36(11), 621–631. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2013.08.002>
- Lydiard, R. B. (2003). The role of GABA in anxiety disorders. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl 3, 21–27.
- Malcolm, C. A. (2003). Maternal docosahexaenoic acid supplementation during pregnancy and visual evoked potential development in term infants: A double blind, prospective, randomised trial. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 88(5), 383F – 390. <https://doi.org/10.1136/fn.88.5.F383>

- Mareh, A. A., Ibrahim, Z., Ali, F., Al-Shahethi, A., & Saad, H. A. (2020). *Associations of Sociodemographic Factors and Body Image With Body Weight Status Among Yemeni Adolescents in Selangor and Putrajaya, Malaysia*.
- Maric, T., Woodside, B., & Luheshi, G. N. (2014). The effects of dietary saturated fat on basal hypothalamic neuroinflammation in rats. *Brain, Behavior, and Immunity*, *36*, 35–45. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.09.011>
- Martínez Leo, E. E., Peñafiel, A. M., Hernández Escalante, V. M., & Cabrera Araujo, Z. M. (2021). Ultra-processed diet, systemic oxidative stress, and breach of immunologic tolerance. *Nutrition*, *91–92*, 111419. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111419>
- Martinowich, K., Manji, H., & Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature Neuroscience*, *10*(9), 1089–1093. <https://doi.org/10.1038/nn1971>
- Matta, J., Carette, C., Rives Lange, C., & Czernichow, S. (2018). Épidémiologie de l'obésité en France et dans le monde. *La Presse Médicale*, *47*(5), 434–438. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2018.03.023>
- Mayer, E. A., Nance, K., & Chen, S. (2022). The Gut–Brain Axis. *Annual Review of Medicine*, *73*(1), 439–453. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-042320-014032>
- McElhanon, B. O., McCracken, C., Karpen, S., & Sharp, W. G. (2014). Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Meta-analysis. *Pediatrics*, *133*(5), 872–883. <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3995>
- McElroy, S. L., Guerdjikova, A. I., Mori, N., & Keck, P. E. (2016). Managing comorbid obesity and depression through clinical pharmacotherapies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, *17*(12), 1599–1610. <https://doi.org/10.1080/14656566.2016.1198776>
- McElroy, S. L., & Keck, P. E. (2012). Obesity in Bipolar Disorder: An Overview. *Current Psychiatry Reports*, *14*(6), 650–658. <https://doi.org/10.1007/s11920-012-0313-8>
- McElroy, S. L., Kotwal, R., Malhotra, S., Nelson, E. B., Keck, P. E., & Nemeroff, C. B. (2004). Are Mood Disorders and Obesity Related? A Review for the Mental Health Professional. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(5), 634–651. <https://doi.org/10.4088/JCP.v65n0507>

- McGaughy, J. A., Amaral, A. C., Rushmore, R. J., Mokler, D. J., Morgane, P. J., Rosene, D. L., & Galler, J. R. (2014). Prenatal Malnutrition Leads to Deficits in Attentional Set Shifting and Decreases Metabolic Activity in Prefrontal Subregions that Control Executive Function. *Developmental Neuroscience*, 36(6), 532–541. <https://doi.org/10.1159/000366057>
- Milanski, M., Degasperi, G., Coope, A., Morari, J., Denis, R., Cintra, D. E., Tsukumo, D. M. L., Anhe, G., Amaral, M. E., Takahashi, H. K., Curi, R., Oliveira, H. C., Carnevali, J. B. C., Bordin, S., Saad, M. J., & Velloso, L. A. (2009). Saturated Fatty Acids Produce an Inflammatory Response Predominantly through the Activation of TLR4 Signaling in Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Obesity. *The Journal of Neuroscience*, 29(2), 359–370. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2760-08.2009>
- Miller, A. A., & Spencer, S. J. (2014). Obesity and neuroinflammation: A pathway to cognitive impairment. *Brain, Behavior, and Immunity*, 42, 10–21. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2014.04.001>
- Miller, V., Webb, P., Cudhea, F., Shi, P., Zhang, J., Reedy, J., Erndt-Marino, J., Coates, J., Mozaffarian, D., Global Dietary Database, Bas, M., Ali, J. H., Abumweis, S., Krishnan, A., Misra, P., Hwalla, N. C., Janakiram, C., Liputo, N. I., Musaiger, A., ... Hakeem, R. (2022). Global dietary quality in 185 countries from 1990 to 2018 show wide differences by nation, age, education, and urbanicity. *Nature Food*, 3(9), 694–702. <https://doi.org/10.1038/s43016-022-00594-9>
- Morgane, P. J., Mokler, D. J., & Galler, J. R. (2002). Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 26(4), 471–483. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(02\)00012-X](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(02)00012-X)
- Mozaffarian, D. (2006). Trans fatty acids – Effects on systemic inflammation and endothelial function. *Atherosclerosis Supplements*, 7(2), 29–32. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosissup.2006.04.007>
- Musungu, J. M., Muyumba, E. K., Nkulu, D. N., Kakoma, P. K., Mukuku, O., Mwachiro, B. K., Mukeng, C. K., Kakisingi, C. N., Malonga, F. K., Chenge, F. M., & Luboya, O. N. (2019). Prévalence du surpoids et de l'obésité chez l'adolescent en milieu scolaire à

- Lubumbashi, République Démocratique du Congo. *Pan African Medical Journal*, 32. <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.49.15969>
- Needham, B. D., Tang, W., & Wu, W. (2018). Searching for the gut microbial contributing factors to social behavior in rodent models of autism spectrum disorder. *Developmental Neurobiology*, 78(5), 474–499. <https://doi.org/10.1002/dneu.22581>
- Nimgampalle, M., Chakravarthy, H., Sharma, S., Shree, S., Bhat, A. R., Pradeepkiran, J. A., & Devanathan, V. (2023). Neurotransmitter systems in the etiology of major neurological disorders: Emerging insights and therapeutic implications. *Ageing Research Reviews*, 89, 101994. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101994>
- Nunomura, A., Tamaoki, T., Motohashi, N., Nakamura, M., McKeel, D. W., Tabaton, M., Lee, H., Smith, M. A., Perry, G., & Zhu, X. (2012). The Earliest Stage of Cognitive Impairment in Transition From Normal Aging to Alzheimer Disease Is Marked by Prominent RNA Oxidation in Vulnerable Neurons. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 71(3), 233–241. <https://doi.org/10.1097/NEN.0b013e318248e614>
- O'Brien, P. D., Hinder, L. M., Callaghan, B. C., & Feldman, E. L. (2017). Neurological consequences of obesity. *The Lancet Neurology*, 16(6), 465–477. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30084-4)
- O'Connor, E. M., O'Herlihy, E. A., & O'Toole, P. W. (2014). Gut microbiota in older subjects: Variation, health consequences and dietary intervention prospects. *Proceedings of the Nutrition Society*, 73(4), 441–451. <https://doi.org/10.1017/S0029665114000597>
- Okati-Aliabad, H., Ansari-Moghaddam, A., Kargar, S., & Jabbari, N. (2022). Prevalence of Obesity and Overweight among Adults in the Middle East Countries from 2000 to 2020: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Obesity*, 2022, 1–18. <https://doi.org/10.1155/2022/8074837>
- Oriolo, G., Grande, I., Martin-Santos, R., Vieta, E., & Carvalho, A. F. (2018). Pathways Driving Neuroprogression in Depression: The Role of Immune Activation. In *Inflammation and Immunity in Depression* (pp. 173–198). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811073-7.00010-6>

- Palme, G., & Palme, J. (1998). Personality characteristics of females seeking treatment for obesity, bulimia nervosa and alcoholic disorders. *Personality and Individual Differences*, 26(2), 255–263. [https://doi.org/10.1016/S0191-8869\(98\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S0191-8869(98)00100-7)
- Papaleo, F., Silverman, J. L., Aney, J., Tian, Q., Barkan, C. L., Chadman, K. K., & Crawley, J. N. (2011). Working memory deficits, increased anxiety-like traits, and seizure susceptibility in BDNF overexpressing mice. *Learning & Memory*, 18(8), 534–544. <https://doi.org/10.1101/lm.2213711>
- Parent, M. B., Darling, J. N., & Henderson, Y. O. (2014). Remembering to eat: Hippocampal regulation of meal onset. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 306(10), R701–R713. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00496.2013>
- Pase, C. S., Roversi, K., Roversi, K., Vey, L. T., Dias, V. T., Veit, J. C., Maurer, L. H., Duarte, T., Emanuelli, T., Duarte, M., & Bürger, M. E. (2017). Maternal trans fat intake during pregnancy or lactation impairs memory and alters BDNF and TrkB levels in the hippocampus of adult offspring exposed to chronic mild stress. *Physiology & Behavior*, 169, 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.11.009>
- Pawlak, R. (2020). Vitamin B12 in vegan pregnant and lactating women and young children. *International Journal of Birth and Parent Education*, s (1), 2–7.
- Pedditzi, E., Peters, R., & Beckett, N. (2016). Corrigenda: Corrigendum to ‘The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies’. *Age and Ageing*, 45(5), 737–738. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw095>
- Peleg-Raibstein, D., Luca, E., & Wolfrum, C. (2012). Maternal high-fat diet in mice programs emotional behavior in adulthood. *Behavioural Brain Research*, 233(2), 398–404. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.05.027>
- Perry, C., Guillory, T. S., & Dilks, S. S. (2021). Obesity and Psychiatric Disorders. *Nursing Clinics of North America*, 56(4), 553–563. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2021.07.010>

- Petersson, S. D., & Philippou, E. (2016). Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence. *Advances in Nutrition*, 7(5), 889–904. <https://doi.org/10.3945/an.116.012138>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., Schrag, A.-E., & Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 3(1), 17013. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Probst, A. V., Dunleavy, E., & Almouzni, G. (2009). Epigenetic inheritance during the cell cycle. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 10(3), 192–206. <https://doi.org/10.1038/nrm2640>
- Profenno, L. A., Porsteinsson, A. P., & Faraone, S. V. (2010). Meta-Analysis of Alzheimer's Disease Risk with Obesity, Diabetes, and Related Disorders. *Biological Psychiatry*, 67(6), 505–512. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.013>
- Przedborski, S. (2017). Neurodegeneration. In T. Ikezu & H. E. Gendelman (A c. Di), *Neuroimmune Pharmacology* (pp. 345–354). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-44022-4_22
- Raji, C. A., Ho, A. J., Parikshak, N. N., Becker, J. T., Lopez, O. L., Kuller, L. H., Hua, X., Leow, A. D., Toga, A. W., & Thompson, P. M. (2010). Brain structure and obesity. *Human Brain Mapping*, 31(3), 353–364. <https://doi.org/10.1002/hbm.20870>
- Reyes-Castro, L. A., Rodriguez, J. S., Charco, R., Bautista, C. J., Larrea, F., Nathanielsz, P. W., & Zambrano, E. (2012). Maternal protein restriction in the rat during pregnancy and/or lactation alters cognitive and anxiety behaviors of female offspring. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 30(1), 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2011.10.002>
- Ritchie, H., & Roser, M. (2019). Age structure. *Our World in Data*.
- Rodriguez, A. (2010). Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(2), 134–143. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2009.02133.x>
- Rodriguez, A., Miettunen, J., Henriksen, T. B., Olsen, J., Obel, C., Taanila, A., Ebeling, H., Linnet, K. M., Moilanen, I., & Järvelin, M.-R. (2008). Maternal adiposity prior to

- pregnancy is associated with ADHD symptoms in offspring: Evidence from three prospective pregnancy cohorts. *International Journal of Obesity*, 32(3), 550–557. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803741>
- Rodríguez, J. M., Murphy, K., Stanton, C., Ross, R. P., Kober, O. I., Juge, N., Avershina, E., Rudi, K., Narbad, A., Jenmalm, M. C., Marchesi, J. R., & Collado, M. C. (2015). The composition of the gut microbiota throughout life, with an emphasis on early life. *Microbial Ecology in Health & Disease*, 26(0). <https://doi.org/10.3402/mehd.v26.26050>
- Roversi, K., Pase, C. S., Roversi, K., Vey, L. T., Dias, V. T., Metz, V. G., & Burger, M. E. (2016). Trans fat intake across gestation and lactation increases morphine preference in females but not in male rats: Behavioral and biochemical parameters. *European Journal of Pharmacology*, 788, 210–217. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.06.031>
- Samant, N. P., & Gupta, G. L. (2021). Adiponectin: A potential target for obesity-associated Alzheimer's disease. *Metabolic Brain Disease*, 36(7), 1565–1572. <https://doi.org/10.1007/s11011-021-00756-x>
- Sambra, V., Echeverria, F., Valenzuela, A., Chouinard-Watkins, R., & Valenzuela, R. (2021). Docosahexaenoic and Arachidonic Acids as Neuroprotective Nutrients throughout the Life Cycle. *Nutrients*, 13(3), 986. <https://doi.org/10.3390/nu13030986>
- Sanchez, C. E., Barry, C., Sabhlok, A., Russell, K., Majors, A., Kollins, S. H., & Fuemmeler, B. F. (2018). Maternal pre-pregnancy obesity and child neurodevelopmental outcomes: A meta-analysis. *Obesity Reviews*, 19(4), 464–484. <https://doi.org/10.1111/obr.12643>
- Scarmeas, N., Stern, Y., Tang, M., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 59(6), 912–921. <https://doi.org/10.1002/ana.20854>
- Schmidt, H. D., & Duman, R. S. (2007). The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behavioural Pharmacology*, 18(5–6), 391–418. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3282ee2aa8>

- Sélénou, C., Brioude, F., Giabicani, E., Sobrier, M.-L., & Netchine, I. (2022). IGF2: Development, Genetic and Epigenetic Abnormalities. *Cells*, *11*(12), 1886. <https://doi.org/10.3390/cells11121886>
- Sellbom, K. S., & Gunstad, J. (2012). Cognitive Function and Decline in Obesity. *Journal of Alzheimer's Disease*, *30*(s2), S89–S95. <https://doi.org/10.3233/JAD-2011-111073>
- Serafini, G., Pardini, M., Monacelli, F., Orso, B., Girtler, N., Brugnolo, A., Amore, M., Nobili, F., & Dementia Of The Irccs Ospedale Policlinico San Martino, D. M. T. O. (2021). Neuroprogression as an Illness Trajectory in Bipolar Disorder: A Selective Review of the Current Literature. *Brain Sciences*, *11*(2), 276. <https://doi.org/10.3390/brainsci11020276>
- Sharma, S. (2021). High fat diet and its effects on cognitive health: Alterations of neuronal and vascular components of brain. *Physiology & Behavior*, *240*, 113528. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2021.113528>
- Sharma, V., Singh, T. G., Kaur, A., Mannan, A., & Dhiman, S. (2023). Brain-Derived Neurotrophic Factor: A Novel Dynamically Regulated Therapeutic Modulator in Neurological Disorders. *Neurochemical Research*, *48*(2), 317–339. <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03755-1>
- Shefer, G., Marcus, Y., & Stern, N. (2013). Is obesity a brain disease? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(10), 2489–2503. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.07.015>
- Shioya, A., Saito, Y., Arima, K., Kakuta, Y., Yuzuriha, T., Tanaka, N., Murayama, S., & Tamaoka, A. (2015). Neurodegenerative changes in patients with clinical history of bipolar disorders. *Neuropathology*, *35*(3), 245–253. <https://doi.org/10.1111/neup.12191>
- Soczynska, J. K., Kennedy, S. H., Woldeyohannes, H. O., Liauw, S. S., Alsuwaidan, M., Yim, C. Y., & McIntyre, R. S. (2011). Mood Disorders and Obesity: Understanding Inflammation as a Pathophysiological Nexus. *NeuroMolecular Medicine*, *13*(2), 93–116. <https://doi.org/10.1007/s12017-010-8140-8>
- Sørensen, L. B., Dyssegaard, C. B., Damsgaard, C. T., Petersen, R. A., Dalskov, S.-M., Hjorth, M. F., Andersen, R., Tetens, I., Ritz, C., Astrup, A., Lauritzen, L., Michaelsen, K. F., & Egelund, N. (2015). The effects of Nordic school meals on concentration and school

- performance in 8- to 11-year-old children in the OPUS School Meal Study: A cluster-randomised, controlled, cross-over trial. *British Journal of Nutrition*, *113*(8), 1280–1291. <https://doi.org/10.1017/S0007114515000033>
- Spencer, S. J., Korosi, A., Layé, S., Shukitt-Hale, B., & Barrientos, R. M. (2017). Food for thought: How nutrition impacts cognition and emotion. *Npj Science of Food*, *1*(1), 7. <https://doi.org/10.1038/s41538-017-0008-y>
- Swayze, V. W., Andersen, A. E., Andreasen, N. C., Arndt, S., Sato, Y., & Ziebell, S. (2003). Brain tissue volume segmentation in patients with anorexia nervosa before and after weight normalization. *International Journal of Eating Disorders*, *33*(1), 33–44. <https://doi.org/10.1002/eat.10111>
- Tang, X., Zhao, W., Lu, M., Zhang, X., Zhang, P., Xin, Z., Sun, R., Tian, W., Cardoso, M. A., Yang, J., Simó, R., Zhou, J.-B., & Stehouwer, C. D. A. (2021). Relationship between Central Obesity and the incidence of Cognitive Impairment and Dementia from Cohort Studies Involving 5,060,687 Participants. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *130*, 301–313. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.08.028>
- Tapiaarancibia, L. (2004). Physiology of BDNF: Focus on hypothalamic function. *Frontiers in Neuroendocrinology*, *25*(2), 77–107. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2004.04.001>
- Teixeira, A. M., Dias, V. T., Pase, C. S., Roversi, K., Boufleur, N., Barcelos, R. C. S., Benvegnú, D. M., Trevizol, F., Dolci, G. S., Carvalho, N. R., Quatrin, A., Soares, F. A. A., Reckziegel, P., Segat, H. J., Rocha, J. B. T., Emanuelli, T., & Bürger, M. E. (2012). Could dietary trans fatty acids induce movement disorders? Effects of exercise and its influence on Na⁺K⁺-ATPase and catalase activity in rat striatum. *Behavioural Brain Research*, *226*(2), 504–510. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.10.005>
- Teixeira, A. M., Pase, C. S., Boufleur, N., Roversi, K., Barcelos, R. C. S., Benvegnú, D. M., Segat, H. J., Dias, V. T., Reckziegel, P., Trevizol, F., Dolci, G. S., Carvalho, N. R., Soares, F. A. A., Rocha, J. B. T., Emanuelli, T., & Bürger, M. E. (2011). Exercise affects memory acquisition, anxiety-like symptoms and activity of membrane-bound enzyme in brain of rats fed with different dietary fats: Impairments of trans fat. *Neuroscience*, *195*, 80–88. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.08.055>

- Teleanu, D. M., Niculescu, A.-G., Lungu, I. I., Radu, C. I., Vladâcenco, O., Roza, E., Costăchescu, B., Grumezescu, A. M., & Teleanu, R. I. (2022). An Overview of Oxidative Stress, Neuroinflammation, and Neurodegenerative Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 5938. <https://doi.org/10.3390/ijms23115938>
- Tellechea, P., Pujol, N., Esteve-Belloch, P., Echeveste, B., García-Eulate, M. R., Arbizu, J., & Riverol, M. (2018). Enfermedad de Alzheimer de inicio precoz y de inicio tardío: ¿son la misma entidad? *Neurología*, 33(4), 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.08.002>
- Thaler, J. P., Yi, C.-X., Schur, E. A., Guyenet, S. J., Hwang, B. H., Dietrich, M. O., Zhao, X., Sarruf, D. A., Izgur, V., Maravilla, K. R., Nguyen, H. T., Fischer, J. D., Matsen, M. E., Wisse, B. E., Morton, G. J., Horvath, T. L., Baskin, D. G., Tschöp, M. H., & Schwartz, M. W. (2012). Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *Journal of Clinical Investigation*, 122(1), 153–162. <https://doi.org/10.1172/JCI59660>
- Thompson, A. K., Miniñane, A.-M., & Williams, C. M. (2011). Trans fatty acids and weight gain. *International Journal of Obesity*, 35(3), 315–324. <https://doi.org/10.1038/ijo.2010.141>
- Thompson, D. L. (2007). The Costs of Obesity: What Occupational Health Nurses Need to Know. *AAOHN Journal*, 55(7), 265–270. <https://doi.org/10.1177/216507990705500702>
- Thursby, E., & Juge, N. (2017). Introduction to the human gut microbiota. *Biochemical Journal*, 474(11), 1823–1836. <https://doi.org/10.1042/BCJ20160510>
- Tozuka, Y., Kumon, M., Wada, E., Onodera, M., Mochizuki, H., & Wada, K. (2010). Maternal obesity impairs hippocampal BDNF production and spatial learning performance in young mouse offspring. *Neurochemistry International*, 57(3), 235–247. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2010.05.015>
- Treasure, J., Kan, C., & Rowlands, K. (2019). Staging Model of Eating Disorders. In *Eating Disorders and Obesity in Children and Adolescents* (pp. 153–157). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-54852-6.00025-2>
- Tremmel, M., Gerdtham, U.-G., Nilsson, P., & Saha, S. (2017). Economic Burden of Obesity: A Systematic Literature Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(4), 435. <https://doi.org/10.3390/ijerph14040435>

- Twelves, D., Perkins, K. S. M., & Counsell, C. (2003). Systematic review of incidence studies of Parkinson's disease. *Movement Disorders*, *18*(1), 19–31. <https://doi.org/10.1002/mds.10305>
- United Nations Children's Fund (UNICEF), World Health Organization, & World Bank. (2020). *Levels and trends in child malnutrition: UNICEF / WHO / The World Bank Group joint child malnutrition estimates: key findings of the 2020 edition*. World Health Organization. <https://iris.who.int/handle/10665/331621>
- Villamor, E., Rifas-Shiman, S. L., Gillman, M. W., & Oken, E. (2012). Maternal Intake of Methyl-Donor Nutrients and Child Cognition at 3 Years of Age. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*, *26*(4), 328–335. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2012.01264.x>
- Voss, J. L., Bridge, D. J., Cohen, N. J., & Walker, J. A. (2017). A Closer Look at the Hippocampus and Memory. *Trends in Cognitive Sciences*, *21*(8), 577–588. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2017.05.008>
- Vuong, H. E., Pronovost, G. N., Williams, D. W., Coley, E. J. L., Siegler, E. L., Qiu, A., Kazantsev, M., Wilson, C. J., Rendon, T., & Hsiao, E. Y. (2020). The maternal microbiome modulates fetal neurodevelopment in mice. *Nature*, *586*(7828), 281–286. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2745-3>
- Webb, P., Stordalen, G. A., Singh, S., Wijesinha-Bettoni, R., Shetty, P., & Lartey, A. (2018). Hunger and malnutrition in the 21st century. *BMJ*, k2238. <https://doi.org/10.1136/bmj.k2238>
- Weiss, F., Barbuti, M., Carignani, G., Calderone, A., Santini, F., Maremmanni, I., & Perugi, G. (2020). Psychiatric Aspects of Obesity: A Narrative Review of Pathophysiology and Psychopathology. *Journal of Clinical Medicine*, *9*(8), 2344. <https://doi.org/10.3390/jcm9082344>
- WHO European Regional Obesity: Report 2022*. (2022). World Health Organization, Regional Office for Europe.
- Wrottesley, S. V., Lamper, C., & Pisa, P. T. (2016). Review of the importance of nutrition during the first 1000 days: Maternal nutritional status and its associations with fetal growth and birth, neonatal and infant outcomes among African women. *Journal of*

Developmental Origins of Health and Disease, 7(2), 144–162.
<https://doi.org/10.1017/S2040174415001439>

Xie, A., Gao, J., Xu, L., & Meng, D. (2014). Shared Mechanisms of Neurodegeneration in Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease. *BioMed Research International*, 2014, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/648740>

Xu, W. L., Atti, A. R., Gatz, M., Pedersen, N. L., Johansson, B., & Fratiglioni, L. (2011). Midlife overweight and obesity increase late-life dementia risk: A population-based twin study. *Neurology*, 76(18), 1568–1574. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182190d09>

Yeomans, M. R. (2017). Adverse effects of consuming high fat–sugar diets on cognition: Implications for understanding obesity. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(4), 455–465. <https://doi.org/10.1017/S0029665117000805>

Yoon, B. H., Jun, J. K., Romero, R., Park, K. H., Gomez, R., Choi, J.-H., & Kim, I.-O. (1997). Amniotic fluid inflammatory cytokines (interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor- α), neonatal brain white matter lesions, and cerebral palsy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 177(1), 19–26. [https://doi.org/10.1016/S0002-9378\(97\)70432-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70432-0)

Young, M. F., & Ramakrishnan, U. (2020). Maternal Undernutrition before and during Pregnancy and Offspring Health and Development. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 76(Suppl. 3), 41–53. <https://doi.org/10.1159/000510595>

Yu, W., Yu, W., Liu, X., Wan, T., Chen, C., Xiong, L., Zhang, W., & Lü, Y. (2021). Associations between malnutrition and cognitive impairment in an elderly Chinese population: An analysis based on a 7-year database. *Psychogeriatrics*, 21(1), 80–88. <https://doi.org/10.1111/psyg.12631>

Yu, Y. (2015). Prevalence of obesity among primary students between 2009 to 2014 in China: A meta-analysis. *NUTRICION HOSPITALARIA*, 1, 185–190. <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.1.7967>

Zhao, G., Ford, E. S., Dhingra, S., Li, C., Strine, T. W., & Mokdad, A. H. (2009). Depression and anxiety among US adults: Associations with body mass index. *International Journal of Obesity*, 33(2), 257–266. <https://doi.org/10.1038/ijo.2008.268>

