



UNIVERSITÀ DEL PIEMONTE ORIENTALE

Dipartimento di Scienze e Innovazione Tecnologica

Corso di Laurea Magistrale in Biologia – Nutrizione e Ambiente

TESI DI LAUREA MAGISTRALE

**Valutazione dell'intervento nutrizionale con
trigliceridi a media catena nel decadimento
cognitivo lieve**

Candidata: Veronica Orrù *Veronica Orrù*

Relatore: Prof.ssa Maria Cavaletto

Co-relatore: Prof. Luigi Mario Castello

Anno Accademico 2024/2025

Sommario

1. INTRODUZIONE.....	5
1.1. INVECCHIAMENTO FISIOLÓGICO	5
1.2. MCI.....	6
1.2.1. EPIDEMIOLOGIA e FATTORI DI RISCHIO.....	8
1.2.2. MECCANISMI FISIOPATOLOGICI E CARATTERISTICHE NEUROATOMICHE 9	
1.2.3. DIAGNOSI DELL'MCI.....	11
1.2.3.1. CRITERI DIAGNOSTICI.....	11
1.2.3.2. PROFILO NEUROPSICOLOGICO e TEST COGNITIVI.....	13
1.2.3.3. VALUTAZIONE DEL SONNO	14
1.2.3.4. BIOMARCATORI e INDAGINI STRUMENTALI	15
1.2.4. PROGNOSSI e GESTIONE CLINICA.....	16
1.3. DIETA MEDITERRANEA.....	17
1.3.1. CLASSIFICAZIONE DEI PRINCIPALI NUTRIENTI ENERGETICI.....	20
1.3.1.1. CARBOIDRATI	21
1.3.1.2. PROTEINE	21
1.3.1.3. LIPIDI.....	22
1.4. MCT.....	23
1.4.1. CHETOGENESI.....	25
1.4.2. β -IDROSSIBUTTIRATO.....	26
2. OBIETTIVI DELLO STUDIO	28
2.1. OBIETTIVO PRIMARIO.....	28
2.2. OBIETTIVI SECONDARI.....	28
3. MATERIALI E METODI.....	29
3.1. DISEGNO DELLO STUDIO	29
3.1.1. INTERVENTO NUTRIZIONALE	29
3.1.1.1. OLIO 100% MCT.....	30
3.1.1.2. DELÌMCT CACAOBAR	30
3.1.1.3. DELÌTOMATO	32

3.1.2.	VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA.....	32
3.1.3.	DIMENSIONE DEL CAMPIONE.....	33
3.1.4.	CRITERI DI INCLUSIONE	33
3.1.5.	CRITERI DI ESCLUSIONE.....	33
3.2.	PARAMETRI ANALIZZATI E PROGRAMMA DI MONITORAGGIO	34
3.2.1.	TEMPO 0 – SCREENING	34
3.2.2.	TEMPO 3	35
3.2.3.	TEMPO 6	35
3.2.4.	QUANTIFICAZIONE β -IDROSSIBUTIRRATO PLASMATICO	35
3.3.	ANALISI STATISTICHE	36
4.	RISULTATI.....	36
4.1.	CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI	37
4.2.	RISULTATI test MOCA	37
4.3.	RISULTATI test ACE-R	38
4.4.	RISULTATI test CDR.....	40
4.5.	RISULTATI test VISUAL SEARCH.....	41
4.6.	RISULTATI test QUALITY OF LIFE.....	42
4.7.	RISULTATI SCALA DI PITTSBURGH.....	42
4.8.	RISULTATI SCALA DI EPWORTH	43
4.9.	RISULTATI test MEDAS	44
4.10.	RISULTATI BMI	44
4.11.	RISULTATI HOMA-IR	45
4.12.	RISULTATI EMOGLOBINA GLICATA	46
4.13.	RISULTATI QUANTIFICAZIONE β -HB PLASMATICO	46
5.	DISCUSSIONE.....	48
5.1.	LIMITI DELLO STUDIO	52
6.	CONCLUSIONI.....	53
7.	BIBLIOGRAFIA.....	54
8.	ALLEGATI.....	62
8.1.	ALLEGATO 1	62
8.2.	ALLEGATO 2	64
8.3.	ALLEGATO 3	65
8.4.	ALLEGATO 4	66
8.5.	ALLEGATO 5	67
8.6.	ALLEGATO 6	76
8.7.	ALLEGATO 7	77

8.8.	ALLEGATO 8	81
8.9.	ALLEGATO 9	85
8.10.	ALLEGATO 10	86
8.11.	ALLEGATO 11	87
8.12.	ALLEGATO 12	88

1. INTRODUZIONE

1.1. INVECCHIAMENTO FISIOLÓGICO

L'invecchiamento fisiologico è un processo multifattoriale naturale e inevitabile, influenzato da fattori genetici e ambientali (Mercado-Sáenz et al. 2010). Si tratta di un processo caratterizzato da modificazioni strutturali, molecolari e biochimiche che interessano i diversi organi e sistemi del corpo umano, con alterazioni macroscopiche e microscopiche, a livello anatomico e funzionale (Lee e Kim 2022). La durata di vita rappresenta il numero massimo di anni di vita per quella determinata specie, circa 120 anni per l'essere umano, mentre l'aspettativa di vita è il numero medio di anni di vita. Grazie al continuo progresso scientifico e al miglioramento delle condizioni socio-economiche e igienico-sanitarie, l'aspettativa di vita della popolazione è progressivamente aumentata negli ultimi decenni, mentre la durata è rimasta invariata (Mercado-Sáenz et al. 2010).

Le teorie sulle cause dell'invecchiamento sono molteplici, ma i fattori ambientali hanno un'influenza negativa maggiore. Tra i fattori ambientali più comuni che possono portare ad un invecchiamento precoce è l'esposizione prolungata alle radiazioni UV ed elettromagnetiche, che causano mutazioni e danni al DNA, come per le radiazioni UV, o la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) e dell'azoto (RNS) e la riduzione delle difese antiossidanti, causate dalle radiazioni elettromagnetiche. Altri fattori ambientali sono uno stile di vita inadeguato, caratterizzato da abitudini alimentari scorrette, uso e abuso di alcol e fumo (Mercado-Sáenz et al. 2010). Una vita sedentaria aumenta il rischio di invecchiamento precoce, al contrario i benefici dati da un'attività fisica costante sono molteplici, come una riduzione del rischio di disabilità, mantenimento dei corretti meccanismi di riparazione del DNA e della funzionalità mitocondriale (Plagg e Zerbe 2020).

L'invecchiamento rappresenta un fenomeno biologico complesso, per il quale sono state proposte teorie basate su fattori genetici, secondo cui il corpo umano ha un proprio orologio biologico, influenzato dal numero limitato di divisioni cellulari a cui le nostre cellule differenziate possono andare incontro. Il numero di divisioni cellulari è dettato dalla lunghezza dei telomeri, sequenze nucleotidiche ripetute all'estremità 5' del filamento di DNA, la cui lunghezza diminuisce ad ogni divisione cellulare. Quando i telomeri sono troppo corti, la cellula non può più andare incontro a divisione cellulare, ed entra in uno stato definito "senescenza replicativa". Le uniche cellule che esprimono la telomerasi, enzima di replicazione dei telomeri, sono le cellule staminali, sessuali e tumorali, proteggendo queste cellule da senescenza replicativa (Razgonova et al. 2020). La senescenza cellulare è influenzata anche da altri fattori come la disfunzione mitocondriale, gli errori nel processo di replicazione e la riparazione del DNA (Mercado-Sáenz et al. 2010).

L'aumento della longevità non è strettamente associato al miglioramento dello stato di salute, infatti l'invecchiamento fisiologico rappresenta una delle principali cause di patologie, soprattutto a livello del cervello. I principali cambiamenti cerebrali possono essere, come detto in precedenza, a livello strutturale e biochimico.

A livello strutturale si osserva:

- atrofia dei tessuti lieve, con perdita di volume e dilatazione ventricolare;
- alterazione della sostanza grigia e bianca, con riduzione della densità e trasmissione sinaptica;
- alterazioni vascolari lievi.

A livello biochimico invece si osserva:

- alterazione dei neurotrasmettitori colinergici, come l'acetilcolina, e monoaminergici, come dopamina e noradrenalina, coinvolti nella regolazione dei processi cognitivi, di memoria a breve e lungo termine e di veglia;
- downregulation dei geni che modulano la funzione sinaptica, coinvolti nei meccanismi di memoria e apprendimento;
- downregulation dei geni coinvolti nei sistemi di riparazione del DNA, di neutralizzazione dei ROS e dei sistemi di segnalazione; alterazione del metabolismo energetico;
- accumulo di proteine mal ripiegate (come la proteina β -amiloide tipico della malattia di Alzheimer e la proteina tau nella demenza frontotemporale), aumentando il rischio di deficit cognitivo (Lee e Kim 2022).

L'invecchiamento fisiologico comporta un declino graduale delle funzioni cognitive. Quando questo decadimento diventa più marcato rispetto a quanto atteso per l'età, ma non si raggiungono i criteri diagnostici della demenza, si tratta di una condizione definita Mild Cognitive Impairment (MCI) (Moreira et al. 2019).

1.2. MCI

Mild cognitive impairment (MCI), o decadimento cognitivo lieve, è una condizione clinica neurologica con deficit di uno o più domini cognitivi, maggiore rispetto a quanto previsto per età, come un decadimento della memoria o un decadimento non mnemonico o entrambi. È la condizione intermedia tra l'invecchiamento fisiologico atteso e demenza, con aumentato rischio di evoluzione in Alzheimer (Roberts e Knopman 2013; Ronald C. Petersen et al. 1999).

L'MCI può essere classificato, in base al dominio cognitivo compromesso, in due categorie, differenti sia dal punto di vista strutturale che neuropsicologico in:

- **MCI amnesico (aMCI)**, il più comune, caratterizzato da un decadimento principalmente della memoria, in rapporto all'età e all'istruzione (Ronald C. Petersen et al. 2001), con aumentato rischio di evoluzione in Alzheimer;
- **MCI non amnesico (naMCI)**, in cui il dominio della memoria risulta preservato o lievemente compromesso (Csukly et al. 2016), mentre il deterioramento principale interessa altri domini cognitivi, quali disturbo nel linguaggio, delle capacità attentive ed esecutive, delle capacità di risoluzione dei problemi e giudizio (Hessen 2025), nell'abilità visuo-spaziali (Whitwell et al. 2007), con aumentato rischio di evoluzione di demenza ai corpi di Lewy o altre forme di demenza (Csukly et al. 2016), come la demenza frontotemporale o vascolare (Belden et al. 2015).

Entrambe le tipologie di MCI possono ulteriormente essere suddivise in singolo e multiplo dominio (Csukly et al. 2016). Questo porta a per poter valutare il grado di decadimento cognitivo in 4 sottogruppi: aMCI singolo dominio; aMCI multidominio, con una probabilità nettamente più alta di evoluzione in Alzheimer rispetto al precedente; naMCI singolo dominio; naMCI multidominio (Li e Zhang 2015).

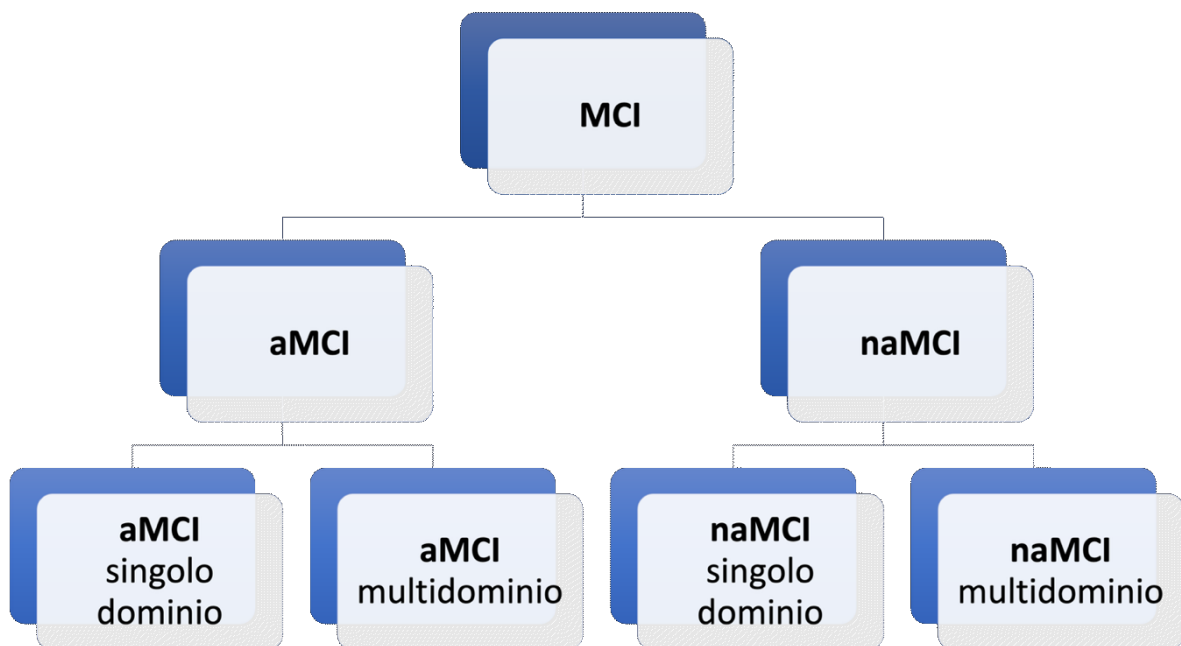


Figura 1. Classificazione del decadimento cognitivo lieve (Li e Zhang 2015).

Nel primo caso è presente un deficit solo per il dominio della memoria, mentre nel multidominio, oltre alla memoria, sono compresi anche uno o più domini cognitivi (Whitwell et al. 2007). In caso di naMCI può essere presente la condizione di deficit di un solo dominio, il meno diffuso, come nell'naMCI a singolo dominio, o più, come per l'naMCI a dominio multiplo (Whitwell et al. 2007).

Nell'MCI non si manifesta solo un deficit cognitivo isolato, ma può essere associato a differenti manifestazioni cliniche, come disturbo del sonno, quali insonnia o difficoltà respiratorie, e disturbi dell'umore come depressione e apatia (Salari et al. 2025).

1.2.1. EPIDEMIOLOGIA e FATTORI DI RISCHIO

L'aspettativa di vita media della popolazione è sempre più in aumento, si stima che nel 2050 la popolazione anziana mondiale sarà di 2,1 miliardi, e fino a 3,1 miliardi nel 2100. L'incidenza dei casi di MCI è in aumento, diagnosticato in oltre il 20% della popolazione over 50 (Salemme et al. 2025), negli over 60 la prevalenza varia tra 6,7% al 25,2%, valore che aumenta con l'aumentare dell'età e con la diminuzione del livello di istruzione, con maggior rischio per la popolazione maschile. L'aumento dell'incidenza non è solo correlato a un aumento di deficit cognitivi nella popolazione geriatrica, ma è dato anche da una maggior attenzione nel diagnosticare precocemente i disturbi cognitivi lievi, permettendo di individuare alterazioni molti anni prima dell'esordio di disturbi cognitivi gravi, come l'Alzheimer o altre forme di demenza. Questo ha permesso l'individuazione dei soggetti a rischio e di poter essere monitorati e trattati preventivamente (Salari et al. 2025).

I fattori di rischio possono essere suddivisi in: non modificabili, quali sesso, età, e fattori genetici; modificabili, come alcune patologie, stile di vita, scarsa qualità del sonno, abitudini alimentari e basso livello di istruzione (Petersen 2004, Roberts e Knopman 2013; Da Silva 2015). I principali fattori di rischio genetici che causano un aumento del rischio di decadimento cognitivo lieve includono il polimorfismo dell'apolipoproteina E $\epsilon 4$ (APOE $\epsilon 4$) e il genotipo TT dell'enzima metilentetraidrofolato reduttasi (MTHFR). Il MTHFR è un importante enzima che regola i livelli di folati, vitamina B12 e omocisteina. Il genotipo TT è la forma più sfavorevole dell'enzima, influenzando in maniera negativa la sua attività, provocando un aumento dei livelli di omocisteina e un abbassamento della concentrazione di folati e vitamina B12 (Duan et al. 2023). La presenza dell'allele APOE $\epsilon 4$ è correlata ad un aumentato rischio di insorgenza della malattia di Alzheimer, dato che è meno efficiente nell'eliminare le sostanze di scarto, come la proteina β -amiloide, favorendone l'accumulo e formazione di placche nella corteccia cerebrale (Kim et al. 2009).

Una dieta squilibrata, assunzioni elevate di alcol, fumo e poca attività fisica possono aumentare il rischio di deficit cognitivi. Un consumo eccessivo di alcol aumenta la probabilità di conversione di qualsiasi tipo di MCI in demenza, mentre non ci sono evidenze nel caso di un consumo moderato e periodico, in quanto non si sono osservate particolari differenze con soggetti astemi (Cooper et al.

2015). Un rischio genetico elevato abbinato a uno scorretto stile di vita, aumenta maggiormente il rischio di compromissione di uno o più domini cognitivi (Duan et al. 2023). I soggetti affetti da diabete mellito di tipo 2 presentano un aumentato rischio di sviluppare demenza, sia di tipo Alzheimer sia vascolare, rispetto ai soggetti non diabetici o ai diabetici non sottoposti a terapia adeguata (Cooper et al., 2015).

Un'altra delle patologie che rappresenta un fattore di rischio per la comparsa di deterioramento cognitivo sia lieve che grave, è l'apnea ostruttiva del sonno (OSA), con ostruzione parziale o totale delle vie aeree superiori durante il sonno e con ipossia intermittente (Guo et al. 2025). Questa infatti influisce negativamente sulla qualità del sonno, con conseguente sonnolenza diurna.

1.2.2. MECCANISMI FISIOPATOLOGICI E CARATTERISTICHE NEUROATOMICHE

Due dei tratti distintivi delle malattie neurodegenerative, tra cui Alzheimer, Parkinson, Huntington e SLA, sono la perdita di specifici neuroni ad alta richiesta energetica e l'ipometabolismo glucidico cerebrale, con compromissione dell'assorbimento e consumo di glucosio, dovuto al deficit di trasportatori del glucosio GLUT-1 o riduzione delle attività delle terminazioni neuronali (Jensen et al. 2020). È possibile rivelare l'ipometabolismo glucidico, soprattutto nei casi di Alzheimer, tramite la Tomografia a emissione di positroni con 18 F-fluoro-desossiglucosio (PET con 18 F-FDG). Questa tecnica di neuroimaging consente il monitoraggio del consumo di glucosio da parte dei neuroni, permettendo l'osservazione dell'alterazione precocemente rispetto all'insorgenza dei sintomi clinici (Jensen et al. 2020).

Per tutti i tipi di MCI si osserva una perdita importante di neuroni e diminuzione delle sinapsi a livello della corteccia entorinale e atrofia a livello dell'ippocampo, con conseguente neurodegenerazione e neuroinfiammazione. Questo processo può in parte essere causato dalla presenza all'interno dei neuroni di proteine anomale coinvolte nel ciclo cellulare, come cicline e chinasi cicline-dipendenti (CDK), causando l'apoptosi neuronale. È stato inoltre osservato che nelle regioni di maggior concentrazione delle proteine anomale, soprattutto delle CDK, c'è un aumento significativo di grovigli neurofibrillari, ovvero aggregati intracellulari della proteina tau iperfosforilata (p-tau), la cui iperfosforilazione è in parte mediata dalle CDK. Si osservano poi alterazioni nei meccanismi di protezione contro lo stress ossidativo, che causano disfunzioni metaboliche, danni cellulari e ai meccanismi di difesa antiossidante, con alterazioni di lipidi, acidi nucleici, mitocondri e dell'espressione proteica. Alcuni esempi sono la sovraespressione della proteina pro-apoptotica Bax, che promuove la morte neuronale, e della proteina anti-apoptotica Bcl-2, soprattutto nell'ippocampo e nel lobo parietale inferiore. Analogamente, si osserva un aumento del recettore dell'eritropoietina, ormone che regola le vie apoptotiche e infiammatorie, come risposta protettiva allo stress neuronale (Stephan et al. 2012).

Nei soggetti affetti da MCI amnesico, caratterizzati da un'elevata probabilità di evoluzione in Alzheimer, si osservano alterazioni simili a questa patologia, ma più lievi, come: riduzione delle sinapsi nel giro temporale inferiore (Stephan et al. 2012); atrofia della sostanza grigia (Li e Zhang 2015); un aumento delle placche neuritiche nelle regioni neocorticali, ovvero depositi extracellulari di β -amiloide circondati da dendriti e prolungamenti di assoni danneggiati; a livello dell'ippocampo si osserva la presenza di grovigli neurofibrillari (Stephan et al. 2012). La deposizione β -amiloide inizia molti anni prima rispetto all'esordio dei sintomi, raggiungendo una fase stazionaria con l'MCI (Spallazzi et al. 2019). In figura 2 è rappresentata, mediante risonanza magnetica volumetrica, l'atrofia della materia grigia, in rosso, tra i soggetti con MCI amnesico a singolo dominio (A) e a dominio multiplo (B). In entrambi i gruppi, la perdita di materia grigia interessa soprattutto i lobi temporali mediali e inferiori, che comprendono ippocampo, amigdala, corteccia entorinale e giro ippocampale, fondamentali per il consolidamento della memoria episodica. Nell'aMCI a singolo dominio, l'atrofia appare abbastanza circoscritta, con un coinvolgimento inferiore del mesencefalo e della neocorteccia parietale, mentre nell'aMCI multi-dominio, l'atrofia invece è più estesa, in particolare alle regioni temporali posterolaterali e basali, alla corteccia associativa parietale e al lobo frontale mediale (Whitwell et al. 2007).

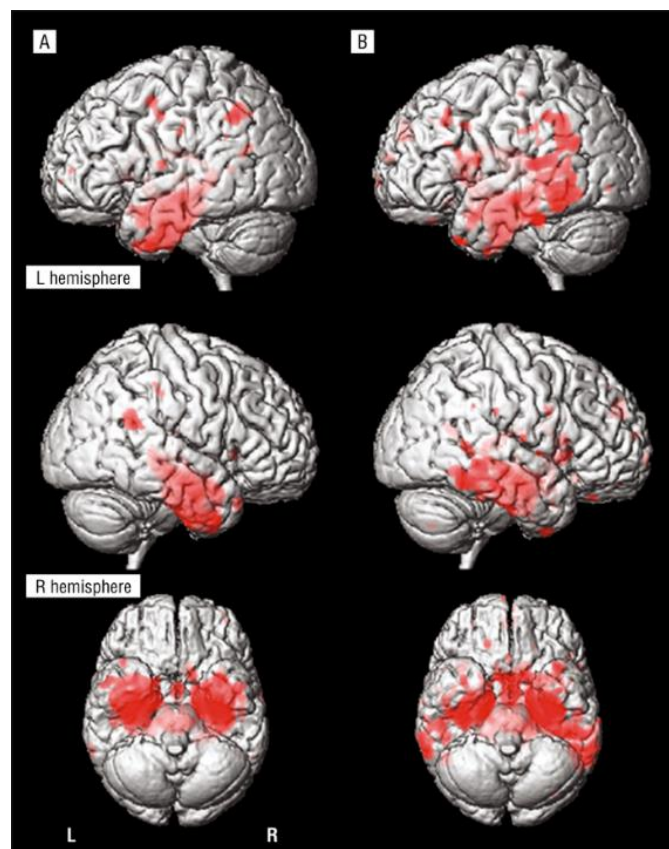


Figura 2. Confronto Risonanza Magnetica Volumetrica tra aMCI a dominio singolo (A) e aMCI a dominio multiplo (B)
(Whitwell et al. 2007)

L'uso della PET conferma che un soggetto affetto da aMCI a dominio multiplo presenta un deposito di β -amiloide maggiore, indice di maggior compromissione cognitiva (Li e Zhang 2015).

1.2.3. DIAGNOSI DELL'MCI

Data la sottile differenza tra l'invecchiamento fisiologico e MCI, ma anche tra MCI e demenza precoce, risulta complicato effettuare una diagnosi di MCI. È fondamentale l'identificazione precoce, basata su anamnesi, test neuropsicologici, tecniche di neuroimaging e ricerca dei biomarcatori (Da Silva 2015), soprattutto dato il rischio di evoluzione in malattia di Alzheimer o altre forme di demenza (Spallazzi et al. 2019).

1.2.3.1. CRITERI DIAGNOSTICI

L'aspetto principale per una corretta diagnosi è che il paziente non soddisfi i criteri per la demenza (R. C. Petersen 2004).

In passato, i primi criteri diagnostici per la conferma del Mild Cognitive Impairment si concentravano prevalentemente sulla forma amnesica, in quanto l'unico conosciuto. I criteri diagnostici presi in considerazione erano i Mayo Clinic Core Criteria, pubblicati da Peterson et al. nel 1999 (Hessen 2025), e comprendevano:

- presenza di un disturbo della memoria, possibilmente confermato da un informatore;
- deficit di memoria oggettivo per l'età;
- capacità cognitive relativamente preservate per l'età;
- attività funzionali sostanzialmente intatte;
- assenza di demenza

Il soddisfacimento di tali criteri veniva valutato mediante l'ausilio di test neuropsicologici, considerando non solo un deficit oggettivo rispetto all'età e al livello di istruzione, ma anche un cambiamento del paziente rispetto alle precedenti capacità cognitive, tenendo conto del giudizio di un informatore affidabile, come può essere un parente stretto o un convivente (Petersen 2004).

Successivamente, i criteri sono stati ampliati per includere i differenti sottotipi di MCI. In particolare, i criteri proposti da Winblad hanno identificato quattro possibili sottogruppi, evidenziando come l'MCI non sia limitato esclusivamente a un deficit mnemonico, ma possa interessare anche altri domini cognitivi (Figura 3).

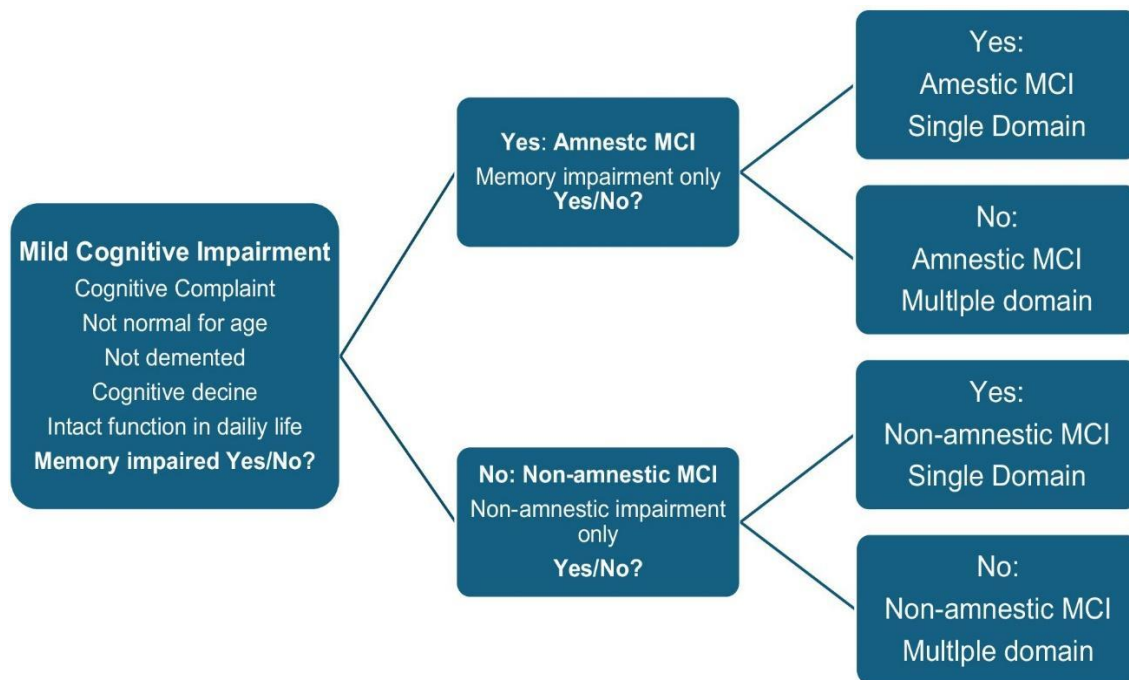


Figura 3. Percorso diagnostico per la valutazione dei sottotipi di MCI (Hessen et al. 2025)

Nel corso degli anni, sono stati ulteriormente sviluppati diversi criteri diagnostici, da diverse organizzazioni e associazioni, simili tra loro ma con una differente attenzione ai vari sottotipi. Un esempio sono i criteri diagnostici del National Institute on Aging e dell'Alzheimer's Association (NIA-AA) i quali valutano:

- il cambiamento delle capacità cognitive da parte del paziente, da un informatore vicino o da parte del medico;
- autonomia, ma lievi difficoltà nello svolgere le attività quotidiane, quali cucinare, fare la spesa, pagare le bollette, ma assenza di compromissione delle funzioni sociali o lavorative;
- assenza di demenza, delirio o stato transitorio di confusione che possano spiegare il decadimento;
- assenza di altro disturbo mentale o fisico.

Secondo i criteri NIA-AA la valutazione delle funzioni cognitive viene effettuata con test rapidi, dove ogni test valuta uno dei 5 domini cognitivi specifici: memoria, attenzione, linguaggio, funzioni esecutive e abilità visuo-spaziali. L'American Psychiatric Association ha introdotto l'adozione dei criteri diagnostici del Manuale Diagnostico e Statistico dei Disturbi Mentali quinta edizione (DSM-5), in cui oltre ai 5 domini indicati in precedenza, viene valutato un sesto dominio, relativo alla cognizione sociale inappropriata (Hessen 2025).

È fondamentale che il medico, una volta accertato un decadimento cognitivo, che non soddisfa i criteri di demenza, riesca a diagnosticare l'MCI, e individuare il sottotipo e gravità, tramite l'ausilio

di test neuropsicologici (R. C. Petersen 2004, Hessen 2025). Se il principale dominio deteriorato è quello della memoria, si avrà una diagnosi di aMCI, se, invece, il dominio della memoria è pressochè inalterato, si parla di naMCI. Lo step successivo è quindi determinare se il deficit cognitivo è isolato ad uno o più domini, valutando linguaggio, capacità attentive e funzioni esecutive, abilità visuo-spaziali. Se il dominio compromesso è solo uno, si tratta di aMCI/naMCI a singolo dominio, qualora i domini compromessi siano più di uno, si tratta di aMCI/naMCI a dominio multiplo (Petersen 2004).

1.2.3.2. PROFILO NEUROPSICOLOGICO e TEST COGNITIVI

Per la diagnosi vengono poi eseguiti una serie di test di screening rapidi, per rilevare demenza e MCI. Uno test più comunemente effettuato è il Mini Mental State Examination (MMSE), per la valutazione dello stato cognitivo globale, ma presenta dei limiti per quanto riguarda la valutazione della memoria episodica, ovvero la capacità di apprendere nuove informazioni e l'individuazione di MCI a causa di punteggi simili ai soggetti con nessun decadimento (Wang et al. 2019). Per questo motivo è stato necessario ideare ulteriori test di valutazione con sensibilità più elevata per MCI, come il test Montreal Cognitive Assessment (MoCa), l'Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R), il Clinical Dementia Rating Scale (CDR) e il Visual Search (Matrici Attentive).

MoCa

Il MoCa è stato ideato per individuare in modo accurato i soggetti affetti da MCI rispetto ai soggetti sani, con capacità discriminatoria più elevata del MMSE. I domini valutabili sono: orientamento, attenzione, linguaggio, funzione visuospatiale, memoria e funzioni esecutive. Il test ha una durata di circa 10-15 minuti e un punteggio totale di 30 punti. Maggiore è il punteggio totalizzato, minore è la compromissione cognitiva. Per la valutazione di:

- memoria episodica a breve termine: il paziente deve ricordare, a un certo punto del test, 5 parole presentate in precedenza (5 punti totali);
- abilità visuospatiali/esecutive: il paziente deve disegnare un orologio, indicando con le lancette l'ora richiesta, un cubo tridimensionale e abbinare correttamente la sequenza di numeri e lettere (5 punti);
- attenzione: il paziente deve ripetere di una serie di cifre dette dal clinico e successivamente seguendo l'ordine inverso (2 punti), mentre il clinico legge una serie di lettere dare un colpo sul tavolo ogni volta che sente la lettera 'A' (1 punto), sottrazione di 7 partendo da 100 per 5 volte (3 punti);
- linguaggio: il paziente deve ripetere 2 frasi dette dal clinico (2 punti), ricordare il maggior numero di parole che iniziano con una determinata lettera in 60 secondi (1 punto);
- astrazione: il paziente deve indicare cos'hanno in comune 2 parole (es. banana e arancio=frutta);

- orientamento: il paziente deve ricordare data, mese, anno, giorno, luogo e città in cui sta avvenendo la valutazione. (Kim et al. 2021).

ACE-R

L'ACE-R è un test rapido, della durata di circa 15 minuti, utilizzato per la valutazione di diverse funzioni cognitive. In particolare vengono analizzati l'orientamento temporale e spaziale, l'attenzione e la concentrazione, la memoria a breve termine, anterograda e retrograda. Il test comprende inoltre prove di fluenza verbale, di comprensione, di scrittura e di prove per la valutazione delle abilità percettive. Il punteggio massimo ottenibile è di 100 punti: punteggi più elevati indicano un minore grado di decadimento cognitivo. Questo test consente quindi una valutazione più approfondita e specifica dei diversi domini cognitivi compromessi nell'MCI (Mioshi et al., 2006).

CDR

Un altro dei test più comunemente utilizzato per la valutazione del decadimento cognitivo è la CDR, una scala di valutazione dello stadio di gravità di compromissione, il cui punteggio varia da 0 a 3:

- 0: condizione normale;
- 0,5: demenza dubbia;
- 1: demenza lieve;
- 2: demenza moderata;
- 3: demenza grave.

Un punteggio di 0,5 è spesso indicativo di un sospetto di MCI (R. C. Petersen 2004).

Visual Search

Il test Visual Search è un test che permette la valutazione dell'attenzione selettiva, cioè la capacità di mantenere il focus su informazioni rilevanti per portare a termine un compito e la velocità di elaborazione, senza farsi influenzare da distrazioni esterne. Viene richiesto di individuare numeri target di una matrice tra diversi numeri distrattori (McLaughlin et al. 2014).

Quality of Life

Infine, un aspetto fondamentale nella valutazione dei pazienti è la percezione soggettiva della propria qualità di vita, misurato tramite il test Quality of Life, una serie di domande che permettono di capire l'impatto dei deficit cognitivi sulla vita quotidiana del paziente. Rispetto ai soggetti di controllo, l'MCI porta a un peggioramento della percezione della propria qualità di vita (Teng et al. 2012).

1.2.3.3. VALUTAZIONE DEL SONNO

I principali sintomi neuropsichiatrici sono depressione, ansia, apatia e una scarsa qualità del sonno (Da Silva 2015). Il sonno è un processo fisiologico fondamentale per il recupero delle funzioni

cerebrali e scarto dei metaboliti (Gao et al. 2022). Una scarsa qualità del sonno rappresenta un fattore di rischio per i soggetti affetti da MCI e demenza, dato che il sonno è importante per il consolidamento della memoria. È principalmente causata da un aumento dei periodi di veglia, e una riduzione della durata del sonno profondo (Da Silva 2015). I principali disturbi osservabili legati a una scarsa qualità del sonno, nei soggetti con MCI e demenza sono: insonnia e sonno frammentato, disturbi respiratori e del comportamento REM, sindrome delle gambe senza riposo e sonnolenza diurna eccessiva. L'alterazione della qualità del sonno è correlata ad un aumentato rischio di decadimento cognitivo, ma può anche rappresentare una conseguenza della progressione della patologia (Rozzini et al. 2018). Uno dei principali test eseguiti per la valutazione della qualità del sonno è il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), un questionario di 19 domande per la valutazione della qualità soggettiva del sonno, orario di risveglio, latenza e durata, efficienza, interferenza del sonno, uso di farmaci e disfunzione diurna, nell'arco degli ultimi 30 giorni. L'efficienza è data dal rapporto tra la durata del sonno (le ore effettive di riposo) e il tempo totale trascorso a letto in una notte. Il punteggio massimo è di 21, maggiore è il punteggio minore è la qualità del sonno (Rozzini et al. 2018), un punteggio PSQI > 5 è indice di scarsa qualità notturna (Gao et al. 2022).

È importante però valutare anche la sonnolenza diurna, la quale può indicare indirettamente una scarsa qualità notturna. Questa valutazione avviene tramite l'Epworth Sleepiness Scale (ESS), una scala di valutazione della probabilità del soggetto di assopirsi in determinate situazioni durante la giornata. Vengono valutati 8 items, con un punteggio per ogni risposta che va da 0 a 3 (0 = non si assopirebbe mai; 1 = scarsa probabilità di assopirsi; 2 = moderata probabilità di assopirsi; 3 = alta probabilità di assopirsi). Il punteggio massimo è di 24, maggiore è il punteggio, maggiore è la probabilità di assopirsi (Rozzini et al. 2018).

1.2.3.4. BIOMARCATORI e INDAGINI STRUMENTALI

Di fondamentale importanza è la ricerca dei biomarcatori nel liquido cerebrospinale per la diagnosi precoce di Alzheimer, ma anche per i soggetti affetti da MCI con rischio elevato di evoluzione in Alzheimer. I principali biomarcatori sono: A β 1-42, che indica la presenza di accumulo di amiloide nel cervello; le proteine tau e p-tau che riflettono la neurodegenerazione e la formazione di grovigli neurofibrillari. Una riduzione significativa di A β 1-42 combinata con un aumento delle proteine tau e p-tau è indice affidabile di progressione in Alzheimer (Spallazzi et al. 2019). La β -amiloide (A β) deriva dalla proteina precursore dell'amiloide (Amyloid Precursor Protein, APP). L'APP è una proteina transmembrana codificata dal gene sul cromosoma 21 e tramite splicing alternativo possono essere sintetizzate diverse isoforme, tra cui l'APP695, costituita da 695 residui amminoacidici, principalmente espressa a livello cerebrale. β -secretasi e γ -secretasi sono due enzimi che, in maniera sequenziale, tagliano l'APP con formazione dei peptidi A β 1-42. Questi peptidi si accumulano generando la formazione delle placche amiloidi, con conseguente diminuzione nel liquido cerebrospinale. Le proteine tau sono associate ai microtubuli di cellula neuronali e non, codificate

dal gene MAPT sul cromosoma 17. Sono coinvolte nei processi di nucleazione, stabilizzazione e crescita dei microtubuli. Un aumento delle proteine tau nel liquido cerebrospinale è un indicatore non specifico di danno neuronale, mentre un aumento di tau iperfosforilata è un tratto distintivo della malattia di Alzheimer. (Lewczuk et al. 2015)

Inoltre, per una maggior accuratezza diagnostica, possono esser effettuate analisi di neuroimaging, come la risonanza magnetica (RM), la tomografia a emissione di positroni (PET) e la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT), le quali permettono la visualizzazione delle alterazioni funzionali e cerebrali. In particolare, nei soggetti affetti da aMCI si osserva dalla PET con fluorodesossiglucosio (FDG-PET) una diminuzione del flusso sanguigno cerebrale e del metabolismo del glucosio a livello giro cingolato posteriore e nel precuneo, con conseguente riduzione dell'attività sinaptica, e rappresenta un elevato valore predittivo di conversione in Alzheimer (Matsuda 2007). La FDG-PET permette di valutare il metabolismo del glucosio, andando a misurare la quantità di energia consumata dalle cellule a livello cerebrale. Una disfunzione metabolita deriva non solo dall'atrofia cerebrale, ma anche da una diminuzione e perdita delle funzioni sinaptiche neuronali (Mosconi 2005).

La PET amiloide (Amy-PET) è diventato uno strumento fondamentale per visualizzare in vivo il deposito di β -amiloide nel cervello. È importante però specificare che il deposito di β -amiloide è presente anche in altre tipologie di demenze o in soggetti sani anziani, la differenza si ha nella localizzazione del deposito. Un accumulo a livello del precuneo, della corteccia cingolata posteriore e striata è fortemente associato alla malattia di Alzheimer. Anche nei soggetti con MCI quindi è osservabile un deposito, ma non tutti i tipi di MCI con deposito progrediscono in Alzheimer (Spallazzi et al. 2019).

La risonanza magnetica, invece, viene utilizzata principalmente per osservare variazioni di volume, come l'atrofia soprattutto a livello dell'ippocampo, della corteccia entorinale, del giro cingolato posteriore e precuneo, e del giro temporale inferiore e medio. Si è inoltre osservato che l'atrofia risultava più marcata nei soggetti affetti da MCI progrediti in Alzheimer (Matsuda 2007).

1.2.4. PROGnosi e GESTIONE CLINICA

L'MCI è una condizione eterogenea, in cui il dominio cognitivo compromesso e l'evoluzione clinica sono probabilmente influenzati da fattori fisiologici, ambientali e genetici, rendendo imprevedibile l'andamento della malattia (Mosconi 2005). I soggetti affetti da MCI hanno probabilità del 10-20% di progressione verso Alzheimer (Lewczuk et al. 2015), la prognosi più frequente, o altre forme di demenza (Salemme et al. 2025), ma ci sono casi in cui il deterioramento cognitivo non si aggrava, anzi può rimanere stabile o addirittura migliorare (Hessen 2025). In alcuni soggetti è stata osservata una regressione alle condizioni cognitive iniziali, soprattutto in individui maschi di età più giovane, con MCI non amnesico a singolo dominio (Roberts e Knopman 2013). Per questo è fondamentale la

diagnosi precoce, poiché alcuni tipi di deterioramento sono causati da disturbi risolvibili, come un miglioramento della qualità del sonno o della depressione (Hessen 2025), con un aumento della qualità della vita sia per il paziente che per i caregiver (Pinto et al. 2019). Una diagnosi precoce accompagnata da un follow-up regolare e da una valutazione dei fattori di rischio consente il monitoraggio dell'evoluzione della condizione, così da ridurre il rischio o ritardare l'evoluzione in demenza (Salemme et al. 2025).

Non esistono farmaci in grado di migliorare o ritardare la progressione della demenza, ma un intervento psicologico e un'attenzione maggiore al proprio stile di vita potrebbero influire positivamente (Cooper et al. 2015). Ad esempio, intervenire sui disturbi dell'umore, del sonno e dei disturbi respiratori potrebbe ritardare la progressione della patologia. Un cambiamento nello stile di vita potrebbe migliorare la compromissione cognitiva, ad esempio riducendo l'assunzione di alcol e di fumo, aumentando l'aderenza alla dieta mediterranea ed eseguendo attività fisica aerobica (Salari et al. 2025).

1.3. DIETA MEDITERRANEA

La dieta mediterranea rappresenta uno degli stili di vita più studiati per la prevenzione di patologie cronico-degenerative (Menotti e Puddu 2025), come diabete mellito di tipo 2, patologie cardiovascolari e neurodegenerative, alcuni tipi di tumore e depressione (Martini 2019). Un'elevata aderenza alla dieta mediterranea è associata a un minore Body Mass Index (BMI), una percentuale di massa grassa inferiore e una riduzione dei processi infiammatori (Vetrani et al. 2025). Infatti, nei soggetti con maggiore aderenza alla dieta mediterranea si osservano valori significativamente più favorevoli dei principali parametri metabolici, tra cui concentrazioni di emoglobina glicata, trigliceridi e colesterolo HDL più bassi e una resistenza insulinica (IR) inferiore, valutata tramite l'indice Homeostasis Model Assessment of IR (HOMA-IR) (Buscemi et al. 2013). La resistenza insulinica è una condizione molto diffusa che rappresenta una delle condizioni che precedono il diabete mellito di tipo 2, assieme a concentrazioni molto basse di insulina nel sangue a digiuno. Per il monitoraggio dell'IR si utilizza uno strumento di screening definito HOMA-IR, un indice calcolato tramite la formula:

$$HOMA - IR = \frac{GLICEMIA \left(\frac{mg}{dL}\right) \times INSULINEMIA \text{ BASALE} \left(\frac{U}{mL}\right)}{405}$$

Valori elevati di HOMA-IR sono correlati a una maggior resistenza insulinica, di conseguenza una minor sensibilità all'azione dell'insulina (Horáková et al. 2019).

Tali evidenze confermano che questo modello alimentare esercita un effetto positivo sul profilo metabolico complessivo, contribuendo alla riduzione del rischio di sviluppare patologie croniche (Buscemi et al. 2013).

Nel 2010 la dieta mediterranea è stata nominata patrimonio culturale immateriale dell'umanità dall'Organizzazione delle Nazioni Unite per l'educazione, la scienza e la cultura (Hu et al. 2025).

Fu scoperta dal professor Ancel Keys negli anni 50, che si recò sulle coste mediterranee dell'Italia, della Grecia e della ex Jugoslavia, per poter studiare le abitudini alimentari di queste popolazioni. Notò che la loro dieta consisteva in un'assunzione piuttosto elevata e regolare di cereali, pane, frutta fresca e secca, verdura, legumi e olio d'oliva, con un ridotto consumo di latte e derivati, carne, pesce e zuccheri raffinati. Dopo aver condotto uno studio epidemiologico della durata di 15 anni su 16 gruppi di individui provenienti da sette Paesi diversi, si concluse che una dieta con un basso contenuto di acidi grassi saturi di origine animale è correlata a un minor rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari (Menotti e Puddu 2025). La dieta mediterranea non è importante solo per la prevenzione delle patologie croniche, ma offre benefici anche in altri ambiti. Ha un impatto ambientale inferiore rispetto ad altre diete con un consumo maggiore di alimenti di origine animale. Inoltre, influisce in maniera positiva sul microbioma intestinale, la popolazione microbica che colonizza il nostro intestino, grazie al corretto apporto di fibre alimentari che forniscono i substrati necessari per la fermentazione batterica, quali acidi grassi a corta catena come il butirrato, propionato e acetato; il giusto apporto di omega 3, acidi grassi polinsaturi essenziali, che riducono l'infiammazione intestinale; polifenoli, contenuti in olio EVO e frutta che fungono da prebiotici (Sofi et al. 2025).

La dieta mediterranea venne rappresentata tramite una piramide alimentare per la prima volta nel 1995 dal dottor Walter Willett, basandosi sulle abitudini alimentari studiate negli anni '60, nei paesi citati prima, caratterizzati da maggiore longevità e con il tasso di patologie croniche non ereditabili e obesità più basso. Fu concepita con l'obiettivo di unificare le possibili differenze tra i vari paesi del Mediterraneo. Ad esempio, negli anni '60 in Italia si osservavano differenze tra Nord e Sud. Al Nord si consumavano maggiormente carne e prodotti lattiero-caseari, mentre al Sud prevaleva l'olio d'oliva e un minore consumo di carne rossa (Hu et al. 2025).

L'attuale piramide alimentare proposta dalla Società Italiana di Nutrizione Umana (SINU) differisce da quella proposta da Willett nel '95: non viene più rappresentato solo un modello alimentare da seguire, ma un vero e proprio stile di vita, sano e sostenibile, con l'obiettivo di promuovere scelte alimentari più consapevoli, riducendo l'impatto ambientale legato alla produzione e al consumo di cibo. Le novità principali riguardano l'attenzione alla sostenibilità ambientale e alla riduzione degli sprechi, favorendo il consumo di prodotti non trasformati e di stagione; uno stile di vita equilibrato, che comprende una giusta idratazione, attività fisica, controllo del peso e convivialità; ridurre il consumo di zucchero, sale e, soprattutto, alcol, compreso il vino, come dichiarato dall'OMS. Con

moderazione, invece, consumare prodotti contenenti caffeina (caffè, tè, ginseng), soprattutto per anziani, donne in gravidanza e adolescenti (Sofi et al. 2025).

Alla base, con consumo giornaliero, non sono più presenti gli alimenti contenenti carboidrati complessi e, possibilmente, integrali, presenti nella sezione al di sopra, ma frutta fresca, verdura e olio d'oliva, in quanto rappresentano gli alimenti più frequenti e tipici della dieta mediterranea e sono associati a benefici maggiori per la salute. Nel livello intermedio sono presenti gli alimenti da consumare settimanalmente, con frequenza raccomandata di 3-4 volte a settimana per legumi, pesce e formaggi freschi; invece, per pollame, formaggi stagionati e uova si consiglia una frequenza minore. L'adozione di un modello alimentare in cui si prediligono alimenti che forniscono proteine di origine vegetale, come i legumi, piuttosto che alimenti di origine animale, non è solo vantaggiosa per la salute, dato che sono in grado di abbassare la concentrazione di colesterolo LDL nel sangue e la pressione arteriosa, ma favorisce anche la sostenibilità ambientale. Inoltre, la frequenza consigliata è di 3-4 volte a settimana, per poter variare in base alle altre fonti proteiche, ma un aumento della frequenza non comporterebbe effetti negativi, come può invece avvenire per le altre fonti. Importante è la qualità delle fonti proteiche, favorendo il consumo di prodotti freschi e di origine controllata, come ad esempio favorire il pesce azzurro e fresco, limitando il consumo di tonno e pesce spada, per ridurre il rischio di effetti neurotossici, dato l'elevata concentrazione di Mercurio. Carne rossa, insaccati, dolci, bevande zuccherate sono alla cima della piramide, con un consumo occasionale, dal momento che un elevato contenuto di acidi grassi saturi, sodio e nitriti e nitrati, presenti soprattutto in carne rossa e prodotti processati, è correlato ad un aumento del rischio di diversi tipi di cancro. Le patate, che nella precedente piramide erano alla base, sono state messe allo stesso livello di pollame, formaggi stagionati ecc., quindi a un consumo settimanale e non più giornaliero, perché molto spesso consumate fritte e come contorno, non come fonte principale di carboidrati complessi, associata al rischio di un aumento di peso. I dolci sono posti allo stesso livello della carne rossa, per la grande quantità di zucchero che possono contenere, soprattutto quelli di produzione industriale. Secondo le linee guida "*Guida per una Sana Alimentazione*", la quantità di zuccheri giornaliera non dovrebbe superare il 10% del fabbisogno calorico giornaliero, comprendendo sia quelli contenuti in frutta e verdura che quelli aggiunti. Una delle novità riguarda il consumo di vino, in precedenza consigliato con un consumo moderato per i suoi effetti benefici contro le malattie cardiache recenti studi è

emerso che il rischio di cancro sovrasta gli effetti positivi, quindi è consigliato solo occasionalmente (Sofi et al. 2025).

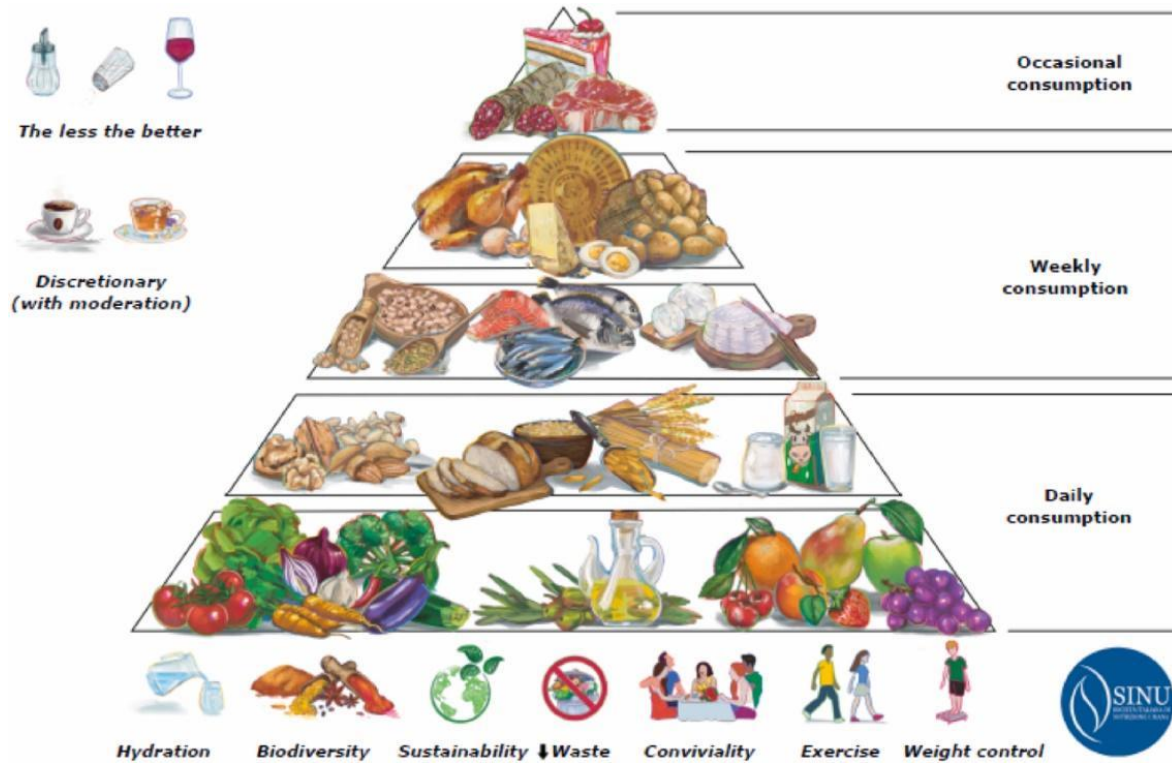


Figura 4. Attuale piramide alimentare della dieta mediterranea (SINU)

Uno strumento valido e rapido per valutare l'aderenza alla dieta mediterranea è il questionario a 14 punti Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS). Il MEDAS è suddiviso principalmente in 12 domande che indagano la frequenza di consumo degli alimenti e in 2 domande relative alle abitudini di consumo. Il questionario indaga le scelte alimentari giornaliere e settimanali, ad esempio: se viene utilizzato principale fonte di grasso per condire l'olio di oliva e la quantità; quante porzioni di frutta (comprese le spremute) e verdura (cruda e cotta) vengono consumati al giorno; se vengono consumati quotidianamente carne rossa o affettati (100 gr) e burro o panna o margarina (10 gr); il consumo di bevande zuccherate; quante volte, settimanalmente, avviene il consumo di legumi, pesce, frutta secca, prodotti dolci industriali, soffritto; se si predilige carne bianca o rossa. A ogni domanda viene assegnato un punto se le frequenze giornaliere o settimanali sono idonee alla dieta mediterranea. Maggiore è il punteggio, maggiore è l'aderenza alla dieta mediterranea (Bekar e Goktas 2023).

1.3.1. CLASSIFICAZIONE DEI PRINCIPALI NUTRIENTI ENERGETICI

Una buona aderenza alla dieta mediterranea non si basa solo sul corretto consumo, in termini di frequenza, degli alimenti indicati nella piramide alimentare, ma è necessario anche che ci sia il giusto

apporto ed equilibrio tra i macro- e micronutrienti. La dieta mediterranea è caratterizzata da un apporto energetico prevalentemente derivante dai carboidrati complessi (55-60% dell'energia totale), seguiti dai grassi (30-35%) e infine le proteine (15%). È fondamentale scegliere le fonti alimentari migliori, come ad esempio prediligere acidi grassi monoinsaturi (MUFA, 10-15%), rispetto agli acidi grassi saturi (SFA) che dovrebbero essere consumati in una percentuale inferiore al 10% dei grassi totali, e polinsaturi (PUFA) con un consumo dal 5 al 10%. Gli effetti benefici di una dieta mediterranea derivano da cambiamenti positivi a livello biochimico e metabolico, come la riduzione della glicemia e dei lipidi nel sangue; la protezione dallo stress ossidativo e dall'infiammazione; l'aumento della secrezione di ormoni e fattori di crescita (Vetrani et al. 2025).

Le macromolecole carboidrati, grassi e proteine, sono biomolecole fondamentali per le cellule e i tessuti, a livello funzionale e strutturale. Una volta introdotti, vengono trasformate in molecole più semplici e utilizzate per produrre e stoccare energia. I micronutrienti, quali vitamine e oligoelementi, sono essenziali per il nostro organismo, fungono da enzimi, e substrati biochimici e sono coinvolti nella sintesi di ormoni. Sono definiti “micro” in quanto le quantità che devono essere introdotte sono molto piccole, e un eccesso può causare alterazioni (Costa-Pinto e Gantner 2020).

1.3.1.1. CARBOIDRATI

I carboidrati, la principale fonte energetica, sono molecole organiche costituite da atomi di carbonio, idrogeno e ossigeno, con formula generale $C_nH_{2n}O_n$, dove 'n' è il numero di atomi. Vengono classificati in monosaccaridi, disaccaridi e polisaccaridi. I monosaccaridi sono definiti anche zuccheri semplici, con una catena carboniosa formata da 3 (triosi), 4 (tetrosi), 5 (pentosi) o 6 atomi di carbonio (esosi). Rappresentano la principale fonte di energia utilizzata da cellule e tessuti, come il glucosio, (6 atomi di carbonio), ma possono anche svolgere funzioni strutturali e regolatorie, come il ribosio (5 atomi di carbonio), lo zucchero monosaccaride che compone l'acido ribonucleico (RNA) o il mannosio (6 atomi di carbonio), coinvolto nella glicosilazione delle proteine. In base alla loro distribuzione spaziale, possono esserci forme isomeriche differenti e, negli organismi viventi, prevale la forma D. Un monosaccaride può legarsi a un altro, tramite la formazione di un legame glicosidico, formando un disaccaride, come il saccarosio (glucosio + fruttosio) o il lattosio (glucosio + galattosio). Quando più monosaccaridi si legano sempre tramite legame glicosidico, si formano i polisaccaridi, come l'amido e il glicogeno, composti da catene ramificate di glucosio. I carboidrati che introduciamo con la dieta sono prevalentemente polimeri di monosaccaridi, costituiti da glucosio, fruttosio e galattosio (Costa-Pinto e Gantner 2020).

1.3.1.2. PROTEINE

Le proteine sono macromolecole formate da lunghe catene di amminoacidi, ciascuno dei quali è un monomero composto da un carbonio centrale chirale, legato a un gruppo amminico ($-NH_2$), a un gruppo carbossilico ($-COOH$), a un gruppo R (che varia per ogni amminoacido) e a un atomo di

idrogeno. Gli amminoacidi che compongono le proteine umane sono 20, di cui 8 essenziali, che devono essere assunti necessariamente con la dieta. Gli amminoacidi si legano tra loro mediante legame peptidico, formando peptidi (fino a 50 amminoacidi) e polipeptidi (100 amminoacidi). Le proteine sono formate da 3 o 4 strutture: primaria, la sequenza lineare degli amminoacidi che compone la catena polipeptidica, sintetizzata dal ribosoma; secondaria, il ripiegamento della catena che può essere ad α -elica o foglietto- β , tramite la formazione di legami a idrogeno; terziaria, la forma tridimensionale data dalle interazioni tra i gruppi R degli amminoacidi, e determina la funzionalità della proteina; quaternaria, la disposizione spaziale delle subunità che possono formare una proteina. Le proteine, inoltre, possono legarsi a carboidrati, creando glicoproteine, o a grassi, definite lipoproteine (Stollar e Smith 2020).

1.3.1.3. LIPIDI

I lipidi sono macromolecole poco solubili in acqua, ma altamente solubili in solventi organici, e comprendono i trigliceridi, fosfolipidi, steroli e acidi grassi. I trigliceridi sono composti da 3 catene di acidi grassi esterificate con glicerolo. Vengono stoccati nel tessuto adiposo come fonte di riserva di energia, per esser poi trasformati in acidi grassi liberi, in caso di un calo energetico, tramite l'idrolisi del glicerolo (Costa-Pinto e Gantner 2020). Sono i lipidi più abbondanti introdotti con l'alimentazione (Jadhav e Annapure 2023). I fosfolipidi sono fondamentali, poiché costituiscono i principali componenti delle membrane cellulari, formando il doppio strato fosfolipidico. Gli steroli invece sono un sottogruppo degli steroidi, fondamentali per la stabilizzazione delle membrane cellulari e la sintesi di ormoni, come quelli sessuali maschili e femminili e i corticosteroidi. Gli acidi grassi sono catene carboniose lipofile con all'estremità un gruppo carbossilico idrofilo. La catena carboniosa è formata da un numero pari di atomi di carbonio (6-18) e può essere satura, senza doppi legami, o insatura, con uno o più doppi legami (monoinsatura e poliinsatura) (Costa-Pinto e Gantner 2020). Gli acidi grassi introdotti con l'alimentazione possono essere a catena: corta (<6 atomi di carbonio), media (6-12) o lunga (12-18) (Schönfeld e Wojtczak 2016).

Fondamentali sono gli acidi grassi essenziali da introdurre con l'alimentazione, come quelli polinsaturi (PUFA), contenuti in pesce e oli di pesce e in alcuni vegetali, come i semi di lino. Sono principalmente suddivisi in due categorie: omega-3 (ω -3) e omega-6 (ω -6). Differiscono per la posizione del doppio legame: negli omega-3 il doppio legame carbonio-carbonio è posizionato nel terzo carbonio a partire dall'estremità metilica, come l'acido α -linolenico, mentre negli omega-6 è posizionato nel sesto carbonio, come l'acido linoleico (Kaur et al. 2014).

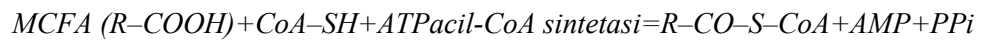
Oltre all'importanza degli acidi grassi essenziali, negli ultimi anni sta crescendo l'interesse per gli acidi grassi a catena media (MCFA) e i loro trigliceridi (MCT). Questi vengono metabolizzati più rapidamente rispetto ai grassi a catena lunga, assorbiti direttamente nel circolo portale e ossidati rapidamente nel fegato, fornendo energia a rapido utilizzo (Cao et al. 2025).

1.4. MCT

I medium-chain triglycerides (MCT), trigliceridi a media catena, sono trigliceridi formati da tre molecole di acidi grassi saturi, con un numero di atomi di carbonio compreso tra 6 e 12, legati tramite legami esterici a una molecola di glicerolo (Marten et al. 2006). Gli acidi grassi a media catena possono essere: acido capronico, formato da 6 atomi di carbonio, raramente utilizzato come integratore a causa delle sue proprietà organolettiche che lo rendono poco tollerabile; acido caprilico, otto atomi di carbonio; acido caprinico, 10 atomi di carbonio; acido laurico, con 12 atomi di carbonio (Lin et al. 2021). Le principali fonti di MCT sono oli vegetali, come l'olio di cocco e di palma, con un contenuto di ~50-60% di MCFA (principalmente acido laurico) (Cao et al. 2025), mentre quantità minori si possono trovare nel latte bovino (con un contenuto di C6-C10 del 4-12% e di C12 del 2-5%) e umano (Marten et al. 2006; Schönfeld e Wojtczak 2016).

A differenza dei trigliceridi a lunga catena (LCT), gli MCT hanno dimensioni e peso molecolare ridotti, dati dal numero contenuto di atomi di carbonio (Papamandjaris et al. 1998), un punto di fusione più basso, sono liquidi a temperatura ambiente e forniscono 8,4 kcal/g (contro i 9,2 kcal/g degli LCT) (Marten et al. 2006). Questo permette di migliorare la resistenza insulinica e diminuire la percentuale di massa grassa (Schönfeld e Wojtczak 2016). Queste proprietà influenzano i meccanismi di assorbimento, di metabolismo e di trasporto. Infatti, una volta raggiunto il lume intestinale, vengono idrolizzati più rapidamente rispetto ai LCT, grazie all'azione della lipasi pancreatico che li trasforma in acidi grassi liberi a media catena (MCFA) e glicerolo. Una caratteristica degli MCFA è che non necessitano di particolari trasportatori, proteine di legame o traslocasi per attraversare le membrane cellulari o mitocondriali (Schönfeld e Wojtczak 2016). Passano con facilità negli enterociti nella loro forma non esterificata, raggiungono rapidamente il torrente circolatorio e, tramite la vena porta, defluiscono verso il fegato, dove verranno utilizzati come fonte di energia immediata (Papamandjaris et al. 1998, Jadhav e Annapure 2023). Possono viaggiare nel sangue liberi o legati all'albumina plasmatica; maggiore è il numero di atomi di carbonio che compongono la catena, maggiore è la forza di legame con l'albumina. (Schönfeld e Wojtczak 2016). L'assorbimento e il trasporto risultano più efficienti rispetto agli acidi grassi a lunga catena (LCFA), dato che questi ultimi vengono esterificati nuovamente a trigliceridi, incorporati nei chilocromi, ed entrano nel sistema linfatico, raggiungendo il fegato solo in un secondo momento, come residui di chilocromi (Marten et al. 2006). Una volta raggiunto il fegato, gli MCFA vengono esterificati, per poter essere immagazzinati come trigliceridi, in misura ridotta rispetto agli LCFA (Papamandjaris et al. 1998), poiché il loro destino principale è di entrare nel mitocondrio, attraversare la membrana mitocondriale senza trasportatori specifici, dato che non necessitano del sistema carnitina come per gli LCFA, ed essere ossidati durante il processo di β -ossidazione (Marten et al. 2006). Il tasso di ossidazione è influenzato dalla lunghezza della catena, maggiore è il numero dei carboni, minore è il tasso di ossidazione degli acidi grassi (Papamandjaris et al. 1998). Solo gli acidi

grassi con un numero di carboni che compongono la catena inferiore a 8 riescono a entrare liberamente nel mitocondrio, quelli con un numero >10 necessita del trasportatore carnitina palmitoil transferasi I (Lin et al. 2021). La fase che precede la β -ossidazione è rappresentata dall'attivazione del MCFA in acil-CoA a media catena mitocondriale, ovvero l'acido grasso a legato al Coenzima A tramite legame tioestere, grazie all'azione dell'enzima acil-CoA sintetasi, con consumo di ATP (Vessey et al. 1999).



La beta ossidazione è un ciclo composto da 4 fasi, in cui si ha la rimozione di due atomi di carbonio terminali, con sintesi dell'acetil-CoA, che può entrare nel ciclo di Krebs ed essere completamente ossidato a CO_2 , o entrare nel processo di chetogenesi. L'acil-CoA rimanente entrerà a far parte di un nuovo ciclo di β -ossidazione (Houten e Wanders 2010). Come detto in precedenza, dato che il tasso di ossidazione degli MCFA è maggiore, si crea una condizione di eccesso di acetil-CoA, rispetto alla disponibilità di ossalacetato, il quale verrà utilizzato per la produzione di corpi chetonici durante il processo di chetogenesi. Inoltre, gli MCFA, assieme agli SCFA, sono in grado di regolare il metabolismo di carboidrati e lipidi a livello epatico: stimolano la lipogenesi e gluconeogenesi mentre inibiscono la glicolisi, favorendo lo stoccaggio di glucosio (Schönfeld e Wojtczak 2016). È stato osservato che gli MCFA stimolano la lipogenesi mediante l'attivazione dell'enzima acetil-CoA carbossilasi, attivazione che diminuisce con l'aumentare della catena dell'acido grasso (quindi con LCFA la stimolazione diminuisce). Si ha così la produzione di malonil-CoA, il principale substrato per la sintesi degli acidi grassi che inoltre inibisce la navetta carnitina, impedendo l'ingresso di acidi grassi a lunga catena nei mitocondri e bloccare la loro ossidazione (Schönfeld e Wojtczak 2016).

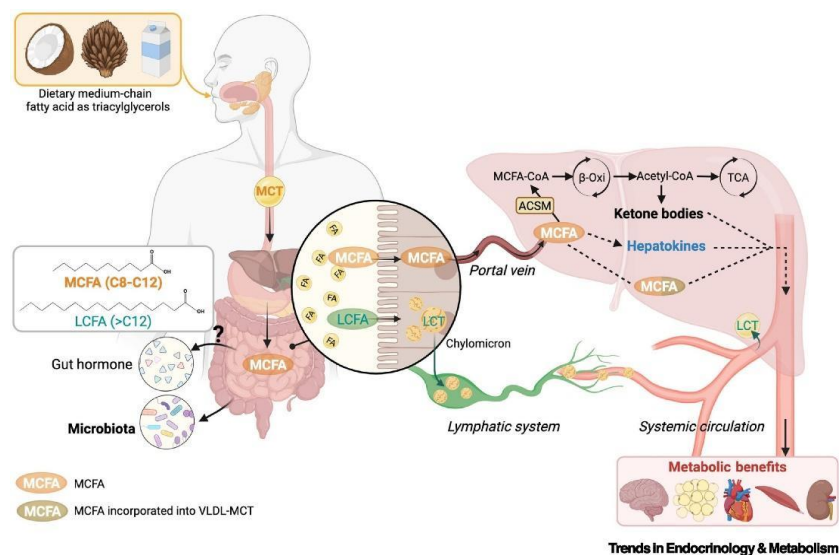


Figura 5. Assorbimento, trasporto e meccanismo d'azione degli MCFA (Cao et al. 2025)

1.4.1. CHETOGENESI

La chetogenesi è il processo mediante cui vengono sintetizzati i corpi chetonici principalmente a livello mitocondriale degli epatociti, come il β -idrossibutirrato, acetoacetato e acetone, utilizzati come fonte di energia alternativa al glucosio da diversi organi, tra cui cuore, muscoli e cervello, con possibili effetti positivi sull'invecchiamento fisiologico (Grabacka et al. 2016, Lin et al. 2021, Veech et al. 2017).

La sintesi dei corpi chetonici avviene principalmente in seguito a un digiuno prolungato, a una dieta con apporto ridotto di carboidrati o dopo un'attività fisica intensa (Lin et al. 2021). La fase di condensazione di due molecole di acetil-CoA con sintesi di acetoacetil-CoA rappresenta il primo step della chetogenesi, reazione catalizzata dall'acetoacetil-CoA tiolasi. In seguito, una terza molecola di acetil-CoA viene legata all'acetoacetil-CoA, grazie all'azione dell'enzima HMG-CoA sintetasi mitocondriale, con la formazione di 3-idrossi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) (Grabacka et al. 2016). L'HMG-CoA può essere utilizzato nel citosol per la sintesi di colesterolo oppure viene scisso in acetoacetato e acetil-CoA dall'HMG-CoA liasi, per la sintesi di corpi chetonici. La maggior parte dell'acetoacetato viene ridotto a β -idrossibutirrato dalla β -idrossibutirrato deidrogenasi NAD⁺/NADH-dipendente, un enzima la cui attività è regolata dal rapporto NADH/NAD⁺. Il NADH agisce come donatore di elettroni per la catena di trasporto degli elettroni, ma ad elevate concentrazione a livello mitocondriale, è in grado di bloccare l'ingresso di acetil-CoA nel ciclo degli acidi tricarbossilici (TCA), indirizzando il metabolismo verso la via chetogenica. Il restante acetoacetato si degrada facilmente trasformandosi in acetone (Pali et al. 2025). I corpi chetonici vengono trasportati nelle cellule dei tessuti periferici grazie ai trasportatori dei monocarbossilati 1-2 (MCT1; MCT2), dove nei mitocondri di numerose cellule, eccetto per epatociti e cellule neoplastiche, avverrà il processo di chetolisi (Grabacka et al. 2016). Con la chetolisi avviene la sintesi di acetil-CoA, che entrerà nel TCA, con produzione di ATP (Mattson et al. 2018). È stato osservato che il processo di chetogenesi non è limitato alle cellule epatiche, ma può avvenire anche, in misura inferiore, negli astrociti, cellule di sostegno dei neuroni (Jensen et al. 2020). È stato dimostrato infatti che gli integratori contenuti MCFA possono indurre la chetosi, con produzione in particolare del β -idrossibutirrato a livello epatico (Lin et al. 2021) e, in misura ridotta, a livello cerebrale, anche in assenza di un digiuno prolungato o di dieta chetogenica, rappresentando un'alternativa più sostenibile e sicura per il soggetto anziano, riducendo il rischio di carenze di vitamine e di sali minerali, di iperlipidemia e di problemi gastrointestinali, tipici della dieta chetogenica (Jensen et al. 2020).

Il cervello è un organo ad elevato dispendio energetico, rappresenta il 20% del consumo energetico totale a riposo. In condizioni fisiologiche, la principale fonte di energia proviene dall'ossidazione del glucosio. In patologie neurodegenerative, come il MCI o la malattia di Alzheimer, il metabolismo glucidico è alterato. La capacità di sintetizzare e utilizzare come fonte di energia i corpi chetonici, invece, rimane inalterata (Jensen et al. 2020).

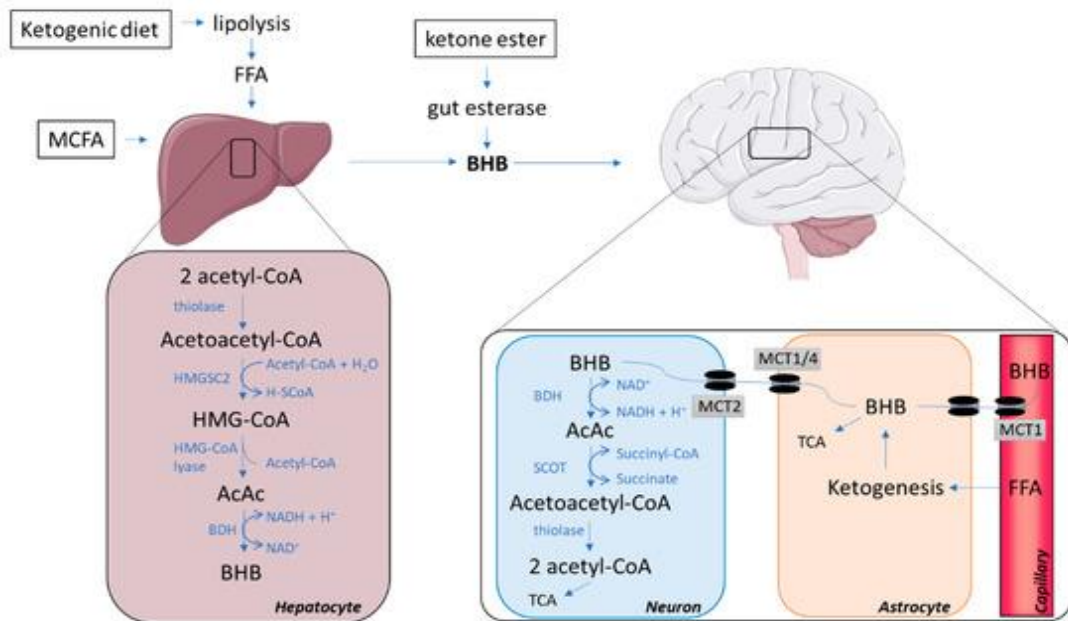


Figura 6. Sintesi e catabolismo dei corpi chetonici (Jensen et al. 2020)

La particolarità degli MCFA, come per gli SCFA (short chain fatty acid), è oltrepassare la barriera ematoencefalica in modo passivo (Schönfeld e Wojtczak 2016), essere assorbiti dagli astrociti, dove subiscono β -ossidazione e chetogenesi, con sintesi dei corpi chetonici, utilizzati come fonte di energia alternativa al glucosio, mediante il processo di chetolisi. Il MCFA con maggior effetto chetogenico è l'acido caprilico (C8), seguito poi dall'acido caprico (C10) e dall'acido laurico (C12). L'effetto chetogenico degli MCT è inversamente proporzionale all'apporto di carboidrati introdotti con un pasto: maggiore è la quantità di glucosio, minore è l'effetto chetogenico. Consumare un pasto con un ridotto contenuto di carboidrati potrebbe quindi aumentare l'effetto chetogenico dato dal consumo di MCT (Lin et al. 2021).

1.4.2. β -IDROSSIBUTTIRATO

Il β -idrossibutirrato (β -HB) è il principale corpo chetonico sintetizzato durante il processo di chetogenesi. I corpi chetonici sono idrosolubili e, grazie a questa caratteristica, possono superare la barriera ematoencefalica facilmente (Pali et al. 2025), grazie ai trasportatori dei monocarbossilati (Grabacka et al. 2016). In numerosi studi clinici è stato osservato che una dieta chetogenica o l'assunzione di integratori contenenti MCFA potrebbe essere utile non solo per la cura dell'epilessia

indiretta è rappresentata dall'aumento del rapporto NAD⁺/NADH (Jensen et al. 2020), che favorisce l'attivazione di sistemi di difesa cellulari (Pali et al. 2025). Il β -HB è in grado di modulare l'espressione genica di specifici geni, come il fattore neurotrofico derivato dal cervello (BDNF), nei neuroni dell'ippocampo e corticali, fondamentale per la neurogenesi, neuroprotezione, plasticità sinaptica e sinaptogenesi e stimolazione della biogenesi mitocondriale. Il β -HB funge da segnale metabolico quando i livelli di glucosio sono troppo bassi e c'è la necessità di utilizzare altre fonti di energia (Mattson et al. 2018).

2. OBIETTIVI DELLO STUDIO

Negli ultimi decenni, il miglioramento delle condizioni socio-economiche e i progressi in ambito medico-scientifico hanno contribuito ad un significativo aumento dell'aspettativa di vita. Tuttavia, la maggior longevità non è sempre correlata a un buon stato di salute. L'invecchiamento demografico rappresenta sempre più una sfida per la sanità pubblica, a causa dell'aumento dell'incidenza delle patologie cronico-degenerative. Tra queste, la demenza costituisce una delle principali condizioni più impattanti a livello globale, dal punto di vista clinico, sociale ed economico. È nata quindi la necessità di studiare le fasi precoci che precedono la demenza conclamata, al fine di individuare strategie di intervento tempestive con l'obiettivo di rallentare il decorso della malattia. Una diagnosi precoce di MCI può influenzare in maniera positiva la progressione in demenza.

Alla luce di queste considerazioni, il presente studio clinico ha lo scopo di valutare se un intervento nutrizionale basato sull'integrazione di trigliceridi a catena media (MCT), in associazione alla dieta mediterranea, possa contribuire a rallentare o migliorare il decadimento cognitivo nei soggetti con MCI, rispetto alla sola dieta mediterranea. L'ipotesi alla base è che l'integrazione con MCT favorisca una maggior produzione di corpi chetonici, utilizzati come principale fonte di energia alternativa al glucosio, esercitando un effetto protettivo sulle funzioni cognitive.

2.1. OBIETTIVO PRIMARIO

L'obiettivo primario dello studio è valutare se la supplementazione con trigliceridi a media catena (MCT) possa avere effetti benefici sulle funzionalità cognitive in pazienti affetti da MCI dopo 6 mesi di trattamento, tramite l'ausilio del Montreal Cognitive Assessment (MoCA), dell'Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised (ACE-R), della Clinical Dementia Rating Scale (CDR) e delle MATRICI ATTENTIVE.

2.2. OBIETTIVI SECONDARI

Gli obiettivi secondari sono la valutazione dei possibili effetti positivi degli MCT sulla qualità del sonno nei soggetti affetti da MCI, tramite la scala di Pittsburgh (PSQI) e di Epworth sulla sonnolenza; sulla qualità della vita tramite lo score Quality of Life in Alzheimer Disease (QoL AD).

3. MATERIALI E METODI

3.1. DISEGNO DELLO STUDIO

È uno studio prospettico interventistico di natura non farmacologica, con assegnazione casuale dei partecipanti in due gruppi (randomizzazione 1:1), uno di controllo e uno di trattamento. I partecipanti vengono arruolati dopo la diagnosi di MCI effettuata nelle strutture di struttura complessa (SC) Neurologia, SC Geriatria e SCDU Medicina Interna dell'Azienda Ospedaliera SS. Antonio e Biagio e Cesare Arrigo di Alessandria. Entrambi i gruppi ricevono indicazioni nutrizionali relative a un regime dietetico mediterraneo (allegato 1). La valutazione del livello di aderenza alla dieta mediterranea viene effettuata tramite l'utilizzo del questionario Mediterranean Diet Adherence Screener (MEDAS). Il gruppo di trattamento assume quotidianamente 30 gr di trigliceridi a media catena (MCT), fornita gratuitamente, sottoforma di: olio 100% MCT (con un contenuto di MCT pari a 91 g/100 g); barretta al gusto cioccolato (21.2 g/100 gr); salsa al gusto pomodoro (27.6 g/100 g). Vengono poi forniti schemi di assunzione (allegato 2), di facile consultazione con le varie combinazioni e richiesto di compilare un diario alimentare quotidianamente (allegato 3), al fine di garantire una corretta assunzione di MCT giornaliera. In caso di necessità di ulteriore condimento, viene indicato di utilizzare principalmente olio extravergine di oliva. Il gruppo di controllo seguirà la dieta mediterranea, dove la principale fonte di grassi è data dall'olio extravergine di oliva. L'unica differenza tra i due gruppi è nella composizione dei lipidi assunti quotidianamente.

3.1.1. INTERVENTO NUTRIZIONALE

Nel presente studio, ai pazienti arruolati nel gruppo di trattamento è prevista l'assunzione di alimenti a fini speciali (AFMS). Si tratta di prodotti destinati all'alimentazione totale o parziale di pazienti, compresi i lattanti, con specifiche esigenze nutrizionali che non possono essere soddisfatte con la normale dieta. Sono da utilizzare sotto controllo medico, come previsto dal Regolamento (UE) n. 609/2013 e dal Regolamento Delegato (UE) 2016/128.

I prodotti utilizzati nello studio appartengono alla linea Kanso dell'azienda Dr. Schär, a base di trigliceridi a media catena e comprendono: olio 100% MCT, snack dolce al gusto cacao (DeliMCT cacaobar) e salsa al pomodoro (DeliMCT tomato). La scelta di utilizzare AFMS è stata presa al fine di variare l'apporto di MCT e rendere più sostenibile l'aderenza al protocollo, quanto previsto dallo studio.

3.1.1.1. OLIO 100% MCT

L'Olio 100% MCT è un olio vegetale di palma e cocco in proporzione variabile, con un contenuto di MCT pari a 91 g/100 mL e un contenuto energetico di 819 kcal/100 mL (figura 8). È costituito esclusivamente da una miscela di trigliceridi a media catena, la cui catena carboniosa degli acidi grassi è di 8 o 10 atomi di carbonio (60% di C8 e 40% di C10). Insapore e inodore, è da utilizzare principalmente a crudo. La quantità giornaliera deve essere indicata da un medico o da un dietologo, in base al peso, all'età e alle condizioni cliniche del paziente, dato che dosaggi non idonei potrebbero provocare disturbi gastrointestinali. Non è adatto come unica fonte di lipidi, poiché è privo di acidi grassi essenziali e di vitamine liposolubili, fondamentali per il corretto mantenimento delle funzioni fisiologiche. È adatto ad adulti, bambini e lattanti. Non è consigliata l'assunzione invece per soggetti con sospetto di chetoacidosi o acidosi metabolica, cirrosi epatica scompensata o un deficit di acil-CoA deidrogenasi a catena media (MCAD).



Figura 8. Olio MCT e tabella nutrizionale

3.1.1.2. DELÌMCT CACAOBAR

DelìMCT cacao bar è una barretta al gusto di cioccolato con un contenuto di: MCT pari a 21 g/100 g; un contenuto energetico di 582 kcal/100 g; quantità di zuccheri semplici molto bassa, pari a 1 g/100 g, risultando compatibile con regimi dietetici a ridotto apporto di glucidi e per diabetici (figura 8). Gli ingredienti sono: burro di cacao 30%, trigliceridi a catena media 21,2% (da grasso di palma e cocco), fibra vegetale (inulina di cicoria, fibra solubile di mais), edulcoranti: eritritolo, sucralosio; cacao in polvere 6%, proteine del latte, pasta di "Nocciola Piemonte IGP", aroma naturale di vaniglia.

Il rapporto chetogenico è 4,8 a 1: si tratta di un parametro utilizzato per valutare l'effetto chetogenico dell'alimento. È dato dal rapporto tra la quantità di lipidi e la somma delle quantità di proteine e carboidrati, espressi in grammi. Maggiore è il rapporto, maggiore è la capacità di indurre uno stato di chetosi metabolica.

Presenta inoltre un contenuto di sale molto basso, pari a 0,04 g/100 g, il che la rende idonea anche a soggetti con ipertensione e patologie cardiovascolari. Adatto per la nutrizione di bambini con età superiore a 3 anni.



Dichiarazione nutrizionale	Per 100 g	Per porzione (25 g)
Energia	2396 kJ 582 kcal	599 kJ 146 kcal
Grassi	55,4 g	13,9 g
di cui acidi grassi saturi	41,1 g	10,3 g
di cui acidi grassi mono-insaturi	13,0 g	3,2 g
di cui acidi grassi poli-insaturi	1,3 g	0,3 g
di cui MCT	21,2 g	5,3 g
di cui LCT	34,2 g	8,6 g
Carboidrati	15,4 g	3,8 g
di cui zuccheri	1,0 g	0,3 g
di cui poliooli	11,0 g	2,8 g
di cui eritritolo*	11,0 g	2,8 g
Fibre	18,9 g	4,7 g
Proteine	7,1 g	1,8 g
Sale	0,04 g	0,01 g
di cui sodio	17 mg	4 mg

* L'eritritolo deve essere sottratto dalla quantità totale di carboidrati prima di calcolare il rapporto chetogenico.

Figura 9. MCT CACAO BAR e tabella nutrizionale

3.1.1.3. DELITOMATO

La delitomato è una crema al gusto di pomodoro consigliata per condire primi piatti o come crema spalmabile, adatta alla cottura. Gli ingredienti sono: acqua, olio vegetale 29% (trigliceridi a catena media da grasso di palma e di cocco), polpa di pomodoro 13%, fibre di patata, proteine di girasole, sale marino, estratto di paprica, foglie di basilico, regolatori di acidità: acido lattico, acido citrico; olio aromatizzato alle erbe (olio di girasole ad alto contenuto oleico, olio al mandarino rosso, olio al rosmarino, olio al timo), edulcorante: saccarina. Fornisce 303 kcal/100 g e ha un contenuto di lipidi pari a 28,7 g/100 g, di cui MCT 27,6 g/100 g. Come si osserva dalla figura, ha un contenuto di zuccheri semplici molto basso, pari a 0,8 g/100 g, e un contenuto discreto di fibre, pari a 4,5 g/100 g; tenendo conto che la porzione consigliata ai pazienti è di 65 g, apporta 2,9 g di fibre. Il rapporto chetogenico è di 3,2:1 (figura 10). È adatto per bambini con età superiore a 3 anni.



Figura 10. TOMATO MCT CREAM e tabella nutrizionale

3.1.2. VALUTAZIONE NEUROPSICOLOGICA

La valutazione neuropsicologica viene effettuata al T₀ e al T₆, eccetto il test Quality of Life, che viene eseguito anche al T₃, mediante una serie di test cognitivi: MoCA (allegato 4), ACE-R (allegato 5), CDR (allegato 6) e Visual Search (allegato 7). Per la valutazione della qualità del sonno notturno e diurno utilizza le scale di Pittsburgh (allegato 8) ed Epworth (allegato 9). Infine viene valutata la percezione della qualità della vita mediante il questionario Quality of Life (allegato 10).

3.1.3. DIMENSIONE DEL CAMPIONE

Lo studio prevede l'arruolamento di 120 partecipanti, suddivisi in 60 nel gruppo di trattamento e in 60 nel gruppo di controllo.

3.1.4. CRITERI DI INCLUSIONE

Nel disegno dello studio sono stati previsti i seguenti criteri di inclusione:

- Età compresa tra i 18 e 85 anni;
- Diagnosi di MCI entro 24 mesi dall'esordio dei sintomi;
- Assenza di malnutrizione verificata mediante il test di screening NRS-2002 e un apporto per via orale sufficiente adeguato a soddisfare il fabbisogno energetico individuale, stimato attraverso l'equazione di Harris-Benedict e corretto in base al livello di attività fisica e alla condizione clinica;
- Capacità di comprendere e di firmare il consenso informato.

3.1.5. CRITERI DI ESCLUSIONE

Sono stati inoltre introdotti i seguenti criteri di esclusione:

- Pazienti in nutrizione enterale totale o integrativa;
- Disfagia di grado severo;
- Pazienti con emoglobina glicata >8%;
- Pazienti in terapia insulinica;
- Pazienti con scarsa funzionalità beta-cellulare (ad esempio pancreasectomia; pancreatite acuta e cronica);
- Pazienti con insufficienza epatica: MELD score >9;
- Malnutrizione (diagnosi secondo il test di screening NRS 2002) e con apporti per os <60% del fabbisogno energetico (calcolato con la formula di Harris Benedict, corretta per fattore di attività e patologia)
- Patologie metaboliche e/o disordini enzimatici, dislipidemia con colesterolemia totale <300 mg/Dl e/o trigliceridemia >400 mg/dL;
- Malattia infiammatoria acuta o stati infettivi in atto o recenti (entro 30 giorni);
- Ipo e ipertiroidismo non adeguatamente compensati con il trattamento;
- Scompenso cardiaco, angina instabile, eventi cardiovascolari o cerebrovascolari acuti recenti (<6 mesi);
- Gravidanza o allattamento;
- Patologie neurologiche diversa dal MCI, patologie psichiatriche;
- Disturbo della nutrizione e dell'alimentazione;

- Abuso di alcool;
- Pazienti istituzionalizzati;
- Partecipazione a terapie sperimentali nei 2 mesi precedenti all'arruolamento;
- Allergia ad olio MCT, frutta secca a guscio.

3.2. PARAMETRI ANALIZZATI E PROGRAMMA DI MONITORAGGIO

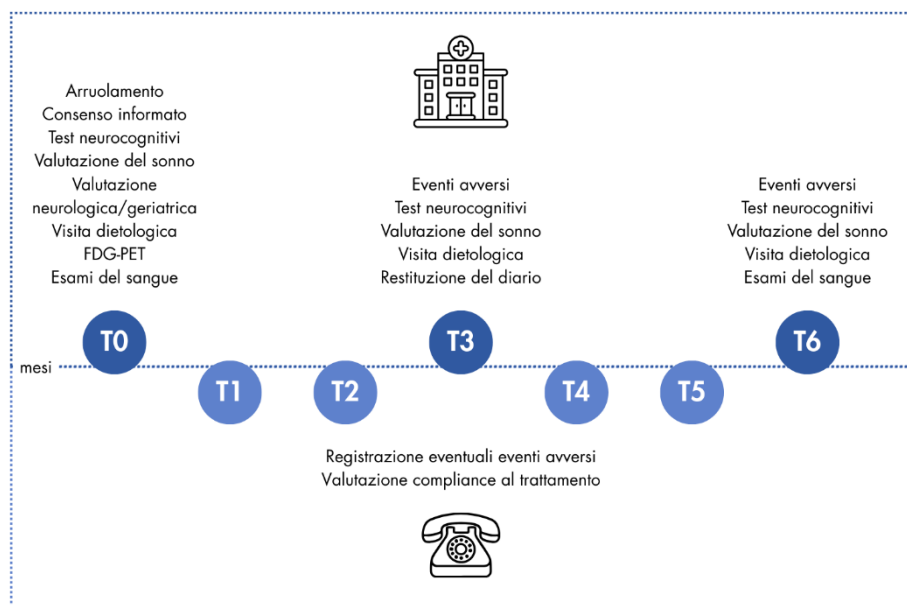


Figura 11. Timeline dello studio clinico.

3.2.1. TEMPO 0 – SCREENING

Tempo 0 = arruolamento

Al momento dell'arruolamento dei pazienti (tempo 0) sono stati raccolti diversi dati clinici, anamnestici e strumentali per la caratterizzazione del campione e la valutazione dello stato cognitivo e nutrizionale.

Di tutti i pazienti sono raccolti i seguenti dati:

- Data della visita e data di firma del consenso informato;
- Aderenza ai criteri di inclusione ed esclusione;
- Anagrafica (anno di nascita, sesso, occupazione e stato civile);
- Anamnesi patologica, terapia farmacologica, data di esordio dei sintomi e data di diagnosi;
- Visita neurologica o geriatrica;
- PET FDG;

- Visita neuropsicologica, in cui vengono effettuati i test MoCA, ACE-R, CDR, Visual Search, QoL, Scale di Pittsburgh ed Epworth;
- Visita dietologica in cui vengono analizzati i dati antropometrici (altezza, peso, BMI e circonferenza addome), test MEDAS (allegato 11) e NRS-2002 (allegato 12), consigli personali su come migliorare la propria alimentazione, con maggior focus su un approccio mediterraneo;
- Prelievo ematico (a digiuno) per la valutazione di: emocromo con formula leucocitaria, glicemia a digiuno, insulinemia basale, emoglobina glicata, creatinina, azotemia, trigliceridi, colesterolo totale e HDL, proteine totali, albumina, THS, FT3, FT4, acido urico, AST, ALT, GGT, β -idrossibutirrato (su plasma congelato).

3.2.2. TEMPO 3

Tempo 3 = 3 mesi

Dopo 3 mesi dall'arruolamento viene effettuata la visita neuropsicologica, durante la quale viene somministrato il test QoL e la visita dietologica con rilevazione dei dati antropometrici. Per i pazienti appartenenti al gruppo di trattamento viene inoltre effettuata la valutazione del diario clinico.

3.2.3. TEMPO 6

Tempo 6 = 6 mesi

Dopo 6 mesi dall'arruolamento viene effettuata una valutazione completa, analoga a quella svolta al tempo 0, che comprende:

- Visita neuropsicologica in cui si effettuano gli stessi test del tempo 0.
- Visita dietologica con rilevazione dei dati antropometrici e valutazione dei test MEDAS, NRS-2002 e del protocollo nel gruppo di trattamento.
- Prelievo ematico (a digiuno) per la valutazione di: emocromo con formula leucocitaria, glicemia a digiuno, insulinemia basale, emoglobina glicata, creatinina, azotemia, trigliceridi, colesterolo totale e HDL, proteine totali, albumina, THS, FT3, FT4, acido urico, AST, ALT, GGT, β -idrossibutirrato (su plasma congelato).

Per il primo, secondo, quarto e quinto mese (tempo 1, 2, 4 e 5) dall'inizio della partecipazione allo studio viene effettuato un follow-up telefonico per la registrazione di eventuali eventi avversi e per la conferma dell'adesione corretta al protocollo, sia alla dieta mediterranea sia a un corretto apporto di MCT.

3.2.4. QUANTIFICAZIONE β -IDROSSIBUTIRRATO PLASMATICO

La concentrazione plasmatica di β -HB dei pazienti è stata quantificata mediante un saggio enzimatico colorimetrico con il kit Abcam (#ab83390, Abcam Limited, Cambridge, UK), basato sull'azione

della β -HB deidrogenasi. I campioni sono stati analizzati su micropiastra misurando l'assorbanza a 450 nm con lo spettrofotometro. Ogni campione è stato analizzato in duplicato tecnico. Per ciascuno è stata calcolata la media delle assorbanze, sottraendo l'assorbanza del bianco per ottenere l'assorbanza netta. La concentrazione di β -HB è stata determinata tramite la curva di calibrazione ed è espressa in mmol/L.

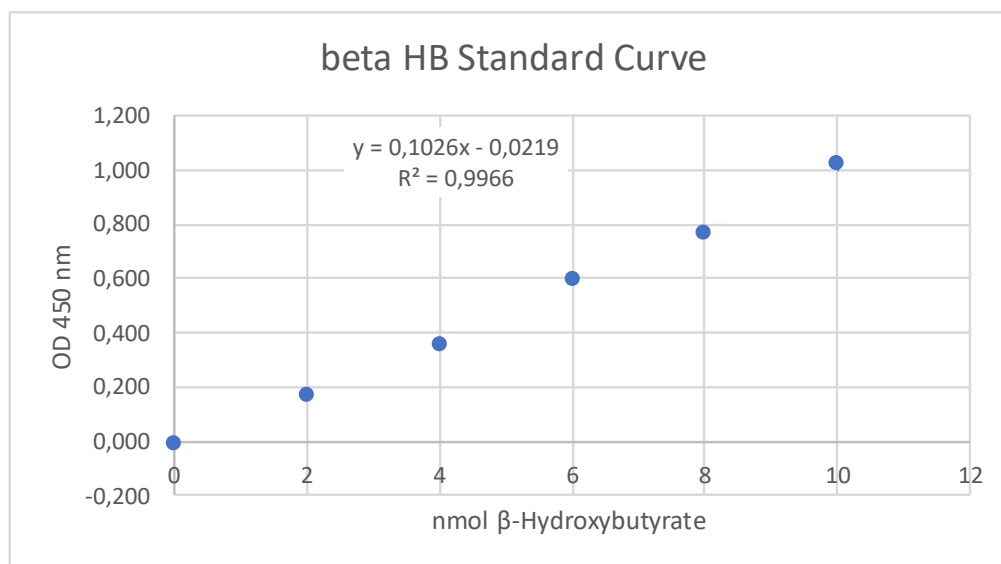


Figura 12. Curva di calibrazione per la quantificazione del β -HB espressa in nmol/well

3.3. ANALISI STATISTICHE

Tutti i dati sono stati analizzati secondo il principio dell'Intention-to-Treat (ITT), considerando i soggetti nel gruppo a cui sono stati originariamente assegnati al momento dell'arruolamento, indipendentemente dal livello di adesione al protocollo. Le variabili continue sono state riportate come media e deviazione standard, oppure come mediana e intervallo interquartile, qualora la distribuzione non fosse normale. Le differenze tra i gruppi nei tempi 0 e 6 sono state valutate con il t-test per dati normalmente distribuiti e con il test di Wilcoxon per dati non normalmente distribuiti. Un p-value $< 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. L'analisi è stata condotta con software RStudio (2025.09.1+40; R Core Team, 2025).

È stato calcolato il delta di ciascun paziente, ossia la variazione del punteggio di ogni test dal tempo 0 al tempo 6, e confrontati tra il gruppo di controllo e il gruppo di trattamento.

4. RISULTATI

Lo studio è in corso e, ad oggi, sono stati arruolati 50 pazienti, di cui 3 screening failure e 6 drop-out. Dei 47 pazienti arruolati, 22 sono stati assegnati al gruppo di trattamento e 25 al gruppo di controllo. Dei 27 pazienti che hanno terminato lo studio clinico, 12 appartengono al gruppo di trattamento e 15 al gruppo di controllo. Per le analisi statistiche sono stati considerati esclusivamente

i pazienti con un set completo di dati clinici e biochimici. Pertanto, 1 paziente del gruppo di controllo è stato escluso dalle analisi per il mancato rispetto del digiuno previsto per il prelievo ematico, come previsto dal protocollo, e 3 pazienti del gruppo di controllo per la disponibilità incompleta del set di dati necessario ai fini statistici.

4.1. CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

I pazienti hanno un'età compresa tra i 48 e 85 anni, con una media di $74,36 \pm 8,05$ anni, una percentuale di femmine pari a 57,45% (27) e 42,55% (20) di maschi. L'età scolare è compresa tra i 5 e 18 anni, con una media di $8,83 \pm 3,80$. Sono stati analizzati i dati antropometrici, quali peso e altezza, per il calcolo del BMI, compreso tra 17,3 e 39,9 kg/m², con una media di $26,16 \pm 4,85$ kg/m².

4.2. RISULTATI test MOCA

Il primo test preso in considerazione è il MoCA (figura 13). Un delta positivo è indice di un miglioramento del punteggio tra il tempo 0 e il tempo 6. La variazione del punteggio ha mostrato nel gruppo di controllo un peggioramento in 8 pazienti, stabilità in 2 e 3 miglioramenti. Nel gruppo di trattamento 7 pazienti hanno presentato un peggioramento, 5 un miglioramento e nessuno stabilità. La variazione media del punteggio è risultata di $-1,36 \pm 2,38$ nel gruppo di controllo e di $-0,67 \pm 3,98$ nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (t-test, p-value = 0,6133).

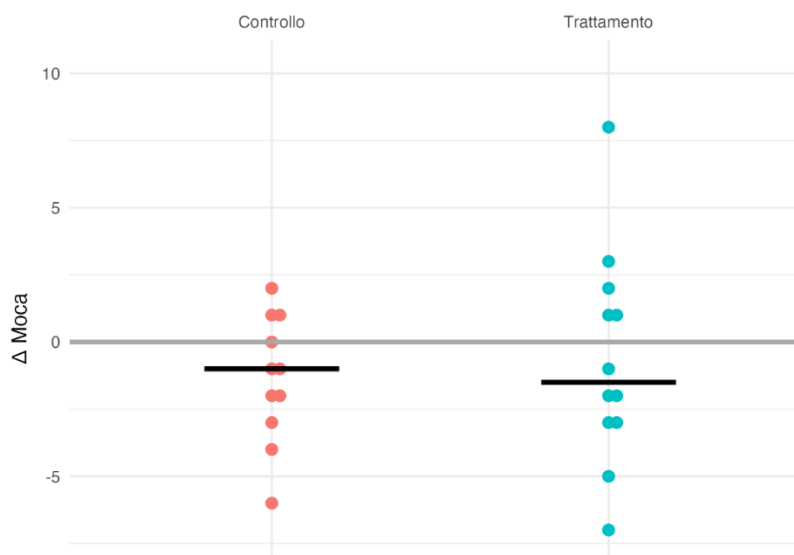


Figura 13. Test MoCA gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

Considerando l'item del MoCA definito "richiamo differito" (figura 14), in cui viene richiesto al paziente di ricordare 5 parole indicatogli in precedenza, nel gruppo di controllo non si osservano miglioramenti, ma un peggioramento in 4 pazienti e stabilità in 7. Nel gruppo di trattamento si evidenzia un peggioramento in 2, una stabilità in 5 e un miglioramento in 5 pazienti. La variazione

media del punteggio è risultata di -0,00 [1,50] nel gruppo di controllo, e di 0,00 [1,50] nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi è risultata statisticamente significativa (test di Wilcoxon, p-value = 0,02817).

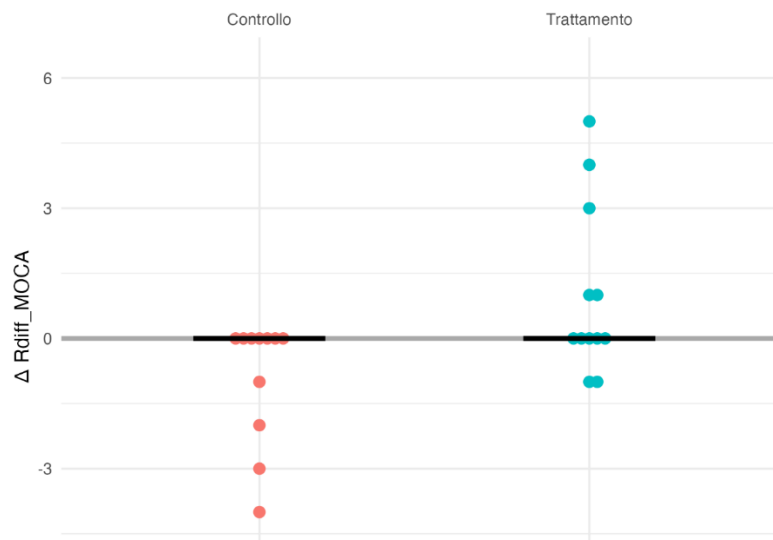


Figura 14. Test MoCA, item “riciamo differito” gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.3. RISULTATI test ACE-R

Anche per il test ACE-R se il delta è positivo è indice di miglioramento del punteggio dal tempo 0 al tempo 6 (figura 15). La variazione del punteggio ha mostrato nel gruppo di controllo un peggioramento in 6 pazienti, 5 miglioramenti e nessun caso di stabilità. Nel gruppo di trattamento 3 pazienti hanno presentato un peggioramento, 1 caso di stabilità e un miglioramento in 8 pazienti. La variazione media del punteggio è risultata di $-2,82 \pm 10,25$ nel gruppo di controllo e di $1,33 \pm 8,03$ nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (t-test, p-value = 0,2961).

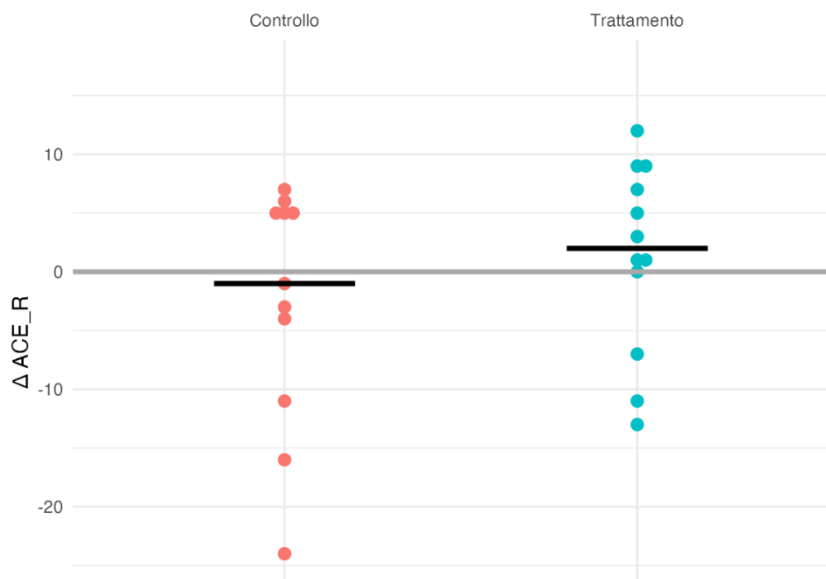


Figure 15. Test ACE-R gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

Prendendo in considerazione l'item dell'ACE-R definito "memoria richiamo" (figura 16), in cui viene chiesto al paziente di ricordare 3 parole precedentemente indicate, si osserva che nel gruppo di controllo si evidenzia un peggioramento in 4 pazienti, stabilità in 3 e 2 miglioramenti. Per il gruppo di trattamento si osserva un peggioramento in 3 pazienti, stabilità in 5 e un miglioramento in 4 pazienti. La variazione media del punteggio è risultata di $-0,82 \pm 1,60$ per il gruppo di controllo e di $0,00 \pm 0,95$ per il gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è statisticamente significativa (t-test, p-value= 0,1603).



Figura 16. Test ACE-R, item "memoria richiamo" gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.4. RISULTATI test CDR

A differenza dei due test precedenti, per la CDR un delta negativo indica un miglioramento clinico (figura 17). Dal T₀ al T₆ si osserva nel gruppo di controllo un peggioramento in 7 pazienti, stabilità in 3 e 1 miglioramento. Nel gruppo di trattamento 3 pazienti hanno presentato un peggioramento, 4 stabilità e 4 un miglioramento. La variazione media del punteggio è risultata di 1,00 [1,25] nel gruppo di controllo e di 0,00 [1,25] nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (test di Wilcoxon, p-value = 0,2726).

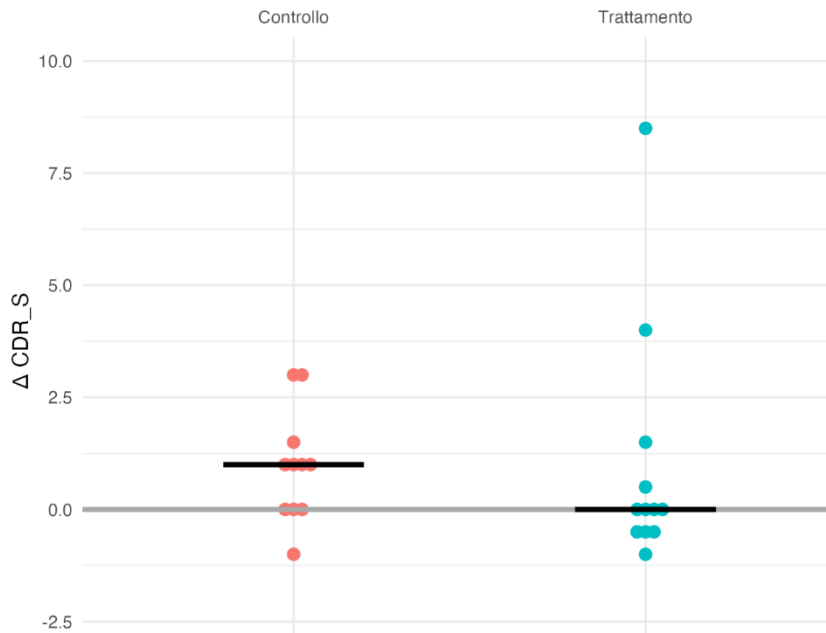


Figura 17. Test CDR gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

Il dominio della memoria della CDR è il dominio più importante, difatti ha un peso maggiore sul punteggio finale e viene valutato tramite un'intervista strutturata da parte del clinico (figura 18). Nel gruppo di controllo non si osservano miglioramenti, ma si osservano un peggioramento in 6 pazienti e stabilità in 5. Nel gruppo di trattamento si evidenzia un peggioramento in 3, stabilità in 5 e un miglioramento in 2 pazienti. La variazione media del punteggio è risultata di 0,50 [0,50] nel gruppo di controllo e di 0,00 [0,62] nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi è risultata statisticamente significativa (test di Wilcoxon, p-value = 0,06864).

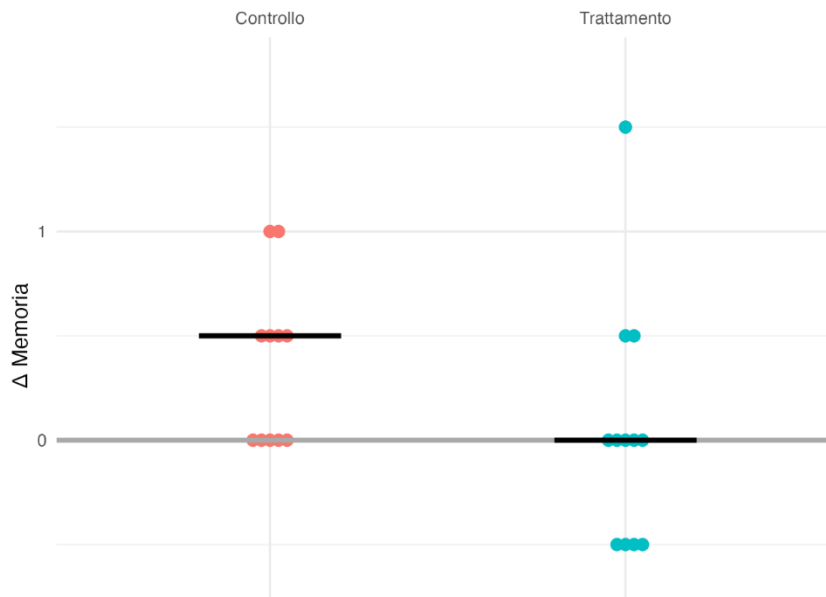


Figura 18. Test CDR, item “memoria” gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.5. RISULTATI test VISUAL SEARCH

Come per il MoCA e l’ACE-R, il delta positivo è indice di miglioramento del punteggio dal tempo 0 al tempo 6 (figura 19). La variazione del punteggio ha mostrato nel gruppo di controllo un peggioramento in 3 pazienti, stabilità in 5 e miglioramento in 3 pazienti. Nel gruppo di trattamento 6 pazienti hanno presentato peggioramento, 4 stabilità e 2 miglioramenti in 2. La variazione media del punteggio è risultata di 0,00 [2,00] nel gruppo di controllo e di -0,50 [1,00] nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (test di Wilcoxon, p-value = 0.7983).

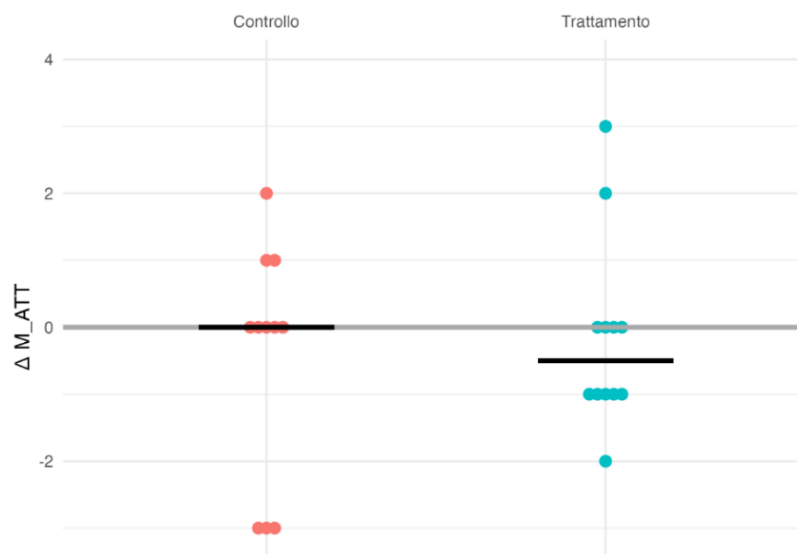


Figura 19. Test Visual Search gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.6. RISULTATI test QUALITY OF LIFE

Anche per il QoL, un delta positivo è indice di un miglioramento clinico (figura 20). La variazione del punteggio ha mostrato nel gruppo di controllo un peggioramento in 7 pazienti, stabilità in 2 e un miglioramento in 2. Nel gruppo di trattamento 5 pazienti hanno presentato un peggioramento, 7 pazienti un miglioramento e nessun caso di stabilità. La variazione media del punteggio è risultata di $-1,55 \pm 3,98$ nel gruppo di controllo e di $1,25 \pm 6,94$ nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (t-test, p-value = 0,2473).

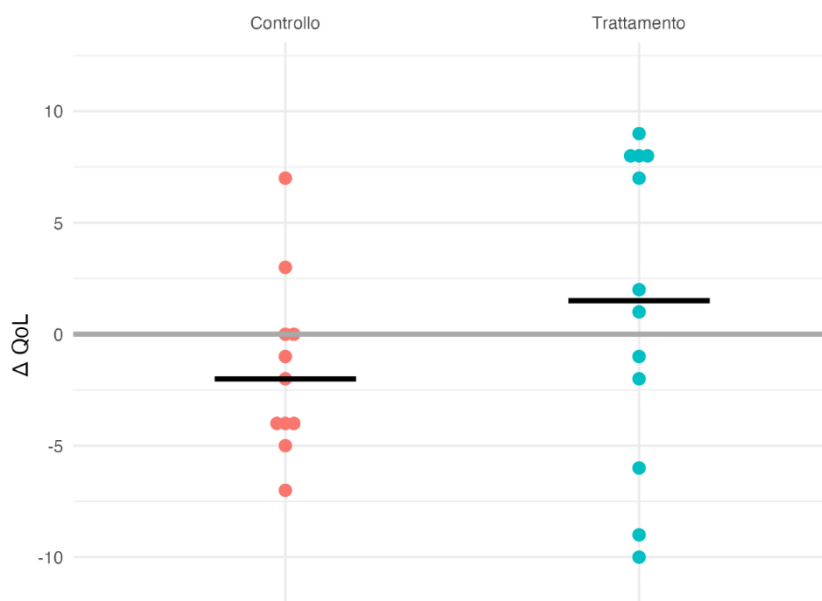


Figura 20. Test QoL gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.7. RISULTATI SCALA DI PITTSBURGH

Per la scala di Pittsburgh un delta negativo è indice di miglioramento clinico (figura 21). La variazione del punteggio ha evidenziato nel gruppo di controllo un peggioramento in 4 pazienti, una stabilità in 2 e miglioramento in 5 pazienti. Nel gruppo di trattamento, 5 pazienti hanno presentato un peggioramento, 3 una stabilità e 4 un miglioramento. La variazione media del punteggio è risultata di $0,00 \pm 4,22$ nel gruppo di controllo e di $2,25 \pm 7,17$ nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (t-test, p-value = 0,3668).

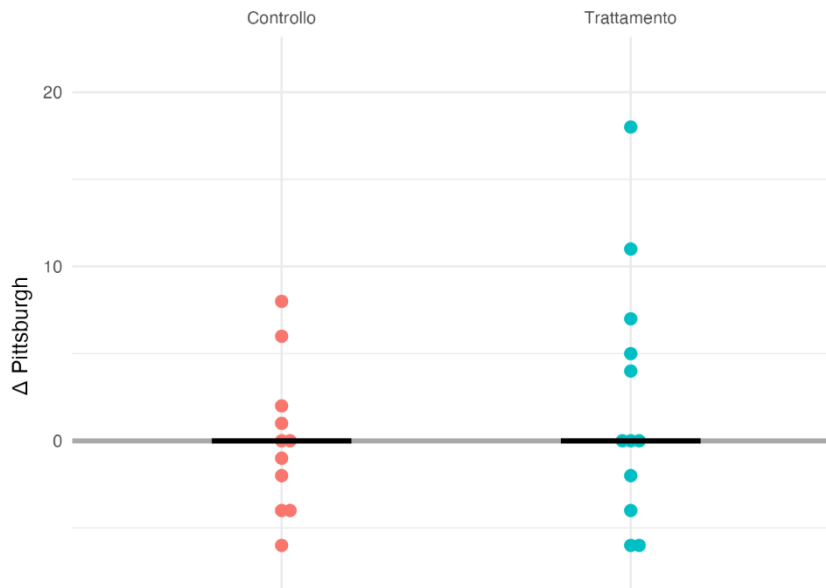


Figura 21. Scala di Pittsburgh gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.8. RISULTATI SCALA DI EPWORTH

Come per la scala di Pittsburgh, anche per la scala di Epworth un delta negativo è indice di miglioramento clinico (figura 22). La variazione del punteggio ha evidenziato nel gruppo di controllo un peggioramento in 2 pazienti, una stabilità in 3 e miglioramento in 6 pazienti. Nel gruppo di trattamento, 5 pazienti hanno presentato un peggioramento, 2 una stabilità e 5 un miglioramento. La variazione media del punteggio è risultata di -1,00 [2,50] nel gruppo di controllo e di 0,00 [8,25] nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (test di Wilcoxon, p-value = 0,5349).

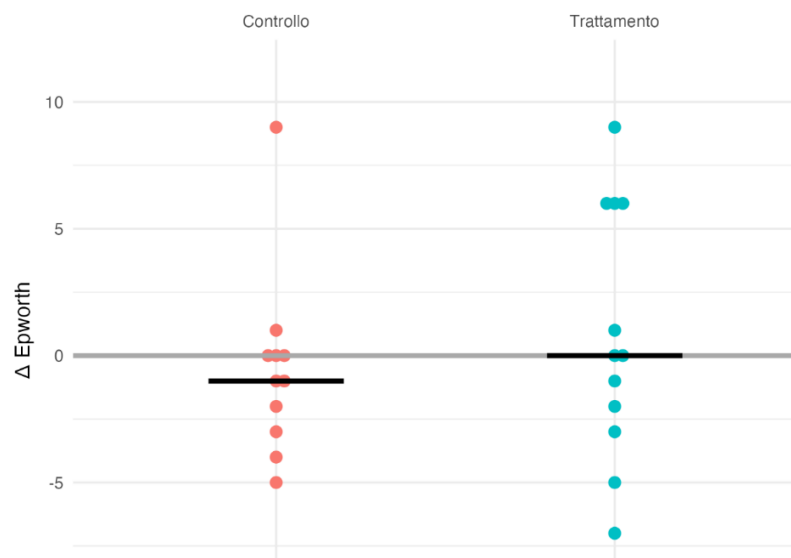


Figura 22. Scala di Epworth gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.9. RISULTATI test MEDAS

Per il MEDAS, il delta è positivo indica un miglioramento clinico dal T₀ al T₆ (figura 23). La variazione del punteggio ha evidenziato nel gruppo di controllo un peggioramento in 2 pazienti, una stabilità in 5 e un miglioramento in 4 pazienti. Nel gruppo di trattamento, 4 pazienti hanno presentato un peggioramento, 3 una stabilità e 5 un miglioramento. La variazione media del punteggio è risultata di 0,00 [2,00] nel gruppo di controllo e di 0,00 [2,00] nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (test di Wilcoxon, p-value = 0,611).

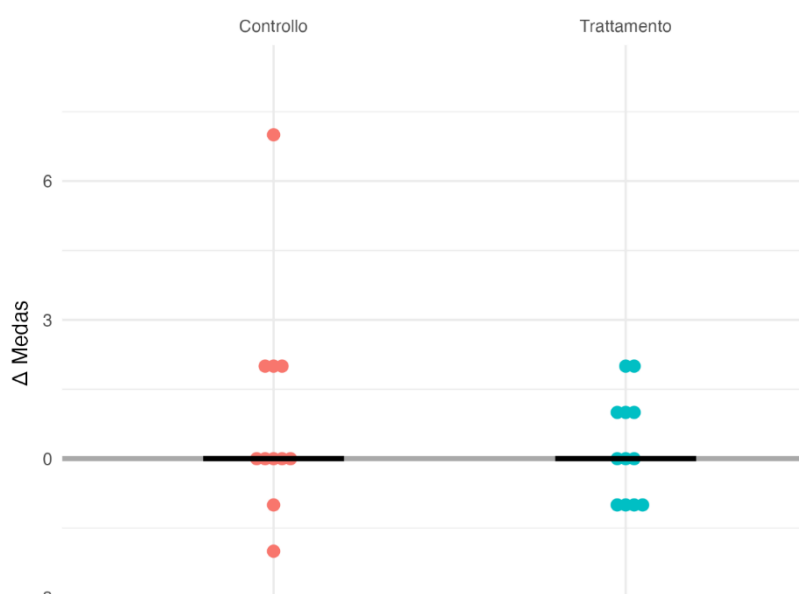


Figura 23. Test MEDAS gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.10. RISULTATI BMI

Un delta negativo del BMI è indice di miglioramento clinico dal T₀ al T₆ (figura 24). La variazione del punteggio ha evidenziato nel gruppo di controllo un peggioramento in 3 pazienti, un miglioramento in 8 e nessun caso di stabilità. Nel gruppo di trattamento 4 pazienti hanno presentato un peggioramento, 1 caso di stabilità e 7 pazienti un miglioramento. La variazione media del punteggio è risultata di $-0,45 \pm 1,13$ nel gruppo di controllo e di $-0,32 \pm 0,58$ nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (t-test, p-value = 0,7549).

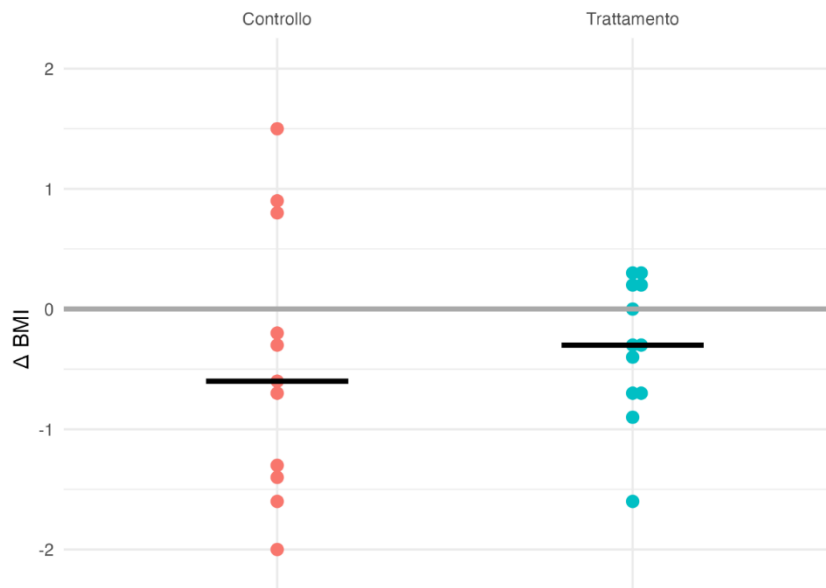


Figura 24. BMI gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.11. RISULTATI HOMA-IR

Come per il BMI, anche per l'HOMA-IR un delta negativo è indice di miglioramento clinico dal T₀ al T₆ (figura 25). La variazione del punteggio ha mostrato, nel gruppo di controllo, un peggioramento in 3 pazienti, 2 di stabilità e un miglioramento in 6. Nel gruppo di trattamento, 5 pazienti hanno presentato un peggioramento, 1 caso di stabilità e 6 pazienti miglioramento. La variazione media del punteggio è risultata di -0,20 [1,50] nel gruppo di controllo e di -0,10 [0,95] nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (test di Wilcoxon, p-value = 0,558).

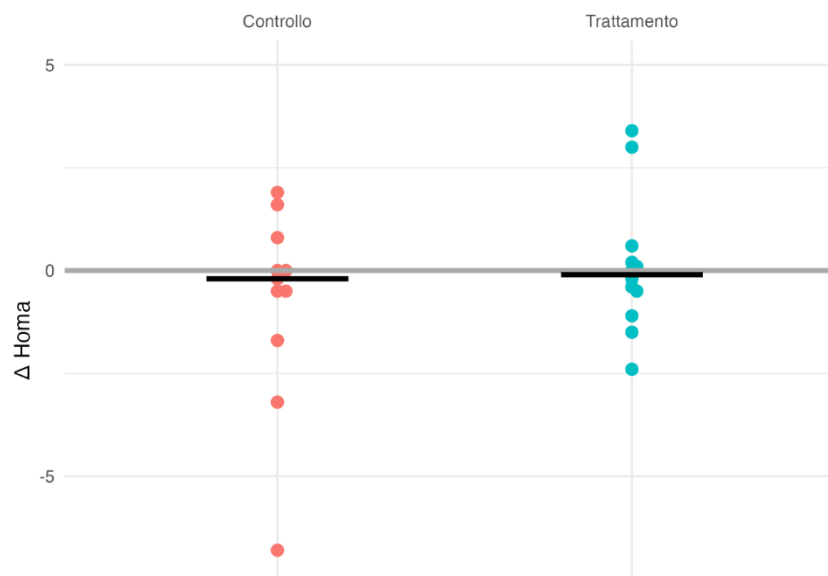


Figura 25. HOMA-IR gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.12. RISULTATI EMOGLOBINA GLICATA

Come in precedenza, anche nel caso dell'emoglobina glicata (HbA1c) un delta negativo è indice di miglioramento clinico dal T₀ al T₆ (figura 26). La variazione del punteggio ha evidenziato nel gruppo di controllo un peggioramento in 5 pazienti, un miglioramento in 6 e nessun caso di stabilità. Nel gruppo di trattamento 5 pazienti hanno presentato un peggioramento, 2 stabilità e 5 un miglioramento. La variazione media del punteggio è risultata di $-0,45 \pm 1,92$ nel gruppo di controllo, $0,42 \pm 3,82$ nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (t-test, p value = 0,4942).

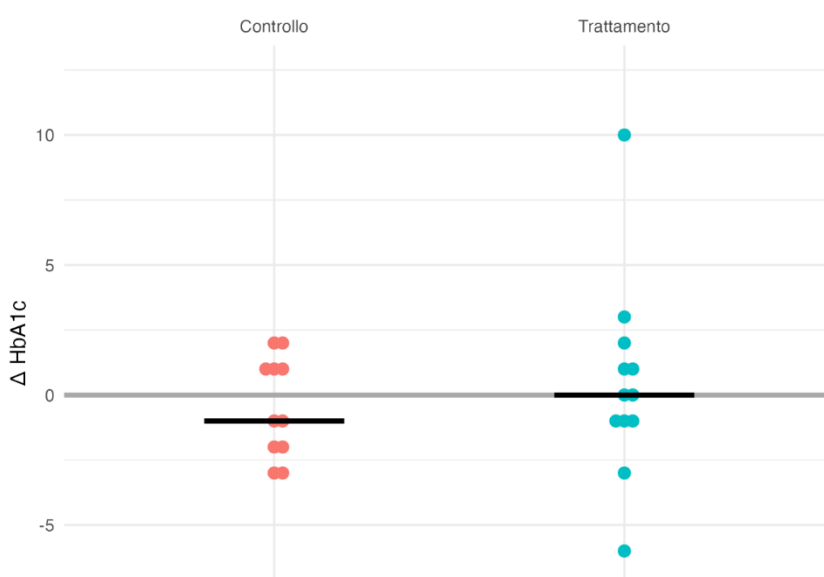


Figura 26. HbA1c gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

4.13. RISULTATI QUANTIFICAZIONE β-HB PLASMATICO

Un aumento della concentrazione plasmatica di β-HB, quindi un delta positivo, è indice di una maggiore produzione di corpi chetonici (figura 27). La variazione dal T₀ al T₆ ha evidenziato nel gruppo di controllo una diminuzione dei livelli di β-HB in 2 pazienti, stabilità in 4 e un aumento in 5. Nel gruppo di trattamento si osservano una diminuzione in 4 pazienti, una stabilità in 2 e un aumento in 6 pazienti. La variazione media della concentrazione è risultata di 0,00 [0,03] nel gruppo di controllo e di 0,01 [0,03] nel gruppo di trattamento. La differenza tra i gruppi non è risultata significativa (test di Wilcoxon, p value = 0,9011).

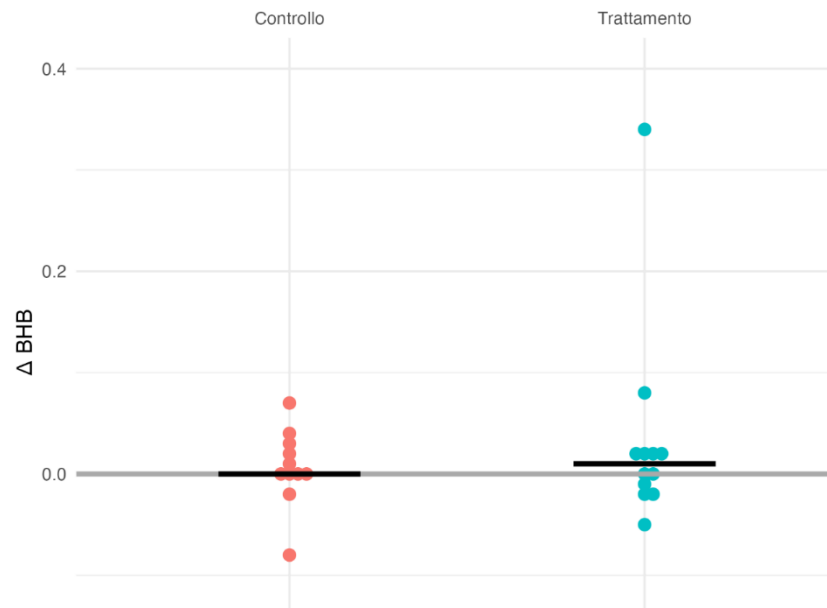


Figura 27. Concentrazione β -HB gruppo di controllo (rosso) e gruppo di trattamento (azzurro) dal tempo 0 al tempo 6.

5. DISCUSSIONE

I risultati preliminari dello studio non hanno evidenziato differenze statisticamente significative tra il gruppo di trattamento e quello di controllo per la maggior parte dei parametri analizzati. Tale assenza significativa potrebbe essere attribuibile al numero ancora limitato di soggetti che hanno concluso lo studio. Fa eccezione l'item "richiamo differito" del test MoCA, per il quale è emersa una differenza statisticamente significativa già in questa fase preliminare. Tuttavia, è importante sottolineare che nei soggetti affetti da MCI, una stabilità delle funzioni cognitive osservata nel corso dei 6 mesi, rappresenta già un elemento prognostico clinicamente rilevante, riducendo la progressione in demenza.

Lo stress ossidativo è un fattore negativo per il mantenimento delle funzioni cognitive. Un maggiore consumo di acidi grassi mono e polinsaturi (ad esempio presenti in olio extravergine d'oliva e in frutta a guscio), insieme a un adeguato apporto di frutta e verdura (fonti di vitamine e antiossidanti), ricche di composti fenolici, può influenzare positivamente le funzioni cognitive, contribuendo a ridurre lo stress ossidativo cerebrale (Valls-Pedret et al. 2015). Dallo studio di Valls-Pedret et al. del 2015 emerge che una maggior aderenza alla dieta mediterranea e un maggior consumo di olio extravergine di oliva e di frutta a guscio hanno proprietà protettive sulle funzioni cognitive, ritardando la progressione del decadimento cognitivo, indipendentemente dal sesso, dall'età, dall'apporto energetico e dal livello di istruzione.

Nelle malattie neurodegenerative, inoltre, si osserva spesso un ipometabolismo cerebrale del glucosio, che limita la disponibilità di energia per i neuroni, contribuendo alla loro degenerazione e di conseguenza al progressivo deterioramento cognitivo. I chetoni possono rappresentare una fonte energetica alternativa, facilmente utilizzabile dal cervello, limitando il deficit energetico e ritardando il declino. Approcci come le diete chetogeniche, l'assunzione di trigliceridi a catena media (MCT) o di chetoni esogeni hanno dimostrato la capacità di aumentare i livelli plasmatici di chetoni, con funzioni neuroprotettive, capaci di modulare il metabolismo cerebrale e potenzialmente offrendo un vantaggio terapeutico nelle malattie neurodegenerative (Jensen et al. 2020).

Pertanto è ragionevole osservare un miglioramento o una stabilizzazione delle prestazioni cognitive anche nel gruppo di controllo, poiché i partecipanti seguono un regime alimentare basato sulla dieta mediterranea, già ampiamente riconosciuta per i suoi effetti protettivi sulle funzioni cognitive (Valls-Pedret et al. 2015). Tuttavia, ci si attende un miglioramento più pronunciato nel gruppo di trattamento, in cui l'integrazione con trigliceridi a catena media (MCT) può fornire un ulteriore supporto metabolico al cervello attraverso la produzione di corpi chetonici, contribuendo potenzialmente a un maggiore beneficio cognitivo.

I risultati del test MoCA mostrano una variabilità in entrambi i gruppi, con un numero di pazienti migliorati leggermente superiore per il gruppo di trattamento, senza però evidenziare un particolare

andamento favorevole per un gruppo. Prendendo però in considerazione l'item "richiamo differito", in cui viene valutata la memoria episodica a breve termine, un indicatore valido di progressione in Alzheimer (Fortier et al. 2019), si osserva un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo. Tale evidenza indica che la supplementazione con MCT può produrre un beneficio misurabile sulla memoria episodica già nelle fasi preliminari dello studio. Il miglioramento più marcato nel gruppo di trattamento supporta quindi l'ipotesi che gli MCT siano efficaci nel migliorare la performance mnemonica, in accordo con quanto osservato da Fortier et al. (2021).

Per il test ACE-R si osserva un trend più favorevole per il gruppo di trattamento, con un miglioramento più marcato dei punteggi, come evidenziato da un delta medio superiore. Focalizzando l'attenzione sull'item "memoria richiamo", simile a quello presente nel test MoCA, anche in questo caso si osserva un numero maggiore di soggetti migliorati o stabili nel gruppo di trattamento, suggerendo che l'integrazione con MCT possa aver contribuito a un incremento più pronunciato delle prestazioni cognitive rispetto alla sola dieta mediterranea, migliorando soprattutto la memoria episodica come dimostrato nello studio di Fortier et al. (2021).

Oltre ai test cognitivi MoCA e ACE-R, il presente studio ha valutato lo stato di gravità del deterioramento cognitivo e come può influire sulla vita quotidiana del paziente, tramite la CDR. Come per i casi precedenti, anche in questo caso si osserva una tendenza al miglioramento e alla stabilità per i soggetti del gruppo di trattamento, sia sul punteggio totale dato dalla sommatoria che per quanto riguarda l'item "memoria". Sebbene attualmente non siano disponibili studi specifici che evidenzino un miglioramento del punteggio della CDR con un intervento nutrizionale basato sull'assunzione di chetoni o MCT, sono però disponibili studi che evidenziano un miglioramento significativo del rischio di demenza con un approccio nutrizionale controllato, esercizio aerobico e gestione dello stress (Ornish et al. 2024). Nonostante la letteratura riporti che una maggiore aderenza alla dieta mediterranea sia associata a un rischio ridotto di declino cognitivo e di demenza (Fekete et al. 2025), in questo caso il numero di soggetti migliorati o stabili nel gruppo di controllo è risultato relativamente basso.

Per quanto riguarda il test Visual Search, dai dati emerge una lieve tendenza al miglioramento e alla stabilità nel gruppo di controllo. In linea con questi risultati, uno studio longitudinale condotto da Nishi et al. (2021) su 6.647 soggetti, della durata di 2 anni, ha evidenziato che una maggior aderenza alla dieta mediterranea è associata a un miglioramento dell'attenzione selettiva visiva e della velocità di elaborazione, valutati con il Trail Making Test (TMT), rispetto ai soggetti con un medio o basso livello di aderenza. È un test suddiviso in due parti: la parte A valuta l'attenzione selettiva e la capacità di elaborazione, come nel test Visual Search; la parte B valuta la flessibilità cognitiva. Dallo studio emerge che, per entrambe le parti del test TMT, i soggetti con maggior aderenza alla dieta

mediterranea presentano un significativo miglioramento. Sebbene i dati non siano completamente confrontabili, data la differenza metodologica, la leggera tendenza al miglioramento dell'attenzione selettiva e della velocità di elaborazione osservata nel gruppo di controllo è coerente con quanto riportato in letteratura. Per quanto riguarda il gruppo di trattamento, la limitata letteratura disponibile suggerisce un possibile miglioramento delle prestazioni del TMT con la supplementazione con trigliceridi a media catena chetogenici (kMCT). Tuttavia, nello studio condotto da Fortier et al. (2021) non è specificato se il miglioramento riguardi la parte A o la parte B o entrambe, rendendo difficile confrontarlo con questo studio. Nel gruppo di trattamento non si osserva alcun miglioramento della performance; al contrario, il dato evidenzia una tendenza alla stabilità o al peggioramento.

Da una revisione sistematica condotta da Godos et al. (2025), emerge che una maggior aderenza alla dieta mediterranea influisce positivamente sulla qualità della vita, evidenziato da un incremento dello stato di salute generale. I benefici non si limitano solo a una diminuzione del rischio di malattie croniche, quali patologie cardiovascolari, diabete mellito di tipo 2 o artrite, che influiscono in maniera negativa sia sulla percezione che sulla qualità di vita, ma un miglioramento globale del benessere fisico, mentale e sociale. Un cambiamento dello stile di vita, quali abitudini alimentari e attività fisica, può rappresentare un'ottima strategia preventiva per un miglioramento dello stato di salute, soprattutto in età avanzata e di conseguenza della qualità della vita. Dai risultati preliminari, in realtà, emerge una tendenza al miglioramento della percezione della qualità della vita nel gruppo di trattamento piuttosto che di controllo. Attualmente la letteratura non fornisce evidenze solide a supporto di effetto benefico dell'assunzione di MCT sulla percezione della qualità di vita. Questo effetto potrebbe essere spiegato indirettamente dal miglioramento degli altri domini cognitivi esaminati in precedenza, che possono influire positivamente sulla vita quotidiana.

La probabilità che un soggetto anziano presenti disturbi legati al sonno notturno, e di conseguenza, sonnolenza diurna è elevata; aumenta il rischio di obesità, diabete mellito di tipo 2, ipertensione arteriosa e declino cognitivo (Mantzorou et al. 2023). Da uno studio trasversale condotto da Mantzourou et al. (2023) su soggetti anziani emerge come la dieta mediterranea svolga un ruolo positivo nella regolazione del sonno, evidenziando che una maggior aderenza a questo modello alimentare sia associata a una migliore qualità, valutata tramite scala di Pittsburgh, con effetti favorevoli sulla durata, la latenza e l'efficienza del sonno, nonché una minore sonnolenza diurna, valutata mediante Epworth Sleepiness Scale (ESS), associato a un minor rischio di decadimento cognitivo. Dai risultati delle scale di Pittsburgh e di Epworth, entrambi i gruppi hanno mostrato un numero simile di soggetti migliorati, suggerendo che l'effetto benefico osservato possa essere attribuibile principalmente all'adozione di un modello alimentare di tipo mediterraneo, dato che non è emerso un effetto positivo ulteriore dato dalla supplementazione con MCT sui parametri del sonno.

Tuttavia, è rilevante osservare che l'integrazione con MCT non ha determinato un peggioramento della qualità del sonno, il che suggerisce una buona tollerabilità dell'intervento.

Il regime alimentare mediterraneo contribuisce al mantenimento di un buon stato nutrizionale, favorendo una diminuzione del peso corporeo e, di conseguenza, del BMI (Vetrani et al. 2025). In linea con quanto riportato in letteratura, in entrambi i gruppi si osserva una tendenza a una riduzione del BMI, suggerendo un effetto positivo della dieta mediterranea. Considerando che ai pazienti non è stato fornito un piano alimentare mirato alla riduzione di peso, ma linee guida per una maggiore aderenza a un pattern mediterraneo, il risultato appare particolarmente interessante, dimostrando che non sono necessarie restrizioni rigorose per ottenere benefici per lo stato di salute, anche in presenza di attività fisica limitata tipica dell'età avanzata. Nel gruppo di controllo, nonostante l'integrazione dei prodotti con MCT, la maggior parte dei pazienti ha mostrato una tendenza al miglioramento, indicando che la supplementazione non ha interferito sulla possibile riduzione del BMI prevista dalla dieta mediterranea, confermando quanto osservato da Fortier et al. (2021), in cui l'uso di trigliceridi a media catena chetogenici non ha determinato un aumento del peso né del BMI.

Per la valutazione dell'assetto metabolico sono stati considerati i valori di HOMA-IR e di HbA1c. Una dieta ricca di fibre, grassi insaturi e antiossidanti, tipica del modello mediterraneo, è associata a numerosi benefici metabolici, tra cui la riduzione del colesterolo e dei trigliceridi e una significativa diminuzione della resistenza insulinica, migliorando la sensibilità delle cellule all'insulina. Una meta-analisi condotta da Bruna-Mejias et al. (2025) ha evidenziato che, nei soggetti con maggior aderenza a questo regime alimentare, si osserva una diminuzione della glicemia, dell'insulinemia basale e dell'HbA1c a digiuno, rispetto ad altri regimi alimentari. Nel presente studio, un numero simile di pazienti in entrambi i gruppi ha evidenziato una riduzione dei valori di HOMA-IR e di HbA1c, confermando che l'adozione di abitudini alimentari in linea con la dieta mediterranea, può favorire un miglioramento del profilo metabolico e glucidico, suggerendo inoltre che, anche in presenza di una supplementazione con MCT, non si osservano effetti negativi sui parametri metabolici, dato il ridotto contenuto di zuccheri.

Infine, nel laboratorio di ricerca di biochimica della nutrizione dell'UNIUPO, nella sede di Vercelli, sono stati quantificati i livelli plasmatici di β -idrossibutirrato. In linea con quanto previsto, i livelli risultano simili tra il gruppo di controllo e quello di trattamento. Questo è coerente con il fatto che, per definire uno stato di chetosi, i livelli di β -HB devono essere superiori a 0,5 mmol/L, osservabili dopo 1 ora dall'assunzione e con una successiva graduale diminuzione nell'arco delle 3 ore (Mohib et al. 2025; Stubbs et al. 2018). In questo studio, i campioni ematici sono stati raccolti a digiuno al mattino, circa 10-12 ore dopo l'ultimo AFMS assunto durante il pasto serale precedente, spiegando i valori simili tra i gruppi e il non raggiungimento dello stato di chetosi.

5.1. LIMITI DELLO STUDIO

Il presente studio clinico, avviato a luglio 2024, presenta alcune limitazioni. Le analisi statistiche hanno dato risultati non significativi per la maggioranza dei parametri valutati, probabilmente a causa della ridotta numerosità del campione. I criteri di inclusione ed esclusione, necessari per garantire l'omogeneità della popolazione in studio, insieme alla difficoltà di una diagnosi precoce di MCI prima che evolva in demenza, hanno reso complesso l'arruolamento dei pazienti in tempi relativamente brevi. Inoltre, 6 pazienti sono risultati drop out, diminuendo ulteriormente il numero di soggetti analizzabili.

6. CONCLUSIONI

I risultati preliminari del presente studio clinico suggeriscono che la dieta mediterranea con supplementazione con MCT può avere effetti positivi su alcuni domini cognitivi, soprattutto sulla memoria episodica a breve termine, valutata tramite gli item “richiamo differito” del MoCA e “memoria richiamo” dell’ACE-R, e che tale effetto è associato a un miglioramento della percezione della qualità di vita nei pazienti anziani affetti da MCI. È importante sottolineare che il gruppo di controllo segue la dieta mediterranea, che, già di per sé, può contribuire a migliorare le funzioni cognitive e parametri metabolici, quali BMI, HOMA-IR e HbA1c, osservati in entrambi i gruppi. L’integrazione con MCT può quindi rappresentare un beneficio aggiuntivo rispetto alla sola dieta mediterranea. Nonostante le difficoltà iniziali di arruolamento, il reclutamento dei partecipanti procede attualmente a un ritmo più sostenuto, consentendo di prevedere un aumento della numerosità campionaria nei prossimi mesi. Ciò consentirà di valutare se le variazioni dei parametri studiati raggiungeranno significatività statistica e se confermeranno le ipotesi attualmente formulate.

7. BIBLIOGRAFIA

Avgerinos, Konstantinos I., Josephine M. Egan, Mark P. Mattson, e Dimitrios Kapogiannis. 2020. «Medium Chain Triglycerides Induce Mild Ketosis and May Improve Cognition in Alzheimer's Disease. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Studies». *Ageing Research Reviews* 58 (marzo): 101001. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.101001>.

Bekar, Cansu, e Zeynep Goktas. 2023. «Validation of the 14-Item Mediterranean Diet Adherence Screener». *Clinical Nutrition ESPEN* 53 (febbraio): 238–43. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.12.026>.

Belden, Christine M., Vickram Kahlon, Michael Malek-Ahmadi, Andrew Tsai, e Marwan N. Sabbagh. 2015. «Clinical Characterization of Mild Cognitive Impairment as a Prodrome to Dementia With Lewy Bodies». *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*® 30 (2): 173–77. <https://doi.org/10.1177/1533317514542642>.

Bruna-Mejias, Alejandro, Jessica San Martin, Danna Arciniegas-Diaz, et al. 2025. «Comparison of the Mediterranean Diet and Other Therapeutic Strategies in Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis». *International Journal of Molecular Sciences* 26 (12): 5887. <https://doi.org/10.3390/ijms26125887>.

Buscemi, S., A. Nicolucci, A. Mattina, et al. 2013. «Association of Dietary Patterns with Insulin Resistance and Clinically Silent Carotid Atherosclerosis in Apparently Healthy People». *European Journal of Clinical Nutrition* 67 (12): 1284–90. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2013.172>.

Cao, Ye, Josephine M. Kanta, Christopher A. Bishop, Bente Kiens, Andreas M. Fritzen, e Maximilian Kleinert. 2025. «Dietary Medium-Chain Triacylglycerols in Metabolic Regulation». *Trends in Endocrinology & Metabolism*, ottobre, S1043276025002164. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2025.09.010>.

Cooper, Claudia, Andrew Sommerlad, Constantine G. Lyketsos, e Gill Livingston. 2015. «Modifiable Predictors of Dementia in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis». *American Journal of Psychiatry* 172 (4): 323–34. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070878>.

Costa-Pinto, Rahul, e Dashiell Gantner. 2020. «Macronutrients, Minerals, Vitamins and Energy». *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* 21 (3): 157–61. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2019.12.006>.

Csukly, Gábor, Enikő Sirály, Zsuzsanna Fodor, et al. 2016. «The Differentiation of Amnestic Type

MCI from the Non-Amnestic Types by Structural MRI». *Frontiers in Aging Neuroscience* 8 (marzo). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00052>.

Da Silva, Renata Alves Pachota Chaves. 2015. «Sleep Disturbances and Mild Cognitive Impairment: A Review». *Sleep Science* 8 (1): 36–41. <https://doi.org/10.1016/j.slsci.2015.02.001>.

Duan, Huilian, Dezheng Zhou, Ning Xu, et al. 2023. «Association of Unhealthy Lifestyle and Genetic Risk Factors With Mild Cognitive Impairment in Chinese Older Adults». *JAMA Network Open* 6 (7): e2324031. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.24031>.

Fekete, Mónika, Péter Varga, Zoltan Ungvari, et al. 2025. «The Role of the Mediterranean Diet in Reducing the Risk of Cognitive Impairment, Dementia, and Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis». *GeroScience* 47 (3): 3111–30. <https://doi.org/10.1007/s11357-024-01488-3>.

Fortier, Mélanie, Christian-Alexandre Castellano, Etienne Croteau, et al. 2019. «A Ketogenic Drink Improves Brain Energy and Some Measures of Cognition in Mild Cognitive Impairment». *Alzheimer's & Dementia* 15 (5): 625–34. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2018.12.017>.

Fortier, Mélanie, Christian-Alexandre Castellano, Valérie St-Pierre, et al. 2021. «A Ketogenic Drink Improves Cognition in Mild Cognitive Impairment: Results of a 6-month RCT». *Alzheimer's & Dementia* 17 (3): 543–52. <https://doi.org/10.1002/alz.12206>.

Gao, Fan, Shan Wei, Liangjun Dang, et al. 2022. «Sleep Disturbance Is Associated with Mild Cognitive Impairment: A Community Population-Based Cross-Sectional Study». *BMC Public Health* 22 (1): 2000. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14391-3>.

Godos, Justyna, Monica Guglielmetti, Cinzia Ferraris, et al. 2025. «Mediterranean Diet and Quality of Life in Adults: A Systematic Review». *Nutrients* 17 (3): 577. <https://doi.org/10.3390/nu17030577>.

Grabacka, Maja, Malgorzata Pierzchalska, Matthew Dean, e Krzysztof Reiss. 2016. «Regulation of Ketone Body Metabolism and the Role of PPAR α ». *International Journal of Molecular Sciences* 17 (12): 2093. <https://doi.org/10.3390/ijms17122093>.

Guo, Shuxin, Chunguang Liang, Jinrui Fei, et al. 2025. «Relationship between Sleep Apnea Severity and Mild Cognitive Impairment in People with Obstructive Sleep Apnea». *BMC Psychiatry* 25 (1): 790. <https://doi.org/10.1186/s12888-025-07244-x>.

Hessen, Erik. 2025. «Mild cognitive impairment and neuropsychological examination». *Frontiers in Psychology* 16 (novembre): 1662151. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2025.1662151>.

Horáková, Dagmar, Ladislav Štěpánek, Vladimír Janout, et al. 2019. «Optimal Homeostasis Model

Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) Cut-Offs: A Cross-Sectional Study in the Czech Population». *Medicina* 55 (5): 158. <https://doi.org/10.3390/medicina55050158>.

Houten, Sander Michel, e Ronald J. A. Wanders. 2010. «A General Introduction to the Biochemistry of Mitochondrial Fatty Acid B-oxidation». *Journal of Inherited Metabolic Disease* 33 (5): 469–77. <https://doi.org/10.1007/s10545-010-9061-2>.

Hu, Frank B., Greg Drescher, Antonia Trichopoulou, Walter C. Willett, e Miguel A. Martínez-González. 2025. «Three Decades of the Mediterranean Diet Pyramid: A Narrative Review of Its History, Evolution, and Advances». *The American Journal of Clinical Nutrition* 122 (1): 17–28. <https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2025.04.036>.

Jadhav, Harsh B., e Uday S. Annapure. 2023. «Triglycerides of Medium-Chain Fatty Acids: A Concise Review». *Journal of Food Science and Technology* 60 (8): 2143–52. <https://doi.org/10.1007/s13197-022-05499-w>.

Jensen, Nicole Jacqueline, Helena Zander Wodschow, Malin Nilsson, e Jørgen Rungby. 2020. «Effects of Ketone Bodies on Brain Metabolism and Function in Neurodegenerative Diseases». *International Journal of Molecular Sciences* 21 (22): 8767. <https://doi.org/10.3390/ijms21228767>.

Kaur, Narinder, Vishal Chugh, e Anil K. Gupta. 2014. «Essential Fatty Acids as Functional Components of Foods- a Review». *Journal of Food Science and Technology* 51 (10): 2289–303. <https://doi.org/10.1007/s13197-012-0677-0>.

Kim, Haeyoon, Kyung-Ho Yu, Byung-Chul Lee, Byeong-Chae Kim, e Yeonwook Kang. 2021. «Validity of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Index Scores: A Comparison with the Cognitive Domain Scores of the Seoul Neuropsychological Screening Battery (SNSB)». *Dementia and Neurocognitive Disorders* 20 (3): 28. <https://doi.org/10.12779/dnd.2021.20.3.28>.

Kim, Jungsu, Jacob M. Basak, e David M. Holtzman. 2009. «The Role of Apolipoprotein E in Alzheimer's Disease». *Neuron* 63 (3): 287–303. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.06.026>.

Lee, Jiseon, e Hee-Jin Kim. 2022. «Normal Aging Induces Changes in the Brain and Neurodegeneration Progress: Review of the Structural, Biochemical, Metabolic, Cellular, and Molecular Changes». *Frontiers in Aging Neuroscience* 14 (giugno): 931536. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.931536>.

Lewczuk, Piotr, Barbara Mroczko, Anne Fagan, e Johannes Kornhuber. 2015. «Biomarkers of Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Current Perspective». *Advances in Medical Sciences* 60 (1): 76–82. <https://doi.org/10.1016/j.advms.2014.11.002>.

- Li, Xin, e Zhan-Jun Zhang. 2015. «Neuropsychological and Neuroimaging Characteristics of Amnesic Mild Cognitive Impairment Subtypes: A Selective Overview». *CNS Neuroscience & Therapeutics* 21 (10): 776–83. <https://doi.org/10.1111/cns.12391>.
- Lin, Ting-Yu, Hung-Wen Liu, e Tsung-Min Hung. 2021. «The Ketogenic Effect of Medium-Chain Triacylglycerides». *Frontiers in Nutrition* 8 (novembre): 747284. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.747284>.
- Mantzorou, Maria, Maria Mentzelou, Georgios K. Vasios, et al. 2023. «Mediterranean Diet Adherence Is Associated with Favorable Health-Related Quality of Life, Physical Activity, and Sleep Quality in a Community-Dwelling Greek Older Population». *Antioxidants* 12 (5): 983. <https://doi.org/10.3390/antiox12050983>.
- Marten, Berit, Maria Pfeuffer, e Jürgen Schrezenmeir. 2006. «Medium-Chain Triglycerides». *International Dairy Journal* 16 (11): 1374–82. <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2006.06.015>.
- Martini, Daniela. 2019. «Health Benefits of Mediterranean Diet». *Nutrients* 11 (8): 1802. <https://doi.org/10.3390/nu11081802>.
- Matsuda, Hiroshi. 2007. «The Role of Neuroimaging in Mild Cognitive Impairment». *Neuropathology* 27 (6): 570–77. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2007.00794.x>.
- Mattson, Mark P., Keelin Moehl, Nathaniel Ghena, Maggie Schmaedick, e Aiwu Cheng. 2018. «Intermittent Metabolic Switching, Neuroplasticity and Brain Health». *Nature Reviews Neuroscience* 19 (2): 81–94. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.156>.
- McLaughlin, Paula M., Nicole D. Anderson, Jill B. Rich, Howard Chertkow, e Susan J. E. Murtha. 2014. «Visual Selective Attention in Amnesic Mild Cognitive Impairment». *The Journals of Gerontology: Series B* 69 (6): 881–91. <https://doi.org/10.1093/geronb/gbt077>.
- Menotti, Alessandro, e Paolo Emilio Puddu. 2025. «Ancel Keys, the Mediterranean Diet, and the Seven Countries Study: A Review». *Journal of Cardiovascular Development and Disease* 12 (4): 141. <https://doi.org/10.3390/jcdd12040141>.
- Mercado-Sáenz, Silvia, Miguel J. Ruiz-Gómez, Francisco Morales-Moreno, e Manuel Martínez-Morillo. 2010. «Cellular aging: theories and technological influence». *Brazilian Archives of Biology and Technology* 53 (6): 1319–32. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132010000600008>.
- Mioshi, Eneida, Kate Dawson, Joanna Mitchell, Robert Arnold, e John R. Hodges. 2006. «The Addenbrooke's Cognitive Examination Revised (ACE-R): A Brief Cognitive Test Battery for

Dementia Screening». *International Journal of Geriatric Psychiatry* 21 (11): 1078–85. <https://doi.org/10.1002/gps.1610>.

Mohib, Othmane, Sarah Bomans, Berenice Jimenez Garcia, et al. 2025. «Clinical Benefits of Exogenous Ketosis in Adults with Disease: A Systematic Review». *Nutrients* 17 (19): 3125. <https://doi.org/10.3390/nu17193125>.

Moreira, Helena S., Ana Sofia Costa, Álvaro Machado, São Luís Castro, César F. Lima, e Selene G. Vicente. 2019. «Distinguishing Mild Cognitive Impairment from Healthy Aging and Alzheimer's Disease: The Contribution of the INECO Frontal Screening (IFS)». *PLOS ONE* 14 (9): e0221873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0221873>.

Mosconi, Lisa. 2005. «Brain Glucose Metabolism in the Early and Specific Diagnosis of Alzheimer's Disease: FDG-PET Studies in MCI and AD». *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 32 (4): 486–510. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1762-7>.

Nasreddine, Ziad S., Natalie A. Phillips, Valérie Bédirian, et al. 2005. «The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment». *Journal of the American Geriatrics Society* 53 (4): 695–99. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.

Nishi, Stephanie K., Nancy Babio, Carlos Gómez-Martínez, et al. 2021. «Mediterranean, DASH, and MIND Dietary Patterns and Cognitive Function: The 2-Year Longitudinal Changes in an Older Spanish Cohort». *Frontiers in Aging Neuroscience* 13 (dicembre): 782067. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.782067>.

Ornish, Dean, Catherine Madison, Miia Kivipelto, et al. 2024. «Effects of Intensive Lifestyle Changes on the Progression of Mild Cognitive Impairment or Early Dementia Due to Alzheimer's Disease: A Randomized, Controlled Clinical Trial». *Alzheimer's Research & Therapy* 16 (1): 122. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01482-z>.

Pali, Dwifrista Vani, Sujin Kim, Keren Esther Kristina Mantik, et al. 2025. «Unraveling the Translational Relevance of β -Hydroxybutyrate as an Intermediate Metabolite and Signaling Molecule». *International Journal of Molecular Sciences* 26 (15): 7362. <https://doi.org/10.3390/ijms26157362>.

Papamandjaris, Andrea A., Diane E. Macdougall, e Peter J. H. Jones. 1998. «Medium Chain Fatty Acid Metabolism and Energy Expenditure: Obesity Treatment Implications». *Life Sciences* 62 (14): 1203–15. [https://doi.org/10.1016/S0024-3205\(97\)01143-0](https://doi.org/10.1016/S0024-3205(97)01143-0).

Petersen, R. C. 2004. «Mild Cognitive Impairment as a Diagnostic Entity». *Journal of Internal*

Medicine 256 (3): 183–94. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2004.01388.x>.

Petersen, Ronald C., Rachele Doody, Alexander Kurz, et al. 2001. «Current Concepts in Mild Cognitive Impairment». *Archives of Neurology* 58 (12): 1985. <https://doi.org/10.1001/archneur.58.12.1985>.

Petersen, Ronald C., Glenn E. Smith, Stephen C. Waring, Robert J. Ivnik, Eric G. Tangalos, e Emre Kokmen. 1999. «Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome». *Archives of Neurology* 56 (3): 303. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>.

Plagg, Barbara, e Stefan Zerbe. 2020. «How does the environment affect human ageing? An interdisciplinary review». *Journal of Gerontology and Geriatrics* 69 (1): 53–67. <https://doi.org/10.36150/2499-6564-420>.

Razgonova, Mayya, Alexander Zakharenko, Kirill Golokhvast, et al. 2020. «Telomerase and telomeres in aging theory and chronographic aging theory (Review)». *Molecular Medicine Reports* 22 (3): 1679–94. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11274>.

Roberts, Rosebud, e David S. Knopman. 2013. «Classification and Epidemiology of MCI». *Clinics in Geriatric Medicine* 29 (4): 753–72. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2013.07.003>.

Rozzini, Luca, Marta Zaffira Conti, Maddalena Riva, et al. 2018. «Non-Amnesic Mild Cognitive Impairment and Sleep Complaints: A Bidirectional Relationship?» *Aging Clinical and Experimental Research* 30 (6): 661–68. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0814-8>.

Salari, Nader, Fateme Lotfi, Amir Abdolmaleki, et al. 2025. «The Global Prevalence of Mild Cognitive Impairment in Geriatric Population with Emphasis on Influential Factors: A Systematic Review and Meta-Analysis». *BMC Geriatrics* 25 (1): 313. <https://doi.org/10.1186/s12877-025-05967-w>.

Salemme, Simone, Flavia Lucia Lombardo, Eleonora Lacorte, et al. 2025. «The Prognosis of Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis». *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 17 (1): e70074. <https://doi.org/10.1002/dad2.70074>.

Schönfeld, Peter, e Lech Wojtczak. 2016. «Short- and Medium-Chain Fatty Acids in Energy Metabolism: The Cellular Perspective». *Journal of Lipid Research* 57 (6): 943–54. <https://doi.org/10.1194/jlr.R067629>.

Sofi, Francesco, Daniela Martini, Donato Angelino, et al. 2025. «Mediterranean Diet: Why a New Pyramid? An Updated Representation of the Traditional Mediterranean Diet by the Italian Society

of Human Nutrition (SINU)». *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 35 (8): 103919. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2025.103919>.

Spallazzi, Marco, Federica Barocco, Giovanni Michelini, et al. 2019. «CSF Biomarkers and Amyloid PET: Concordance and Diagnostic Accuracy in a MCI Cohort». *Acta Neurologica Belgica* 119 (3): 445–52. <https://doi.org/10.1007/s13760-019-01112-8>.

Stephan, B. C. M., S. Hunter, D. Harris, et al. 2012. «The Neuropathological Profile of Mild Cognitive Impairment (MCI): A Systematic Review». *Molecular Psychiatry* 17 (11): 1056–76. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.147>.

Stollar, Elliott J., e David P. Smith. 2020. «Uncovering Protein Structure». *Essays in Biochemistry* 64 (4): 649–80. <https://doi.org/10.1042/EBC20190042>.

Stubbs, Brianna J., Pete J. Cox, Rhys D. Evans, Malgorzata Cyranka, Kieran Clarke, e Heidi De Wet. 2018. «A Ketone Ester Drink Lowers Human Ghrelin and Appetite». *Obesity* 26 (2): 269–73. <https://doi.org/10.1002/oby.22051>.

Teng, Edmond, Kanida Tassniyom, e Po H. Lu. 2012. «Reduced Quality-of-Life Ratings in Mild Cognitive Impairment: Analyses of Subject and Informant Responses». *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 20 (12): 1016–25. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e31826ce640>.

Valls-Pedret, Cinta, Aleix Sala-Vila, Mercè Serra-Mir, et al. 2015. «Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Clinical Trial». *JAMA Internal Medicine* 175 (7): 1094. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.1668>.

Veech, Richard L., Patrick C. Bradshaw, Kieran Clarke, William Curtis, Robert Pawlosky, e M. Todd King. 2017. «Ketone Bodies Mimic the Life Span Extending Properties of Caloric Restriction». *IUBMB Life* 69 (5): 305–14. <https://doi.org/10.1002/iub.1627>.

Vessey, Donald A., Michael Kelley, e Robert S. Warren. 1999. «Characterization of the CoA Ligases of Human Liver Mitochondria Catalyzing the Activation of Short- and Medium-Chain Fatty Acids and Xenobiotic Carboxylic Acids». *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects* 1428 (2–3): 455–62. [https://doi.org/10.1016/S0304-4165\(99\)00088-4](https://doi.org/10.1016/S0304-4165(99)00088-4).

Vetrani, Claudia, Evelyn Frias-Toral, Annamaria Di Martino, et al. 2025. «Actual Macronutrient Composition of the Mediterranean Diet and Its Association with Adiposity and Inflammation: A Cross-Sectional Real-Life Study». *Journal of Translational Medicine* 23 (1): 1261. <https://doi.org/10.1186/s12967-025-07109-7>.

Wang, Bian-Rong, Hui-Fen Zheng, Chang Xu, Yi Sun, Ying-Dong Zhang, e Jian-Quan Shi. 2019. «Comparative Diagnostic Accuracy of ACE-III and MoCA for Detecting Mild Cognitive Impairment». *Neuropsychiatric Disease and Treatment* Volume 15 (settembre): 2647–53. <https://doi.org/10.2147/NDT.S212328>.

Whitwell, Jennifer L., Ronald C. Petersen, Selamawit Negash, et al. 2007. «Patterns of Atrophy Differ Among Specific Subtypes of Mild Cognitive Impairment». *Archives of Neurology* 64 (8): 1130. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.8.1130>.

8. ALLEGATI

8.1. ALLEGATO 1



Via Venezia, 16 – 15121 ALESSANDRIA
Tel. 0131 206111 – www.ospedale.al.it
info@ospedale.al.it
asoalexandria@pec.ospedale.al.it (solo certificata)
C.F. – P.I. 01640560064

STRUTTURA DI DIETETICA E NUTRIZIONE CLINICA

Tel 0131 206622
dietologia@ospedale.al.it

Principi per una sana alimentazione a pattern “Mediterraneo”

- preferire il consumo di alimenti di origine vegetale come cereali integrali, frutta, verdura, legumi e frutta secca oleosa;
- consumare 2 porzioni di frutta e 3 di verdura al giorno (escluse patate e altre radici amidacee). Preferibilmente seguendo la stagionalità;
- utilizzare olio extravergine d'oliva come principale grasso da condimento;
- preferire cotture semplici;
- variare il più possibile le scelte alimentari;
- ridurre il consumo di alimenti ricchi in zuccheri semplici o bevande zuccherate (inclusi i succhi di frutta) e prestare attenzione ai dolci, da consumare occasionalmente e con moderazione;
- ridurre gli alimenti altamente processati o preconfezionati per la limitazione dell'apporto di grassi;
- ridurre il consumo di sale sia durante la cottura sia in aggiunta ai cibi in tavola (meno di 5 g di sale al giorno, equivalenti a circa un cucchiaino), utilizzando eventualmente spezie per insaporire gli alimenti;
- mantenere uno stile di vita attivo;
- bere almeno 1.5 L di acqua al giorno (ad eccezione di diverse indicazioni mediche), consumare vino con moderazione.



Via Venezia, 16 – 15121 ALESSANDRIA
Tel. 0131 206111 – www.ospedale.al.it
info@ospedale.al.it
asoalexandria@pec.ospedale.al.it (solo certificata)
C.F. – P.I. 01640560064

*** Frequenze settimanali di assunzione dei secondi piatti (riferite sia al pranzo sia alla cena):**

- **Legumi:** almeno 3-4 volte alla settimana, anche in associate al primo piatto
- **Pesce:** almeno 2-3 volte alla settimana
- **Uova (n. 2-4):** una volta alla settimana
- **Formaggio:** 1 volta alla settimana
- **Carni bianche:** fino a 2 volte a settimana
- **Carni rosse:** < 2 volte a settimana
- **Affettato:** < 1 volta alla settimana

8.2. ALLEGATO 2

ISTRUZIONI PER L'USO DEL DIARIO CLINICO

Si richiede compilazione giornaliera dell'assunzione di MCT (30 gr/die) per i 6 mesi di trattamento, secondo il seguente schema:

- OLIO MCT 16.5 mL a pranzo + OLIO MCT 16.5 mL a cena

FREQUENZA: 3 volte a settimana

- OLIO MCT 21 mL a pranzo o cena + CACAOBAR ½ porzione

FREQUENZA: 2 volte a settimana

- DeliMCT TOMATO ½ vasetto a pranzo + OLIO MCT 13 mL a cena

FREQUENZA: 2 volte a settimana

8.3. ALLEGATO 3



IL DIARIO DEL PAZIENTE

16.5 ml olio MCT 16.5 ml olio MCT 13 ml olio MCT 21 ml olio MCT 10g cioccolato 100g crema UCL 172 VASETTO

LUN

MAR

MER

GIO

VEN

SAB

DOM

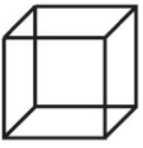
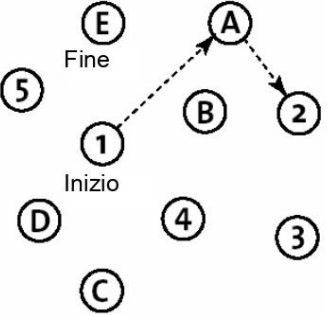
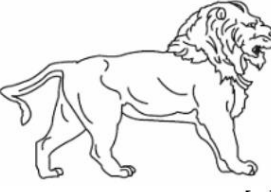
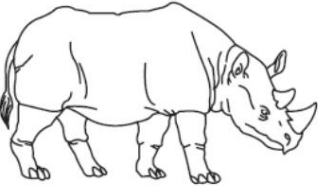
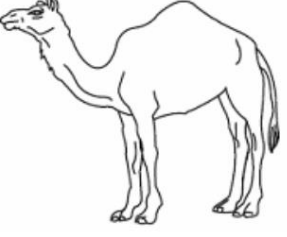
8.4. ALLEGATO 4

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) - ITALIA -

NOME: _____

Scolarità: _____ Data di nascita: _____

Sesso: _____ DATA: _____

VISUOSPAZIALE / ESECUTIVO			Copi Il cubo	Disegni un orologio (undici e dieci) (3 punti)	PUNTI
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Contorno Numeri Lancette	___ / 5
DENOMINAZIONE					___ / 3
MEMORIA	Leggere la lista di parole: il soggetto deve ripeterle. Fare le prime 2 prove di seguito e il "Richiamo" dopo 5 min.	Faccia Velluto Chiesa Margherita Rosso	0 punti		
	1° prova 2° prova				
ATTENZIONE	Leggere la serie di cifre (una cifra / sec.) Il soggetto deve ripeterle in ordine inverso	[] 2 1 8 5 4 [] 7 4 2	___ / 2		
	Leggere la serie di lettere. Il soggetto deve dare un colpo con la mano sul tavolo ad ogni lettera "A". 0 punti se ≥ 2 errori	[] F B A C M N A A G H L B A F A H D E A A A G A M O F A A B	___ / 1		
	Sottrazione di 7 partendo da 100 per 5 volte	[] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 o 5 sottrazioni corrette: 3 pt, 2 o 3 corrette: 2 pt, 1 corretta: 1 pt, 0 corretta: 0 pt	___ / 3		
LINGUAGGIO	Ripeta: So solo che oggi dobbiamo aiutare Giovanni. Il gatto si nascondeva sempre sotto il divano quando c'erano cani nella stanza.	[] []	___ / 2		
	Fluenza / In 1 minuto, nomini il maggior numero possibile di parole che iniziano con la lettera "F". [] __ (N ≥ 11 parole)	___ / 1			
ASTRAZIONE	Similitudini tra per es. banana / arancio = frutti; [] treno / bicicletta [] orologio / righello	___ / 2			
RICHIAMO DIFFERITO	Deve ricordarsi le parole SENZA AIUTO	Faccia [] Velluto [] Chiesa [] Margherita [] Rosso []	Punti solo per ripetizione SENZA AIUTO	___ / 5	
Opzionale	AIUTO Categoria Seman. Scelta multipla				
ORIENTAMENTO	[] Data [] Mese [] Anno [] Giorno [] Luogo [] Città	___ / 6			
© Z. Nasreddine. Traduzione a cura di A. Pirani, C. Tulipani, M. Neri. Versione 26 Luglio 2006 www.mocatest.org		Normale: ≥ 26 / 30	TOTALE ___ / 30 Aggiungere 1 punto se ≤ 12 anni di istruzione		

8.5. ALLEGATO 5

ADDENBROOKE'S COGNITIVE EXAMINATION – ACE-R Versione italiana A

nome:	data del test:...../...../.....
data di nascita:	somministratore.....
ospedale:	anni di scolarità.....
	occupazione.....
	preferenza manuale.....

ORIENTAMENTO (OA) punti da 0 a 10

	giorno	data	mese	anno	stagione	(punti 0-5)
➤ chiedere	<input type="text"/> <input type="text"/>
	luogo	piano	città	regione	stato	(punti 0-5)
➤ chiedere	<input type="text"/> <input type="text"/>

REGISTRAZIONE (OA)

Dire "Adesso Le dirò tre parole che Lei dovrà ripetere dopo di me: casa, pane , gatto". Dopo che il soggetto ha ripetuto dire: "Cerchi di ricordarsele poiché più tardi gliele chiederò di nuovo". Calcolare il punteggio in base al primo trial (far ripetere 3 volte se necessario).

Registrare il numero di tentativi.....

(punti 0-3)

ATTENZIONE E CONCENTRAZIONE (OA)

- Chiedere al soggetto: "Può dirmi quanto fa 100 meno 7?". Dopo che il soggetto ha risposto, chiedere di togliere ancora 7 per un totale di 5 sottrazioni. Se il soggetto commette un errore, andare avanti e controllare le risposte successive (es. 93, 84, 77, 70, 63- punti 4).

Interrompere la prova dopo 5 sottrazioni (93, 86, 79, 72, 65)

- Chiedere: "Potrebbe dirmi da quali lettere è composta la parola CARNE? Adesso mi dica le lettere al contrario, dall'ultima alla prima":

..... ..

(punti 0-5)

(prova a cui ha ottenuto il punteggio più alto)

MEMORIA - Richiamo (M)

- Chiedere: "quali erano le 3 parole che Le avevo chiesto di ripetere e ricordare?"..... ..

(punti 0-3)

MEMORIA - Memoria Anterograda (M)

- Dire "Adesso leggerò un nome e un indirizzo che lei dovrà ripetere dopo di me. Faremo in questo modo per 3 volte, così avrà l'opportunità di impararlo. Più tardi glielo chiederò di nuovo"

(punti 0-7)

Calcolare solo il punteggio del terzo trial.

	I trial	II trial	III trial
Mario Rossetti
p.zza Garibaldi 59
Pontedera
Pisa

MEMORIA - Memoria Retrograda (M)

- Nome dell'attuale Presidente della Repubblica.....
- Nome del precedente Papa.....
- Nome del presidente degli USA.....
- Nome del presidente degli USA assassinato nel 1960.....

(punti 0-4)

FLUENZA VERBALE – Lettera "F" e animali (F)

- **Lettere**

Dire: "Ora le dirò una lettera dell'alfabeto e vorrei che Lei mi dicesse quante più parole possibile iniziano con questa lettera. Non sono ammessi nomi di persone o di luoghi. E' pronto? Ha un minuto di tempo e la lettera è "F".

(punti 0-7)

				>17	7
				14-17	6
				11-13	5
				8-10	4
				6-7	3
				4-5	2
				2-3	1
				<2	0
				totale	corrette

- **Animali**

Dire: "Ora dovrebbe dirmi il nome di più animali possibile, che iniziano con qualsiasi lettera"

(punti 0-7)

				>21	7
				17-21	6
				14-16	5
				11-13	4
				9-10	3
				7-8	2
				5-6	1
				<5	0
				totale	corrette

LINGUAGGIO – Comprensione (L)

- Mostrare l'istruzione scritta.

(punti 0-1)

Chiuda gli occhi

- Comando a 3 stadi: "Prenda questo foglio con la mano destra. Lo pieghi a metà. Lo butti sul pavimento".

(punti 0-3)

LINGUAGGIO – Scrittura (L)

- Chiedere al soggetto di formulare una frase e di scriverla nello spazio sottostante: assegnare 1 se la frase contiene soggetto e verbo (vedere la guida per gli esempi).

(punti 0-1)

LINGUAGGIO – Ripetizione (L)

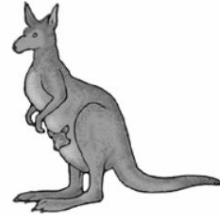
<ul style="list-style-type: none">➤ Chiedere al soggetto di ripetere: "pagliaccio"; "deformazione"; "irresponsabilità"; "slittino"; assegnare 2 se sono corrette tutte le ripetizioni; 1 se sono corrette 3 ripetizioni; 0 se sono corrette 2 o meno ripetizioni.	(punti 0-2) <input type="checkbox"/>
<ul style="list-style-type: none">➤ Chiedere al soggetto di ripetere: "sopra, oltre, sotto"➤ Chiedere al soggetto di ripetere: "se, e, ma".	(punti 0-1) <input type="checkbox"/> (punti 0-1) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

LINGUAGGIO – Denominazione (L)

➤ Chiedere al soggetto di denominare le seguenti figure:



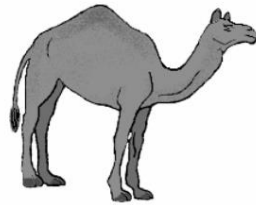




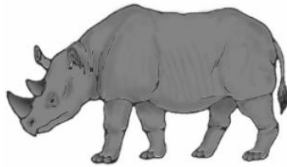
(punti
0-2)
matita+
orologio







(punti
0-10)

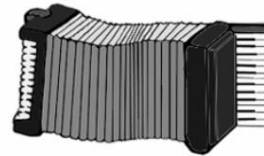












LINGUAGGIO – Comprensione (L)

- Utilizzando le figure sopra, chiedere al soggetto di:
- Indicare quella associata alle armi
 - Indicare quella che è un marsupiale
 - Indicare quella che si trova nell'Antartico
 - Indicare quella che ha a che fare con la nautica.

(punti 0-4)

LINGUAGGIO – Lettura (L)

- Chiedere al soggetto di leggere le parole ad alta voce. Calcolare un punto soltanto se tutte le parole sono lette correttamente. Registrare gli errori.

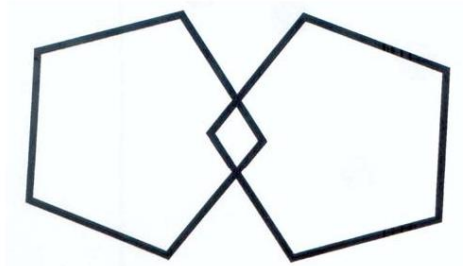
(punti 0-1)

ruvido
cucciolo
includere
minimo
orfano

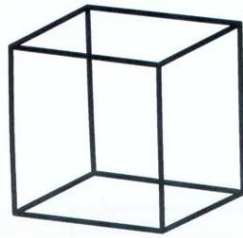
ABILITA' VISUO-SPAZIALI (VS)

- pentagoni sovrapposti: chiedere al soggetto di copiare questa figura:

(punti 0-1)

- cubo: chiedere al soggetto di copiare questo disegno (per i punteggi fare riferimento alla guida): (punti 0-2)

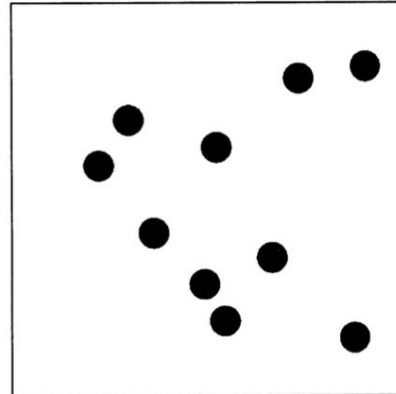
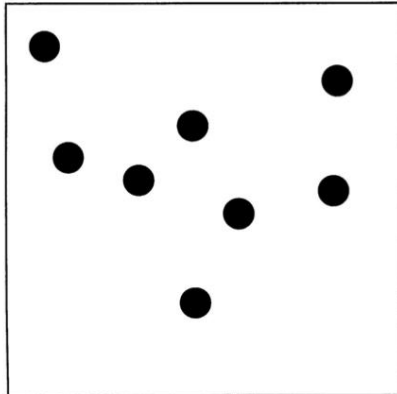
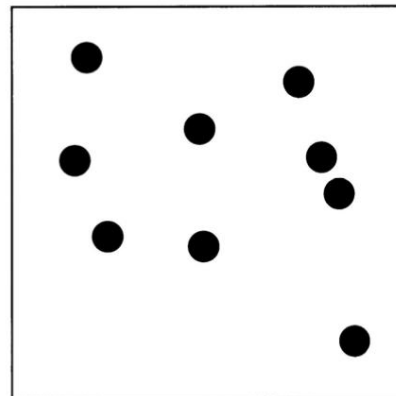
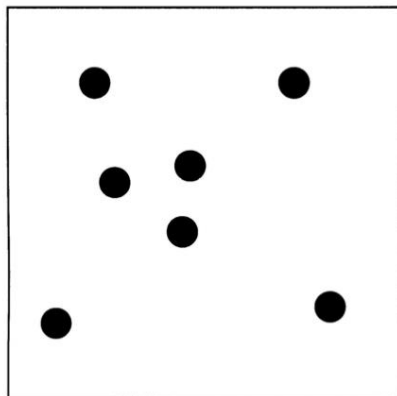


- orologio: chiedere al soggetto di disegnare il quadrante di un orologio con i numeri e le lancette alle undici e dieci. (Per il punteggio guardare le istruzioni sulla guida: cerchio=1; numeri=2; lancette=2 se sono tutti corretti)

ABILITA' PERCETTIVE (VS)

➤ chiedere al soggetto di contare i punti senza indicarli

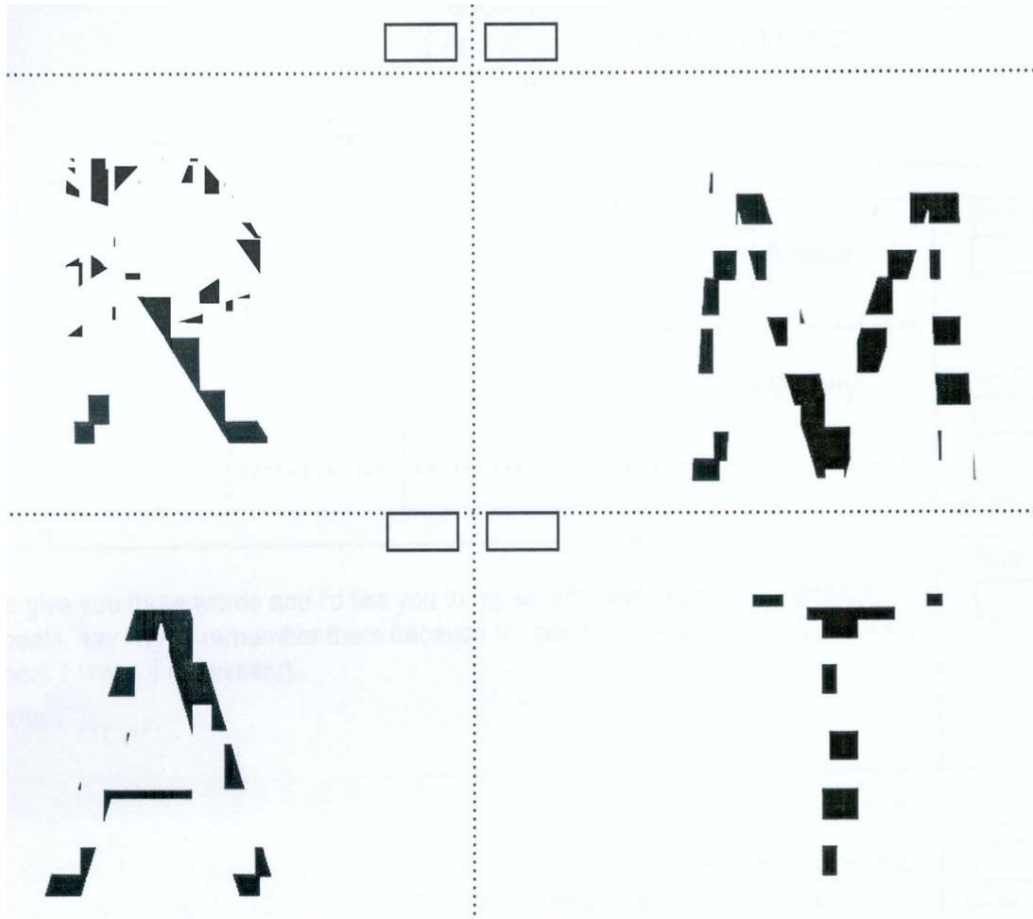
(punti 0-4)

ABILITA' PERCETTIVE (VS)

➤ chiedere al soggetto di identificare le lettere

(punti 0-4)



RICHIAMO (M)

- Chiedere: "Ora mi dica ciò che si ricorda di quel nome e di quell'indirizzo che abbiamo ripetuto all'inizio"

Mario Rossetti p.zza Garibaldi 59 Pontedera Pisa	(punti 0-7) <input type="text"/>
---	----------------------------------	---

RICONOSCIMENTO (M)

Tale prova dovrà essere somministrata se il soggetto sbaglia nel richiamo di uno o più items. Se il soggetto richiama tutti gli items, si assegnano 5 punti e tale prova non viene effettuata. Se viene richiamata soltanto una parte, si comincia segnando gli items richiamati nella colonna grigia posta sul lato destro. Poi si testano gli items non richiamati dicendo: "ok, ora le fornirò alcuni aiuti: qual'era il nome X, Y o Z? e così via. Ogni item riconosciuto vale un punto e si somma al punteggio ottenuto attraverso il richiamo.

Mauro Rossi	Mario Rossetti	Mario Rosati	richiamati	(punti 0-5) <input type="text"/>
p.zza Garibaldi 39	p.zza Galimberti 52	Via Garibaldi 59	richiamati	
Ponsacco	Pontedera	Empoli	richiamati	
Lucca	Pistoia	Pisa	richiamati	

PUNTEGGIO GENERALE

(somma punteggio caselle in grigio) MMSE	/30
(somma punteggio totale) ACE-R	/100

PUNTEGGI PARZIALI

(AO) attenzione e orientamento	/18
(M) memoria	/26
(F) fluenza	/14
(L) linguaggio	/26
(VS) visuospatiale	/16

8.6. ALLEGATO 6

ATLANTE - Sistema di Valutazione Multidimensionale

Operatore: _____ Data di compilazione: _____

Clinical Dementia Rating Scale - CDR

	Normale CDR 0	Demenza dubbia CDR 0,5	Demenza lieve CDR 1	Demenza moderata CDR 2	Demenza grave CDR 3
Memoria	Memoria adeguata o smemorata occasionale	Lieve smemorata permanente; parziale rievocazione di eventi	Perdita di memoria modesta per eventi recenti; interferenza con attività quotidiane	Perdita di memoria severa; materiale nuovo perso rapidamente	Perdita di memoria grave; rimangono alcuni frammenti
Orientamento	Perfettamente orientato		Alcune difficoltà nel tempo; possibile disorientamento topografico	Usualmente disorientamento temporale, spesso spaziale	Orientamento solo personale
Giudizio e soluzione di problemi	Risolve bene i problemi giornalieri; giudizio adeguato rispetto al passato	Dubbia compromissione nella soluzione di problemi; analogie e differenze (prove di ragionamento)	Difficoltà moderata; esecuzione di problemi complessi; giudizio sociale adeguato	Difficoltà severa nell'esecuzione di problemi complessi; giudizio sociale compromesso	Incapace di dare giudizi o di risolvere problemi
Attività sociali	Attività indipendente e livelli usuali in lavoro, acquisti, pratiche burocratiche	Solo dubbia compromissione nelle attività descritte	Incapace di compiere indipendentemente le attività, a esclusione di attività facili	Nessuna pretesa di attività indipendente fuori casa; in grado di essere portato fuori casa	Nessuna pretesa di attività indipendente fuori casa; non in grado di uscire
Casa e tempo libero	Vita domestica e interessi intellettuali conservati	Vita domestica e interessi intellettuali lievemente compromessi	Lieve ma sensibile compromissione della vita domestica; abbandono hobby e interessi	Interessi ridotti, non sostenuti, vita domestica ridotta a funzioni semplici	Nessuna funzionalità fuori dalla propria camera
Cura personale	Interamente capace di curarsi della propria persona	Richiede facilitazione	Richiede aiuto per vestirsi, igiene, utilizzazione di effetti personali	Richiede molta assistenza per cura personale; non incontinenza urinaria	Richiede molta assistenza per cura personale; incontinenza urinaria
CDR 4: demenza molto grave Il paziente presenta severo deficit del linguaggio o della comprensione, problemi nel riconoscere i famigliari, incapacità a deambulare in modo autonomo, problemi ad alimentarsi da solo e nel controllare la funzione intestinale o vescicale					
CDR 5: demenza terminale In paziente richiede assistenza totale perché completamente incapace di comunicare, in stato vegetativo, allettato, incontinente.					

8.7. ALLEGATO 7

VISUAL SEARCH

Mostrare al soggetto la 1° matrice e dire: "Ora Lei dovrà sbarrare con una matita tutti i numeri corrispondenti a quelli indicati in testa alla matrice". La riga A serve come esempio; se il soggetto dimostra di aver compreso il compito non lo si corregge più e la riga B ha funzione di run-in. Si comincia a contare il tempo solo a partire dalla riga I. Non si consente di correggere sbarramenti già fatti. Tempo max. per ogni matrice: 45 sec. Si consente al soggetto di completare il compito, segnando i numeri barrati dopo il 45° sec. e si annota il tempo reale di completamento. Se il soggetto impiega meno di 45 sec., si annota il tempo.

A) 2 6 5 9 4 5 2 5 2 6	A) 2 6 5 9 4 5 2 5 2 6	A) 2 6 5 9 4 5 2 5 2 6
B) 4 1 2 5 1 3 0 4 9 1	B) 4 1 2 5 1 3 0 4 9 1	B) 4 1 2 5 1 3 0 4 9 1
I) 0 6 7 6 8 9 8 0 8 0	I) 0 6 7 6 8 9 8 0 8 0	I) 0 6 7 6 8 9 8 0 8 0
II) 9 0 4 3 0 1 9 3 7 6	II) 9 0 4 3 0 1 9 3 7 6	II) 9 0 4 3 0 1 9 3 7 6
III) 7 9 5 3 7 8 8 9 7 6	III) 7 9 5 3 7 8 8 9 7 6	III) 7 9 5 3 7 8 8 9 7 6
IV) 7 3 7 6 8 5 8 5 3 2	IV) 7 3 7 6 8 5 8 5 3 2	IV) 7 3 7 6 8 5 8 5 3 2
V) 5 2 3 1 2 3 1 7 2 8	V) 5 2 3 1 2 3 1 7 2 8	V) 5 2 3 1 2 3 1 7 2 8
VI) 4 1 7 4 7 6 9 1 8 3	VI) 4 1 7 4 7 6 9 1 8 3	VI) 4 1 7 4 7 6 9 1 8 3
VII) 2 7 4 2 6 2 9 4 5 0	VII) 2 7 4 2 6 2 9 4 5 0	VII) 2 7 4 2 6 2 9 4 5 0
VIII) 4 3 4 0 4 3 0 2 8 2	VIII) 4 3 4 0 4 3 0 2 8 2	VIII) 4 3 4 0 4 3 0 2 8 2
IX) 6 1 5 6 1 5 8 3 6 9	IX) 6 1 5 6 1 5 8 3 6 9	IX) 6 1 5 6 1 5 8 3 6 9
X) 4 5 2 8 1 3 9 1 5 1	X) 4 5 2 8 1 3 9 1 5 1	X) 4 5 2 8 1 3 9 1 5 1
XI) 7 9 7 5 0 7 3 4 0 8	XI) 7 9 7 5 0 7 3 4 0 8	XI) 7 9 7 5 0 7 3 4 0 8
TOT. _____	TOT. _____	TOT. _____
TOT COMPLESSIVO: _____/60		

PUNTEGGI: N° totale di di risposte fornite entro 45 sec. nelle 3 matrici (range: 0-60). Per le correzioni del punteggio vedi Manuale Spinnler e Tognoni, pag. 49.

Punt. Equiv.: 0 = 0-30; 1 = 31-36; 2 = 37-43; 3 = 44-48; 4 = >48

a)	2	6	5	9	4	5	2	5	2	6
b)	4	1	2	5	1	3	0	4	9	1
I)	0	6	7	6	8	9	8	0	8	0
II)	9	0	4	3	0	1	9	3	7	6
III)	7	9	5	3	7	8	8	9	7	6
IV)	7	3	7	6	8	5	8	5	3	2
V)	5	2	3	1	2	3	1	7	2	8
VI)	4	1	7	4	7	6	9	1	8	3
VII)	2	7	4	2	6	2	9	4	5	0
VIII)	4	3	4	0	4	3	0	2	8	2
IX)	6	1	5	6	1	5	8	3	6	9
X)	4	5	2	8	1	3	9	1	5	1
XI)	7	9	7	5	0	7	3	4	0	8

2 6

a)	2	6	5	9	4	5	2	5	2	6
b)	4	1	2	5	1	3	0	4	9	1
I)	0	6	7	6	8	9	8	0	8	0
II)	9	0	4	3	0	1	9	3	7	6
III)	7	9	5	3	7	8	8	9	7	6
IV)	7	3	7	6	8	5	8	5	3	2
V)	5	2	3	1	2	3	1	7	2	8
VI)	4	1	7	4	7	6	9	1	8	3
VII)	2	7	4	2	6	2	9	4	5	0
VIII)	4	3	4	0	4	3	0	2	8	2
IX)	6	1	5	6	1	5	8	3	6	9
X)	4	5	2	8	1	3	9	1	5	1
XI)	7	9	7	5	0	7	3	4	0	8

1 4 9

a)	2	6	5	9	4	5	2	5	2	6
b)	4	1	2	5	1	3	0	4	9	1
I)	0	6	7	6	8	9	8	0	8	0
II)	9	0	4	3	0	1	9	3	7	6
III)	7	9	5	3	7	8	8	9	7	6
IV)	7	3	7	6	8	5	8	5	3	2
V)	5	2	3	1	2	3	1	7	2	8
VI)	4	1	7	4	7	6	9	1	8	3
VII)	2	7	4	2	6	2	9	4	5	0
VIII)	4	3	4	0	4	3	0	2	8	2
IX)	6	1	5	6	1	5	8	3	6	9
X)	4	5	2	8	1	3	9	1	5	1
XI)	7	9	7	5	0	7	3	4	0	8

8.8. ALLEGATO 8

Pagina 1 di 4

Iniziali del/della paziente _____ N° di identificazione del/della paziente _____ Data _____ Ora _____

QUESTIONARIO DELL'UNIVERSITÀ DI PITTSBURGH SULLA QUALITÀ DEL SONNO (Italian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index - PSQI)

ISTRUZIONI:

Le seguenti domande riguardano le sue abitudini relative al sonno solo nell'ultimo mese (ultimi 30 giorni). Le sue risposte dovrebbero indicare nel modo più preciso possibile come è stato il suo sonno nella maggior parte dei giorni e delle notti nell'ultimo mese. La preghiamo di rispondere a tutte le domande.

1. Nell'ultimo mese, a che ora è andato/a a letto di solito la sera?

ORA _____

2. Nell'ultimo mese, quanto tempo (in minuti) ha impiegato di solito per addormentarsi ogni sera?

MINUTI _____

3. Nell'ultimo mese, a che ora si è alzato/a di solito la mattina?

ORA _____

4. Nell'ultimo mese, quante ore ha dormito veramente per notte? (Questo numero può essere diverso dal numero di ore passate a letto.)

ORE DI SONNO PER NOTTE _____

Per ciascuna delle seguenti domande, faccia una crocetta sulla risposta più adatta al suo caso. La preghiamo di rispondere a tutte le domande.

5. Nell'ultimo mese, quante volte ha avuto difficoltà a dormire a causa dei seguenti motivi:

- a) ha impiegato più di 30 minuti ad addormentarsi

Non nell'ultimo mese _____	Meno di una volta alla settimana _____	Una o due volte alla settimana _____	Tre o più volte alla settimana _____
----------------------------	--	--------------------------------------	--------------------------------------

- b) si è svegliato/a durante la notte o di mattina presto prima del solito

Non nell'ultimo mese _____	Meno di una volta alla settimana _____	Una o due volte alla settimana _____	Tre o più volte alla settimana _____
----------------------------	--	--------------------------------------	--------------------------------------

- c) ha dovuto alzarsi per andare in bagno
- | | | | |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Non nell' ultimo mese _____ | Meno di una volta alla settimana _____ | Una o due volte alla settimana _____ | Tre o più volte alla settimana _____ |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
- d) non riusciva a respirare bene
- | | | | |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Non nell' ultimo mese _____ | Meno di una volta alla settimana _____ | Una o due volte alla settimana _____ | Tre o più volte alla settimana _____ |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
- e) tossiva o russava forte
- | | | | |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Non nell' ultimo mese _____ | Meno di una volta alla settimana _____ | Una o due volte alla settimana _____ | Tre o più volte alla settimana _____ |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
- f) sentiva troppo freddo
- | | | | |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Non nell' ultimo mese _____ | Meno di una volta alla settimana _____ | Una o due volte alla settimana _____ | Tre o più volte alla settimana _____ |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
- g) sentiva troppo caldo
- | | | | |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Non nell' ultimo mese _____ | Meno di una volta alla settimana _____ | Una o due volte alla settimana _____ | Tre o più volte alla settimana _____ |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
- h) ha fatto brutti sogni
- | | | | |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Non nell' ultimo mese _____ | Meno di una volta alla settimana _____ | Una o due volte alla settimana _____ | Tre o più volte alla settimana _____ |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
- i) ha avuto dolori
- | | | | |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Non nell' ultimo mese _____ | Meno di una volta alla settimana _____ | Una o due volte alla settimana _____ | Tre o più volte alla settimana _____ |
|-----------------------------|--|--------------------------------------|--------------------------------------|
- j) Altro/i motivo/i, la preghiamo di specificare _____

Quanto spesso nell'ultimo mese ha avuto difficoltà a dormire per questo/i motivo/i?

Non nell' ultimo mese _____	Meno di una volta alla settimana _____	Una o due volte alla settimana _____	Tre o più volte alla settimana _____
-----------------------------	--	--------------------------------------	--------------------------------------

6. Nell'ultimo mese, come giudicherebbe in generale la qualità del suo sonno?

Molto buona _____

Abbastanza buona _____

Abbastanza scadente _____

Molto scadente _____

7. Nell'ultimo mese, quante volte ha preso farmaci che potessero aiutarla a dormire (con ricetta medica o da banco)?

Non nell'ultimo mese _____ Meno di una volta alla settimana _____ Una o due volte alla settimana _____ Tre o più volte alla settimana _____

8. Nell'ultimo mese, quanto spesso ha fatto fatica a rimanere sveglio/a mentre guidava, mangiava, o stava facendo delle attività in compagnia di altre persone?

Non nell'ultimo mese _____ Meno di una volta alla settimana _____ Una o due volte alla settimana _____ Tre o più volte alla settimana _____

9. Nell'ultimo mese, ha avuto difficoltà ad avere l'entusiasmo sufficiente per portare a termine le cose?

Nessuna difficoltà _____

Qualche difficoltà _____

Molte difficoltà _____

Moltissime difficoltà _____

10. Divide il letto o l'alloggio con qualcuno?

Non divido il letto o l'alloggio con nessuno _____

Qualcuno dorme in un'altra stanza _____

Dormo nella stessa stanza, ma non nello stesso letto con qualcuno _____

Dormo nello stesso letto con qualcuno _____

Se divide l'alloggio o il letto con qualcuno, gli/le chiedo quante volte nell'ultimo mese lei ha . . .

a) ... russato forte

Non nell'ultimo mese _____ Meno di una volta alla settimana _____ Una o due volte alla settimana _____ Tre o più volte alla settimana _____

b) ... avuto lunghe pause tra un respiro e l'altro mentre dormiva

Non nell'ultimo mese _____ Meno di una volta alla settimana _____ Una o due volte alla settimana _____ Tre o più volte alla settimana _____

c) ... avuto scatti o movimenti bruschi alle gambe mentre dormiva

Non nell'ultimo mese _____ Meno di una volta alla settimana _____ Una o due volte alla settimana _____ Tre o più volte alla settimana _____

d) ... avuto episodi di disorientamento o confusione quando si è svegliato/a di notte

Non nell' ultimo mese _____	Meno di una volta alla settimana _____	Una o due volte alla settimana _____	Tre o più volte alla settimana _____
--------------------------------	---	---	---

e) Altro/i tipo/i di irrequietezza mentre dormiva, la preghiamo di specificare _____

Non nell' ultimo mese _____	Meno di una volta alla settimana _____	Una o due volte alla settimana _____	Tre o più volte alla settimana _____
--------------------------------	---	---	---

© 1989, University of Pittsburgh. All rights reserved. Translated in 2006, by Mapi Linguistic Validation under license and distributed by Mapi Research Trust under license.

Developed by Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., and Kupfer, D.J. of the University of Pittsburgh using National Institute of Mental Health Funding. *Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: Psychiatry Research, 28:193-213, 1989.*

This form may only be used for non-commercial education and research purposes. If you would like to use this instrument for commercial purposes or for commercially sponsored research, please contact the Office of Technology Management at the University of Pittsburgh at 412-648-2206 for licensing information.

Contact Mapi Research Trust for information on translated versions. (E-mail: PROinformation@mapi-trust.org – Internet: www.proqolid.org)

8.9. ALLEGATO 9

Scala Epworth sulla sonnolenza (ESS)

Nome: _____ Data di oggi: _____

Età (in anni): _____ Sesso (Maschio= M, Femmina= F): _____

Quanto è probabile che, anziché sentirsi semplicemente stanco/a, lei si assopisca o si addormenti nelle seguenti situazioni?

Faccia riferimento al suo modo di vivere abituale negli ultimi tempi.

Anche se non ha fatto qualcuna di queste cose recentemente, cerchi di pensare a come si sarebbe sentito/a.

Scelga da questa lista di risposte il **numero più appropriato**:

- 0 = non si assopirebbe **mai**
- 1 = **scarsa probabilità** di assopirsi
- 2 = **moderata probabilità** di assopirsi
- 3 = **alta probabilità** di assopirsi

È importante che risponda a ciascuna domanda come meglio può.

Situazione	Probabilità di Assopirsi (0-3)
Leggere stando seduto/a _____	—
Guardare la TV _____	—
Stare seduto/a senza fare niente in un luogo pubblico (per es., a teatro, al cinema o a una riunione) _____	—
Stare in macchina come passeggero per un'ora senza fare soste _____	—
Riposare disteso/a nel pomeriggio quando le circostanze lo permettono _____	—
Parlare con qualcuno stando seduto/a _____	—
Stare seduto/a tranquillamente dopo un pranzo durante il quale non ha bevuto vino, birra o altre bevande alcoliche _____	—
In auto, mentre è fermo/a per pochi minuti nel traffico _____	—

GRAZIE PER LA COLLABORAZIONE

© M.W. Johns 1990-97. Utilizzato su licenza

8.10. ALLEGATO 10

Quality of Life in Alzheimer’s Disease cont’d

QOL-AD

UWMC/ADPRI/QOL Aging and Dementia: Quality of Life in AD Quality of Life: AD (Participant Version)					Score (for clinician’s use only)
ID Number □□□□□□	Assessment Number □□	Interview Date □□ □□ □□ Month Day Year			
Instructions: Interviewer administer according to standard instructions. Circle your responses.					
1. Physical health	Poor	Fair	Good	Excellent	
2. Energy	Poor	Fair	Good	Excellent	
3. Mood	Poor	Fair	Good	Excellent	
4. Living situation	Poor	Fair	Good	Excellent	
5. Memory	Poor	Fair	Good	Excellent	
6. Family	Poor	Fair	Good	Excellent	
7. Marriage	Poor	Fair	Good	Excellent	
8. Friends	Poor	Fair	Good	Excellent	
9. Self as a whole	Poor	Fair	Good	Excellent	
10. Ability to do chores around the house	Poor	Fair	Good	Excellent	
11. Ability to do things for fun	Poor	Fair	Good	Excellent	
12. Money	Poor	Fair	Good	Excellent	
13. Life as a whole	Poor	Fair	Good	Excellent	
Comments: _____ _____					Total

8.11. ALLEGATO 11

Paziente:

Data:

MEDAS: score di aderenza quantitativo alla dieta mediterranea basato su 14 elementi

Alimenti e frequenza di consumo	Criterio per 1 punto	Specifica	Punteggio
1. Utilizza l'olio d'oliva come principale grasso per condimento in cucina?	SI		
2. Quanto olio d'oliva consuma al giorno (incluso l'olio per frittura, per condire verdura cruda, per pasti fuori casa, ecc.)?	≥ 4 cucchiaini da tavola		
3. Quante porzioni di verdura consuma al giorno? (una porzione intera = 200 g; il contorno = 1/2 porzione ossia 100 g)	≥ 2 (almeno 1 porzione di verdura cruda o insalata)		
4. Quante porzioni di frutta consuma al giorno (incluse le spremute di frutta)?	≥ 3		
5. Quante porzioni di carne rossa, hamburger o insaccati (prosciutto, salsiccia ecc...) consuma al giorno? (Una porzione = 100-150 g)	< 1		
6. Quante porzioni di burro, margarina o panna consuma al giorno? (1 porzione=12 g)	< 1		
7. Quante bevande zuccherate/gassate consuma al giorno?	< 1		
8. Quanto vino consuma alla settimana (bicchieri)?	≥ 7 bicchieri		
9. Quante porzioni di legumi consuma alla settimana? (Una porzione = 150 g)	≥ 3		
10. Quante porzioni di pesce/frutti di mare consuma a settimana? (una porzione di pesce = 100-150 g; una porzione di frutti di mare = 200 g o 4-5 unità)	≥ 3		
11. Quante volte consuma prodotti industriali dolci (non fatti in casa) a settimana, quali torte, pastine, biscotti, merendine, crema pasticciera?	< 3		
12. Quante volte consuma frutta secca a settimana? (una porzione = 30 g)	≥ 3		
13. Preferisce mangiare carne bianca (pollo, tacchino, coniglio) invece di carne rossa (manzo, suino, hamburger o salsiccia)?	SI		
14. Quante volte a settimana consuma verdure, pasta, riso o altri piatti con uso di soffritto (sugo di pomodoro e cipolla o aglio o porro saltati nell'olio d'oliva)?	≥ 2		
	TOTALE		

8.12. ALLEGATO 12

NRS-2002

1	Il BMI è < 20,5?	SI	NO
2	Il paziente ha perso peso negli ultimi 3 mesi?	SI	NO
3	Il paziente ha ridotto gli introiti alimentari nell'ultima settimana?	SI	NO
4	Il paziente presenta una patologia acuta grave?	SI	NO

Se la risposta è SI ad almeno una delle domande è necessaria una valutazione nutrizionale completa.

ALTERATO STATO NUTRIZIONALE		GRAVITÀ DELLA PATOLOGIA (≈ aumento dei fabbisogni)	
Assente Score 0	Stato nutrizionale normale	Assente Score 0	Fabbisogni nutrizionali normali
Lieve Score 1	Perdita di peso >5 % in 3 mesi oppure Introiti alimentari tra 50-75% dei normali fabbisogni nelle settimane precedenti	Lieve Score 1	Traumi con fratture Paziente cronico, in particolare con complicazioni acute: cirrosi, COPD . <i>Emodialisi cronica, diabete, oncologia</i>
Moderato Score 2	Perdita di peso >5 % in 2 mesi oppure BMI 18,5-20 + alterate cond. generali oppure Introiti alimentari tra 25-50% dei normali fabbisogni nelle settimane precedenti	Moderato Score 2	Chirurgia addominale maggiore Ictus <i>Polmoniti gravi, onco-ematologia</i>
Grave Score 3	Perdita di peso >5 % in 1 mese (>15% in 3 mesi) oppure BMI < 18,5 + alterate cond. generali oppure Introiti alimentari tra 0-25% dei normali fabbisogni nelle settimane precedenti	Grave Score 3	Trauma cranico Trapianto di midollo <i>Pazienti della terapia intensiva (APACHE > 10)</i>
Score:		+ Score:	
= Score totale: <input type="text"/>			
Età se ≥ 70 anni aggiungere 1 score allo score totale; Score corretto per età = <input type="text"/>			