

QMC

Quaderni di Medicina e Chirurgia



L'alfa-lattoalbumina
nella gestione dello
stress e mantenimento
delle funzioni cognitive

PACINI
EDITORE
MEDICINA

Direttore Responsabile

Patrizia Alma Pacini

Edizione

Pacini Editore Srl

Via A. Gherardesca 1 • 56121 Pisa

Tel. 050 313011 • Fax 050 3130300

info@pacinieditore.it • www.pacinimedicina.it

Marketing Dept Pacini Editore Medicina

Andrea Tognelli

Medical Project - Marketing Director

Tel. 050 3130255 • atognelli@pacinieditore.it

Fabio Poponcini

Sales Manager • Tel. 050 3130218 • fpoponcini@pacinieditore.it

Alessandra Crosato

Junior Sales Manager • Tel. 050 31 30 239 • acrosato@pacinieditore.it

Manuela Mori

Advertising Manager • Tel. 050 3130217 • mmori@pacinieditore.it

Redazione

Lucia Castelli

Tel. 050 3130224 • lcastelli@pacinieditore.it

Grafica e impaginazione

Massimo Arcidiacono

Tel. 050 31 30 231 • marcidiacono@pacinieditore.it

Stampa

Industrie Grafiche Pacini • Pisa

© Copyright by Pacini Editore Srl • Pisa

Registrazione al Tribunale di Pisa n. 23 del 12/12/1998

Quaderni di Medicina e Chirurgia 2017, n. 2

L'editore resta a disposizione degli aventi diritto con i quali non è stato possibile comunicare e per le eventuali omissioni.

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le riproduzioni effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata da AIDRO, Corso di Porta Romana n. 108, Milano 20122, e-mail segreteria@aidro.org e sito web www.aidro.org

Introduzione

Claudio Mencacci

Dipartimento Salute Mentale e Neuroscienze,
ASST Fatebenefratelli - Sacco, Milano

Si osserva con grande frequenza la contemporanea espressione di sintomi della sfera ansiosa e della sfera depressiva. Questo tipo di legame si manifesta con modalità e decorso clinico differenti: a volte persone con patologie organiche manifestano sintomi di ansia che solo successivamente si associano a una deflessione dell'umore, in altre occasioni sindromi depressive parzialmente trattate residuano in una cronica sintomatologia ansiosa, ma più frequentemente il medico si occupa di persone che manifestano entrambi i sintomi contemporaneamente.

La misurazione (stadiazione) dell'intensità e della gravità dei disturbi depressivi e di ansia ha occupato i clinici per molti anni, perché da questo dipendeva l'indicazione di quali interventi fossero maggiormente indicati, la loro successione o combinazione e il coinvolgimento delle diverse figure professionali.

Utili, oltre all'attenta valutazione sintomatologica e clinica, si è dimostrato l'utilizzo di alcune scale psicometriche che permettono di valutare la gravità e monitorare gli effetti del trattamento. In particolare la *Hamilton Rating Scale* Ansia e Depressione (HSR-A HSR-D), la MADRAS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*), la STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*), la PHQ 9 (*Patient Health Questionnaire-9*), la GAD-7 (*Generalized Anxiety Disorder-7*), inoltre le scale di autovalutazione dell'Ansia e della Depressione di Zung sono in grado di indicare attraverso 20 domande l'intensità dell'ansia (bassa, moderata, elevata meritevole di attenzione clinica) o della depressione (nella norma, moderata, elevata meritevole di attenzione clinica).

Le attuali condizioni di vita e di elevato stress contribuiscono ad aumentare la frequenza di nuovi casi di disturbi d'ansia da disadattamento e di sviluppo di depressione. Un'indagine recentemente condotta in Europa (Wittchen et al., 2011) ha dimostrato che i disturbi affettivi comuni, ansia e depressione, hanno una prevalenza del 12% per disturbi di ansia clinicamente significativi e del 5-7% per la depressione maggiore. Il sesso femminile presenta un rischio di sviluppare il disturbo doppio rispetto al sesso maschile, le fasce di età più giovani risultano le più colpite insieme a quelle più anziane. In Italia una stima dei livelli di prevalenza omogenei prevede disturbi clinicamente rilevanti di ansia e depressione che riguardano circa 12 milioni di persone. Una recente indagine in Australia ha mostrato come la disabilità che i disturbi psichici comportano nella popolazione (pari a circa il 20% di quella indotta da tutte le malattie) sia do-

vuta per il 70% ad ansia e depressione (35% + 35%). Non è detto che sentirsi di umore depresso e privi di forze, non avere interessi e dormire male voglia dire per forza che si soffre di un disturbo depressivo per il quale è necessario sottoporsi a delle cure. Possono infatti esistere momenti della vita nei quali, dopo un evento particolarmente stressante, ci si sente in queste condizioni, senza che ci si debba considerare "malati". Si potrebbe dire che la tristezza fa parte delle tante e variate esperienze che si possono fare nel corso della vita. Quando però questa tristezza assume certe caratteristiche specifiche, ecco che dalla comune tristezza si passa a una forma clinica di depressione. Come per l'ipertensione e il diabete, il confine tra la maggior parte dei disturbi mentali e il range della normalità non esiste in natura, ma va fissato sulla base dell'utilità clinica e del livello significativo di disagio o di disabilità nella vita sociale, nel lavoro o in altre importanti attività. Inoltre un parametro di gravità (numero, intensità e durata dei sintomi) tarato sull'utilità clinica, permette di stadiare depressione e ansia in sottosoglia lieve, moderata, grave.

Depressione sottosoglia

Siamo davanti a un *continuum* che va dalla tristezza in risposta a eventi vitali (emozione primaria) in un crescendo di intensità e durata nel tempo della deflessione, del tono dell'umore e degli altri sintomi, verso una depressione lieve-moderata-grave. Tra tristezza normale e depressione lieve troviamo la forma definita come depressione subclinica (pochissimi sintomi, 2-4 lievi, prevalentemente di tipo somatico e cognitivo).

Depressione lieve: sono presenti pochi sintomi, o nessuno, in eccesso rispetto a quelli richiesti per porre la diagnosi; l'intensità dei sintomi causa disagio, ma è gestibile; i sintomi comportano una lieve compromissione del funzionamento sociale o lavorativo.

Depressione moderata: il numero dei sintomi, l'intensità dei sintomi e/o la compromissione funzionale sono tra "lieve" e "grave".

Depressione grave: il numero dei sintomi è sostanzialmente in eccesso rispetto a quello richiesto per porre la diagnosi; l'intensità dei sintomi è causa di grave disagio e non gestibile; i sintomi interferiscono in modo marcato con il funzionamento sociale e lavorativo.

Quando la depressione è di lieve entità, si tratta quindi di una cosiddetta depressione minore o sottosoglia, l'efficacia degli antidepressivi non è diversa da quella del placebo.

Si deve immaginare l'esistenza di un *continuum* in ordine crescente di gravità: la depressione minore (sottosoglia), la depressione maggiore di lieve gravità, la

depressione maggiore di media gravità, la depressione maggiore di elevata gravità. L'efficacia degli antidepressivi cresce al crescere di questo *continuum* depressivo, e diventa clinicamente rilevante nelle forme maggiori di intensità medio-grave.

L'impiego di antidepressivi andrebbe riservato solo alle forme depressive maggiori di intensità medio-grave. Nelle forme depressive minori vengono viceversa suggeriti approcci di tipo psicologico che possano supportare il paziente fornendogli quei fattori curativi aspecifici tipici del placebo, come la presa in carico, il tempo dedicato al paziente, il vissuto positivo di essere curati e altri ancora che di per sé hanno valore terapeutico.

Forme sottosoglia di depressione sono trattate con benzodiazepine, che hanno solo un'azione contro l'ansia e nessuna efficacia antidepressiva. "Il fatto è che in circa 2 casi su 3 le forme depressive si accompagnano a sintomi ansiosi e a insonnia, sintomi sui quali le benzodiazepine sono piuttosto efficaci". Le benzodiazepine rimangono un trattamento molto diffuso nelle forme di ansia acute, brevi, transitoria e ipnoinducibile, pur svolgendo un'azione sintomatica e non curativa e accompagnate da una necessaria vertenza sui fenomeni di tolleranza e di sospensione.

Rimane aperto il trattamento delle forme subcliniche (sottosoglia) e lievi, dove i dati indicano parità di efficacia tra interventi farmacologici-psicoterapici/psicoeducativi-psicosociali. La risposta ai farmaci antidepressivi non è influenzata dal fatto che la depressione sia stata preceduta o meno da un evento di vita significativo.

Esistono condizioni di deflessione dell'umore lieve e/o di ansia che si sviluppano dopo eventi di stress che non si qualificano per episodi depressivi definiti completamente secondo i criteri diagnostici attualmente previsti dai manuali nosografici, pur presentando segni di rilievo clinico capaci di produrre sofferenza nell'individuo. Spesso riguarda soggetti con particolare vulnerabilità allo stress, per cui il trattamento con antidepressivi risulta non indicato in modo continuativo. Per tali soggetti potrebbe, in alcune occasioni, essere indicato avviare interventi di supplementazione dietetica finalizzata a migliorare la resistenza allo stress. Tali interventi passano, a giudizio di una letteratura ormai consolidata, tramite il potenziamento della disponibilità di precursori serotoninergici, con la finalità di stimolare la trasmissione di 5-idrossitriptamina. Questo è l'ambito di intervento dei più diffusi antidepressivi oggi in commercio. L'implementazione dietetica di precursori di questo neurotrasmettitore può risultare una strategia di intervento per condizioni lievi o per intervenire preventivamente in soggetti a rischio di sviluppare risposte disadattative allo stress.

Il precursore della serotonina più noto è L-triptofano (TRP) che è disponibile come supplemento dietetico e

come tale è stato testato. I risultati ottenuti sulla sua efficacia come antidepressivo sono stati caratterizzati da evidenze limitate o inconsistenti, pertanto non è utilizzabile come intervento alternativo all'utilizzo degli antidepressivi. Maggiori dati si sono accumulati sugli effetti di un'implementazione di TRP nel migliorare i bias cognitivi associati a patologia depressiva e d'ansia e soprattutto per rendere più efficiente la gestione dello stress in soggetti vulnerabili.

L'intervento terapeutico sugli stili di vita

I dati più rilevanti riguardano l'implementazione dietetica di un aminoacido essenziale come il triptofano con effetti rilassanti e ipnotici nella somministrazione in acuto e una capacità di modulazione del tono affettivo su periodi prolungati. Altrettanto interessante sembra essere un utilizzo costante di un'alimentazione ricca di acido folico e acidi grassi polinsaturi (omega 3).

Un altro importante elemento di trattamento e prevenzione della patologia depressiva risulta essere la regolare attività fisica. Numerose ricerche indicano l'effetto positivo della regolare attività sia nel condurre, come unico intervento, a un significativo miglioramento nelle condizioni più lievi, sia nel favorire una risposta clinica in corso di trattamenti antidepressivi nelle forme più gravi. L'attività fisica regolare inoltre produce anche un effetto protettivo sul rischio di recidiva.

Recenti studi indicano come l'attività fisica (camminare) condotta 3 volte alla settimana per almeno 40-60 minuti possa significativamente ridurre fenomeni di decadimento cognitivo con riduzione delle patologie degenerative. L'attività fisica avrebbe un'azione di stimolo sulla neurogenesi a tutte le età. Questo dato apre a importanti opportunità di facilitare l'attività fisica nelle persone sopra i 60 anni e a utilizzare al meglio gli spazi cittadini.

L'intervento psicoterapico

Solo negli ultimi anni sono emerse, grazie alle conoscenze fornite dalle neuroscienze, nuove evidenze sull'efficacia anche biologica di interventi psicoterapici nella terapia depressiva. Un intervento psicoterapico, quando efficace, è in grado di produrre modificazioni dell'architettura neuronale del paziente depresso, che appaiono complementari a quelli messi in atto dai trattamenti antidepressivi parimenti efficaci.

Recentemente sono state pubblicate, a seguito del rinnovato interesse della comunità scientifica, ricerche da cui emerge un'efficacia antidepressiva degli interventi psicoterapici (con maggior frequenza gli studi sono relativi a modalità di intervento cognitivo comportamentale) solo lievemente inferiore rispetto al trattamento standard con antidepressivi (Cuijpers, 2008).

1. I disturbi ansioso-depressivi sotto soglia

La contemporanea espressione di sintomi della sfera ansiosa e della sfera depressiva rappresenta un riscontro frequente nella pratica medica in ambito psichiatrico sia in un setting di medicina generale, sia in un setting specialistico^{1,2}. Le condizioni di stress elevato e le difficoltà che caratterizzano il vivere quotidiano contribuiscono ad aumentare la frequenza di nuovi casi di disturbi d'ansia da disadattamento e di sviluppo di depressione³. Ma non solo. La presenza contemporanea di ansia e depressione aumenta notevolmente l'utilizzazione di risorse mediche e si associa a una maggiore cronicità dei disturbi, un più lento recupero, una maggiore frequenza di recidive e una importante disabilità psico-sociale⁴. Un aspetto non trascurabile è legato all'evidenza che la patologia ansioso-depressiva presenta frequentemente caratteristiche subcliniche; i sintomi sottosoglia non possono e non devono essere considerati una condizione benigna, ma vanno trattati tanto quanto i disturbi conclamati. Il disconoscimento di una condizione subclinica, la mancata valutazione di una suscettibilità biologica verso i disturbi affettivi possono assumere una connotazione prognostica negativa per l'individuo e la comunità. Talvolta, infatti, tali condizioni possono esitare in forme cliniche più gravi o assumere un decorso cronico dove i tempi di risoluzione e di recupero sono più lunghi e sono raggiunti con maggiore difficoltà. I pazienti con condizione mista ansioso-depressiva subsindromica hanno un livello di disabilità rivelatosi essere più vicino ai pazienti che soddisfano i criteri diagnostici di depressione maggiore che non a quelli che non manifestano sintomi ansioso-depressivi. Secondo alcuni studi 1 su 5 di questi pazienti rischia lo sviluppo di un disturbo depressivo maggiore entro 12 mesi⁴.

Uno studio di Cuijpers et al. ha evidenziato un rischio di sviluppo di depressione maggiore a partire da uno stato depressivo subclinico dell'8% in due anni⁵.

Generalmente viene definito subsindromico o sottosoglia ogni disturbo che non abbia i requisiti minimi richiesti per essere inquadrato in una delle categorie diagnostiche dei moderni manuali tassonomici di frequente uso nella pratica clinica. Si tratta di condizioni che, se valutate secondo un approccio diagnostico tradizionale, standardizzato su criteri tassonomici categoriali, vengono definite "al limite", sotto la "soglia" patologica, senza cioè "evidenti", "gravi" manifestazioni psicopatologiche e che dimostrano una realtà clinica apparentemente trascurabile sul funzionamento generale dell'individuo. Tuttavia queste alterazioni del vissuto soggettivo possono in varia misura, con deficit della funzione co-

gnitiva, interferire con il rendimento sociale e lavorativo, impedendo di raggiungere il livello ottimale. Sono in ogni caso fonte di disagio e di malessere per l'individuo. Gli esempi di queste alterazioni "subsindromiche" del vissuto soggettivo sono molti. Essi vanno dalle moderate variazioni circadiane del tono dell'umore, dal vissuto soggettivo della stanchezza e della fatica, dalle alterazioni globali della cenestesi ("non sentirsi fisicamente in forma") a vissuti sfumati di tipo depressivo (tristezza, inadeguatezza, esagerata autocritica) e, inoltre, dalla comparsa di piccoli fastidi o dolori transitori a un aumento del grado di irritabilità (ridotta soglia di tolleranza alla frustrazione). Questi vissuti soggettivi spesso non presentano i caratteri di immutabilità e stabilità, al contrario variano nel tempo, risultano influenzati da eventi quotidiani anche di entità non rilevante e sono condizionati da fattori fisici e biologici di varia natura.

È stato indicato da Judd et al. che la depressione subsindromica presenta nella popolazione generale una prevalenza compresa tra 8-9%, con una maggiore espressione nel sesso femminile (65% dei casi valutati) e nei soggetti d'età superiore ai 60 anni⁶. Nello studio il 60% del campione lamentava solo due sintomi depressivi, mentre una casistica più esigua riferiva l'esperienza di 4 sintomi, senza tuttavia raggiungere mai la "soglia" stabilita per una diagnosi di depressione maggiore, minore, breve ricorrente o di disturbo distimico. In questo caso i sintomi con maggiore espressione clinica riguardavano soprattutto i disturbi del sonno (44,7% insonnia), senso di affaticamento (42,1%), rallentamento ideico (15,1%) e problemi di concentrazione (22,7%), pensieri di morte (31%), modificazioni ponderali (aumento del peso, 18,5%).

Utilizzando la *Short Depression Screening* per la depressione subsindromica e per la depressione maggiore, Williams et al. hanno descritto che lo stato depressivo sottosoglia presenta, nell'assistenza medica primaria, una prevalenza quattro volte superiore alla depressione maggiore con valori rispettivamente del 16 e del 4%⁷.

Nel contesto delle cure primarie in Italia, una ricerca di Berardi et al. su 1647 pazienti ha riportato una frequenza del 18% per le condizioni sottosoglia⁸.

I pazienti che richiedono un'assistenza medica e presentano una sintomatologia depressiva sottosoglia rappresentano un gruppo molto eterogeneo. Olfson et al. hanno mostrato che, nell'età adulta, la flessione dell'umore può essere secondaria o parallela a malattia somatica, può rappresentare i segni prodromici di un disturbo depressivo maggiore, in alcuni casi può far parte di un disturbo dell'umore breve ricorrente o, ancora, può essere la conseguenza di una risposta adattativa del

soggetto a un evento stressante⁹. Va sottolineato che in gran parte degli studi il sesso femminile e l'età avanzata hanno mostrato correlazioni positive con un aumento della prevalenza della sintomatologia depressiva di tipo minore. In una popolazione di soggetti anziani, valutati in un contesto di assistenza medica primaria, Oxman et al. hanno osservato al proposito che circa il 52% dei casi riferisce una sintomatologia depressiva minore¹⁰. In setting di Medicina Generale, nelle comunità non psichiatriche i tassi di prevalenza delle depressioni minori sono risultati elevati con valori del 32% a un follow-up di 15 anni¹¹.

I soggetti con flessione dell'umore, in assenza di disturbi depressivi conclamati e che, ad esempio, lamentano una "depressione sottosoglia", presentano un'effettiva morbilità somatica ed evidenti disturbi psicofisici^{12 13}.

La depressione sottosoglia ha dimostrato in diverse ricerche un ruolo clinico nel decorso e nella prognosi dei

disturbi affettivi, inoltre ha presentato un'importante distribuzione nei contesti non specialistici, soprattutto nel contesto delle cure primarie. Gran parte dei lavori della letteratura osserva che la sintomatologia depressiva sottosoglia ha comunque un importante significato clinico e la sua sottostima comporta un'evoluzione prognostica negativa dei disturbi affettivi (Fig. 1).

Negli studi longitudinali i disturbi depressivi minori hanno dimostrato di essere dei fattori prodromici, per l'insorgenza di episodi più gravi, e spesso il protrarsi nel tempo di una generale condizione di malessere soggettivo ha favorito lo sviluppo di un andamento ricorrente del disturbo. In ogni caso, la depressione sottosoglia sia considerata isolatamente, in comorbidità con problemi fisici, sia considerata un aspetto del temperamento è ritenuta dalla maggior parte degli autori come una condizione patologica. Ne consegue che il clinico deve risolvere il problema della decisione e della scelta terapeutica più opportuna al singolo caso.

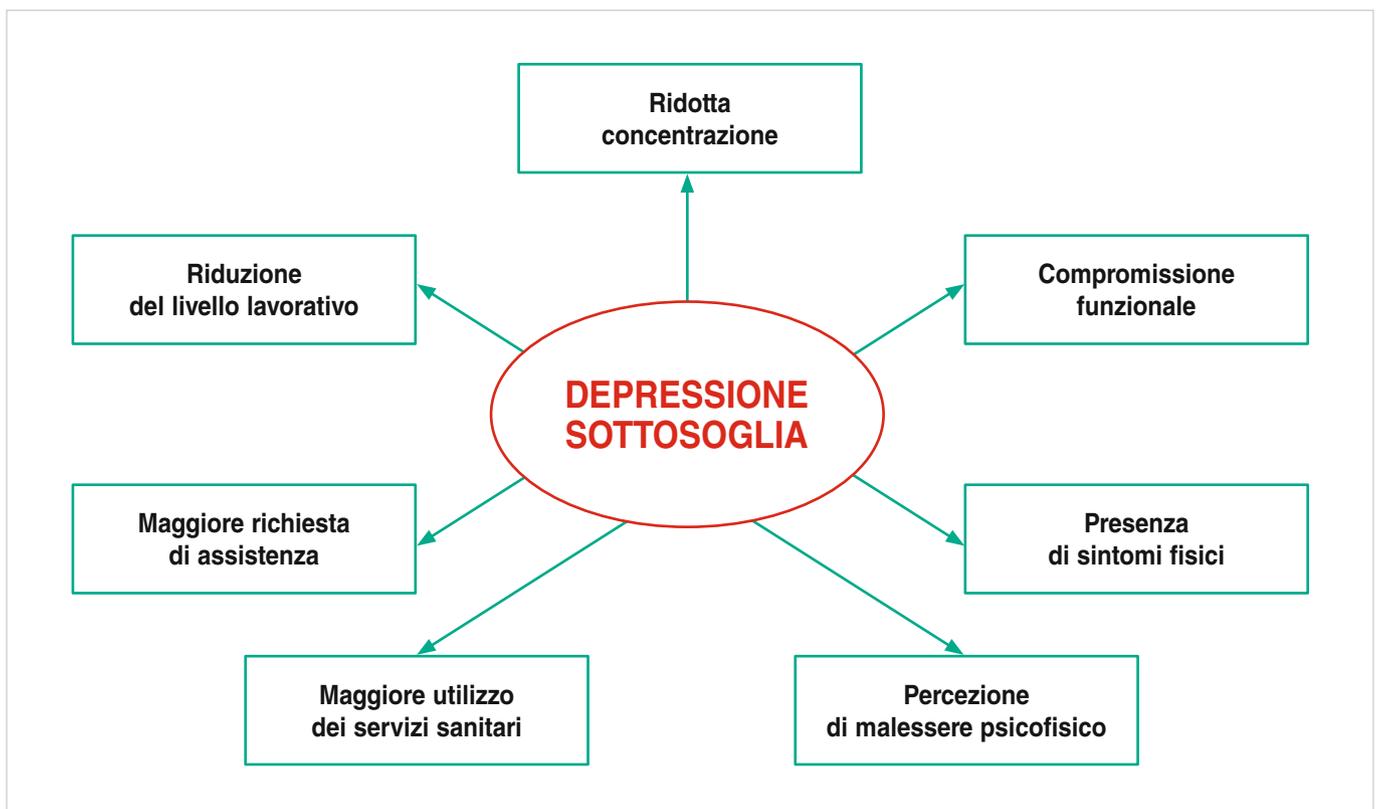


Figura 1.
Implicazioni cliniche della depressione sottosoglia.

Bibliografia

- ¹ World Health Organization. *The Global Burden of disease: 2004 update*. Geneva, Switzerland 2008.
- ² Cricelli I, Lapi F, Pasqua A, et al. *VIII Report Health Search 2014*. www.healthsearch.it.
- ³ American Psychiatric Association. *DSM 5 - Manuale diagnostico e statistico dei disturbi mentali*. Milano: Raffaello Cortina Editore 2014.
- ⁴ Hirschfeld RMA. *The comorbidity of major depression and anxiety disorders: recognition and management in primary care*. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2001;3:244-54.
- ⁵ Cuijpers P, De Graaf R, Van Dorsselaer S. *Minor depression: risk profiles, functional disability, health care use and risk of developing major depression*. J Affect Disord 2004;79:71-9.
- ⁶ Judd LL, Rapaport MH, Paulus MP, et al. *Subsyndromal symptomatic depression: a new mood disorder?* J Clin Psychiatry 1994;55:18-28.
- ⁷ Williams JW, Kerber CA, Mulrow CD, et al. *Depressive disorders in primary care: prevalence, functional disability, and identification*. J Gen Intern Med 1995;10:7-12.
- ⁸ Berardi D, Berti Ceroni G, Leggieri G, et al. *Mental, physical and functional status in primary care attenders*. Int J Psychiatry Med 1999;29:133-48.
- ⁹ Olfson M, Broadhead WE, Weissman MM, et al. *Subthreshold psychiatric symptoms in a primary care group practice*. Arch Gen Psychiatry 1996;53:880-6.
- ¹⁰ Oxman TE, Barrett JE, Barrett J, et al. *Symptomatology of late-life minor depression among primary care patients*. Psychosomatics 1990;31:174-80.
- ¹¹ Angst J, Merikangas K. *The depressive spectrum: diagnostic classification and course*. J Affect Disord 1997;45:31-40.
- ¹² Broadhead WE, Blazer DG, Gorge LK, et al. *Depression disability days, and days lost from work in a prospective epidemiologic survey*. JAMA 1990;264:2524-8.
- ¹³ Coulehan JL, Schulberg HC, Block MR, et al. *Depressive symptomatology and medical co-morbidity in primary care clinic*. Int Psychiatry Med 1990;20:335-47.

2. Implicazioni nell'attività clinica

Un aspetto interessante delle sindromi ansioso-depressive riguarda il fatto che sovente si assiste a un'alternanza diurna dei sintomi (peggio al mattino, meglio alla sera), per cui lo scorrere del tempo appare lento in modo esagerato e di conseguenza la sofferenza sembra non aver fine.

A volte è presente una stagionalità nel ripresentarsi dei sintomi, mentre sono molto frequenti le alterazioni del sonno (insonnia o ipersonnia). Tutto ciò sottende come negli stati ansioso-depressivi esista un'alterazione dei normali ritmi circadiani, in cui entrano in gioco dei disequilibri dei sistemi neurotrasmettitoriali. Risulta significativo ricordare che la melatonina, un ormone naturale derivato dall'aminoacido triptofano e strutturalmente correlato alla serotonina, esplica azioni ansiolitiche, oltre a regolare i ritmi dell'orologio biologico endogeno¹. La modulazione dei ritmi circadiani attraverso un riequilibrio delle alterazioni dei neurotrasmettitori attivi sul sistema limbico può rappresentare quindi una strategia in grado di agevolare un miglioramento del disturbo affettivo subclinico.

Il sistema limbico comprende alcune regioni del diencefalo e del telencefalo che coordinano le afferenze sensoriali con le reazioni corporee e le necessità viscerali e che rappresentano il luogo di origine delle emozioni². Questo sistema è formato da componenti corticali come il giro del cingolo, in corrispondenza dei lobi frontale, parietale e occipitale e il giro paraippocampale, la parte ventro-mediale della corteccia temporale e da componenti sottocorticali quali ipotalamo e varie strutture adiacenti, tra cui il setto, parte dei nuclei della base e del talamo anteriore, ippocampo e amigdala (Fig. 2).

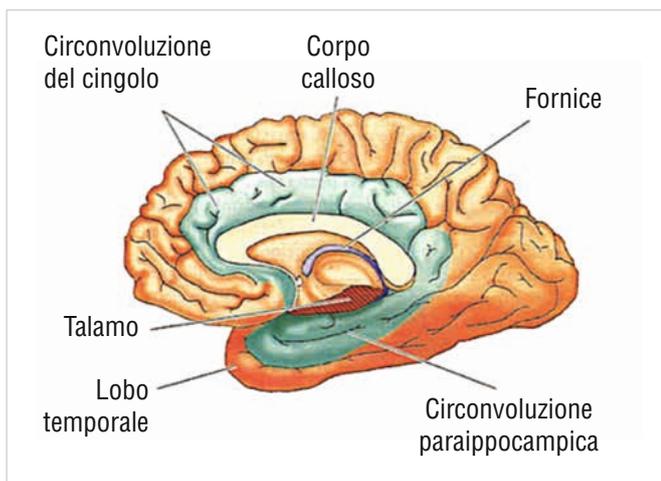


Figura 2.
Strutture anatomiche del sistema limbico.

Tale porzione del Sistema Nervoso Centrale interviene nell'elaborazione di tutto l'insieme dei comportamenti correlati con la sopravvivenza della specie: elabora le emozioni e le manifestazioni vegetative che a esse si accompagnano ed è coinvolto nei processi di memorizzazione. Negli stati patologici come le sindromi ansioso-depressive sono state documentate alterazioni a carico dei sistemi neurotrasmettitoriali monoaminergici che agiscono sulle diverse strutture del sistema limbico: sistema serotoninergico, noradrenergico e dopaminergico.

Il sistema serotoninergico è in particolar modo implicato nella regolazione del tono dell'umore e partecipa alla regolazione di alcune funzioni cognitive, del comportamento motorio, di quello alimentare, di alcune funzioni neuroendocrine e della temperatura corporea.

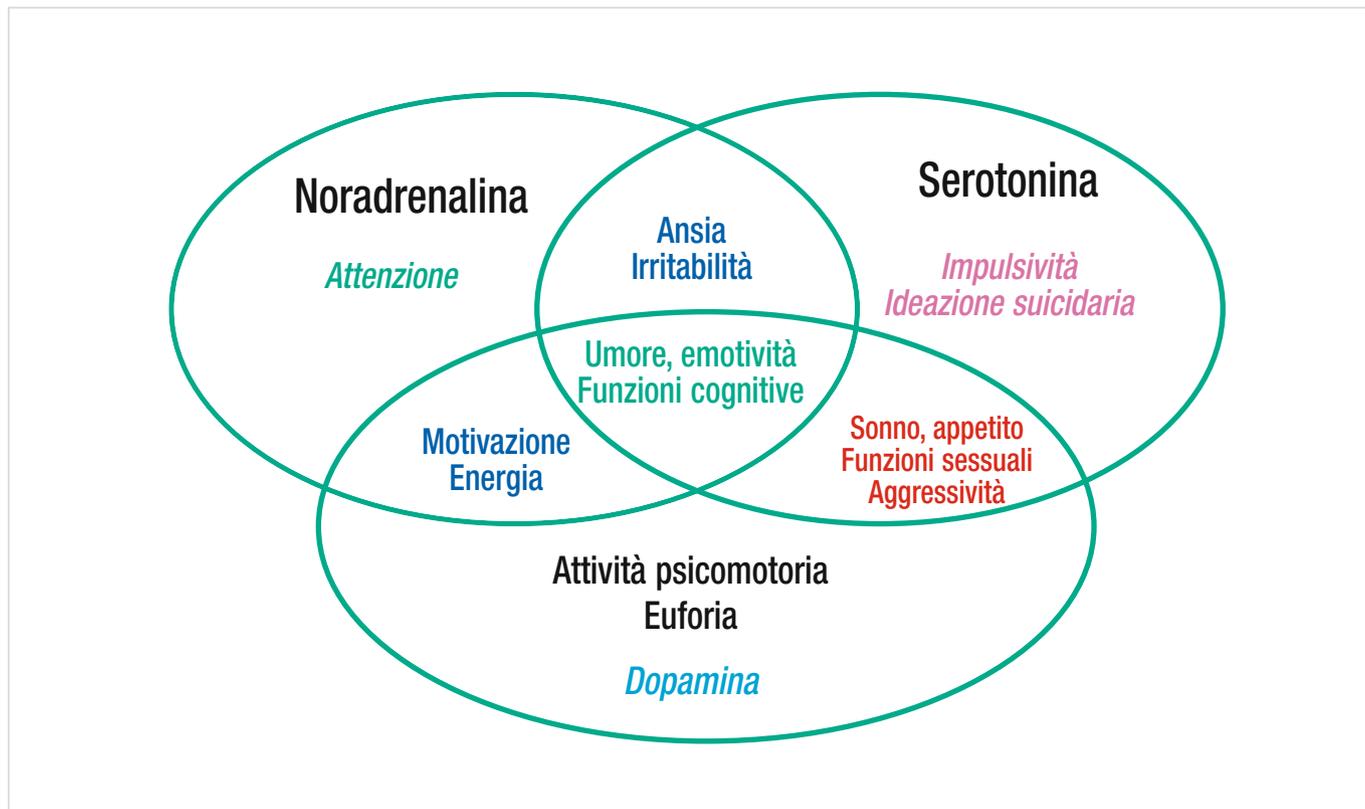
Un secondo sistema che partecipa alla regolazione delle risposte comportamentali (capacità di pensiero, tono d'umore) e umorali (secrezione di ormoni) verso stimoli ambientali potenzialmente pericolosi è il sistema noradrenergico.

Infine anche il sistema dopaminergico è coinvolto nel controllo dei comportamenti motivati e della modulazione degli stati affettivi.

I tre sistemi monoaminergici sono strettamente embricati tra loro nel controllo armonico di funzioni psicologiche e vegetative (Fig. 3).

Va ricordato che in situazioni di stress ripetuto i neuroni della regione ippocampale e anche quelli corticali subiscono dei danni legati a un'eccessiva produzione di cortisolo³.

Il cortisolo, non a caso definito ormone dello stress, viene prodotto a livello surrenalico tramite attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene (HPA) secondo una secrezione circadiana che vede un picco nelle prime ore del mattino e un nadir nelle prime fasi di sonno notturno³. Lo stress induce un'alterazione nell'omeostasi dei sistemi ormonali e neurotrasmettitoriali monoaminergici per consentire un adattamento alle modificazioni ambientali. Il mediatore principale di queste risposte adattative è rappresentato dal cortisolo, la cui produzione viene fisiologicamente regolata da un meccanismo a feedback negativo a livello dell'ippocampo, grazie al quale i livelli dell'ormone si riducono con la scomparsa dello stress. Tuttavia in condizioni stressanti prolungate, si determina una situazione di carico allostatico, ovvero di un'alterata capacità di risposta fisiologica dell'organismo, tale per cui il normale meccanismo di controregolazione della secrezione di cortisolo viene alterato, provocando una situazione di permanente ipercortisolemia. Un eccessivo livello di cortisolo produce effetti negativi a livello dei siste-

**Figura 3.**

Controllo delle funzioni psico-vegetative mediate dai sistemi monoaminergici.

mi immunitario, cardiovascolare, endocrino e nervoso centrale. È stato, al proposito, osservato che lo stress prolungato, in virtù di queste alterazioni neuro-ormonali, influenza negativamente le funzioni cognitive sia sul breve termine, con ridotta capacità di concentrazione e di memoria, sia sul lungo termine, con un declino

cognitivo accelerato rispetto a chi non è soggetto a stress prolungato⁴. Lo stress, mediante eccessiva produzione di cortisolo, induce un'iperattività dell'amigdala, una ipoattività dell'ippocampo, e una ridotta neurotrasmissione serotoninergica, rendendo più vulnerabili i soggetti allo sviluppo di disturbi dell'umore⁵.

Bibliografia

- Marseglia L, D'Angelo G, Manti S, et al. *Analgesic, anxiolytic and anaesthetic effects of melatonin: new potential uses in pediatrics*. Int J Mol Sci 2015;16:1209-20.
- Rajmohan V, Mohandas E. *The limbic system*. Indian J Psychiatry 2007;49:132-9.
- Lee DY, Kim E, Choi MH. *Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress*. BMB Rep 2015;48:209-16.
- Scott SB, Graham-Engeland J, Engeland C et al. *The Effects of Stress on Cognitive Aging, Physiology and Emotion (ESCAPE) Project*. BMC Psychiatry 2015;15:146.
- Tafet GE, Nemeroff CB. *The links between stress and depression: psychoneuroendocrinological, genetic, and environmental interactions*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2016;28:77-88.

3. Dalla letteratura scientifica: focus sui componenti di Rilassando®

Nel trattamento degli stati ansioso-depressivi le molecole con i dati di letteratura più consistenti sull'argomento sono gli inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina (SSRI), a cui più recentemente si sono aggiunti gli inibitori della ricaptazione di serotonina e noradrenalina (SNRI) e multimodali. Questi gruppi di molecole presentano un buono spettro di efficacia e, rispetto ai trattamenti con la prima generazione di antidepressivi triciclici e IMAO, un profilo sicuramente superiore di tollerabilità e sicurezza.

Specialmente dopo eventi di stress, è possibile l'insorgenza in soggetti vulnerabili di stati ansioso-depressivi subclinici che non si qualificano per episodi depressivi definiti completamente secondo i criteri diagnostici attualmente previsti dai manuali nosografici, pur presentando segni di rilievo clinico capaci di produrre sofferenza nell'individuo. In questa condizione il trattamento con antidepressivi risulta non indicato in modo continuativo, mentre potrebbe risultare particolarmente vantaggioso avviare interventi di supplementazione dietetica finalizzata a migliorare la resistenza allo stress. Tali interventi passano, alla luce di una letteratura ormai consolidata, dal potenziamento della disponibilità di precursori serotoninergici, con la finalità di stimolare la trasmissione di 5-idrossitriptamina, che rappresenta d'altronde l'ambito di intervento dei più diffusi antidepressivi oggi in commercio. La supplementazione dietetica di precursori di questo neurotrasmettitore, insieme ad altri micronutrienti noti per le attività esplicate a livello del Sistema Nervoso Centrale, può risultare una strategia di intervento sinergica utile in condizioni ansioso-depressive lievi o per intervenire preventivamente in soggetti a rischio di sviluppare risposte disadattative allo stress.

Rilassando®, integratore a base di alfa-lattoalbumina, acido folico, vitamine del gruppo B e Ultramag® (magnesio a elevata biodisponibilità) risponde a questa necessità.

Conosciamo più da vicino i singoli componenti.

Alfa-lattoalbumina

Il precursore della serotonina più noto è L-triptofano (TRP) che è disponibile come supplemento dietetico e come tale è stato testato. I risultati ottenuti sulla sua efficacia come antidepressivo sono stati caratterizzati da evidenze limitate, pertanto questo aminoacido non è utilizzabile come intervento alternativo all'utilizzo degli antidepressivi. Alcune delle più chiare evidenze a supporto di un ruolo giocato dal triptofano sullo stato dell'umore derivano da studi in cui i livelli dell'aminoacido so-

no stati acutamente ridotti mediante somministrazione di una miscela di aminoacidi essenziali da cui era stato omesso triptofano. Gli studi hanno evidenziato la comparsa transitoria di una sintomatologia depressiva dopo deplezione acuta di triptofano nei soggetti depressi sia in terapia, sia in quelli non in terapia in remissione¹.

È stato anche mostrato un effetto di deflessione dell'umore in soggetti sani dopo deplezione dell'aminoacido². Questi effetti sono più significativi nei soggetti di sesso femminile³.

Gli interventi sul funzionamento del sistema serotoninergico mediante supplementazione di triptofano o somministrazione di inibitori della ricaptazione della serotonina è stata vista migliorare il funzionamento cognitivo e sociale⁴.

Nel corso degli anni si sono, quindi, accumulati dati sugli effetti di un'implementazione di TRP nel migliorare i bias cognitivi associati a patologia depressiva e soprattutto per rendere più efficiente la gestione dello stress e quindi dell'ansia in soggetti vulnerabili. Susannah Murphy et al. dell'Università di Oxford hanno valutato gli effetti di una implementazione dietetica con triptofano o placebo in 38 volontari sani di sesso femminile⁵. Il gruppo con TRP ha mostrato maggiore capacità di riconoscimento di espressioni facciali positive e minore attenzione alle espressioni negative. Lo studio ha riscontrato anche una diminuita allerta e responsività verso stimoli negativi. Secondo gli autori britannici il ruolo chiave della serotonina nel processamento delle emozioni fornisce un razionale supportato da evidenze alla possibilità di impiego di supplementi dietetici con triptofano in soggetti colpiti da forme depressive lievi o a rischio di sviluppare reazioni depressive. Lo stress d'altra parte è stato visto indurre un potenziamento della trasmissione serotoninergica a livello cerebrale che a giudizio di alcuni autori avrebbe la funzione di migliorare la capacità di adattamento agli eventi stressanti e prevenire un conseguente deterioramento del tono dell'umore.

Affinché il triptofano possa essere utilizzato a livello cerebrale come precursore della serotonina, specialmente in soggetti vulnerabili allo stress, è indispensabile una increzione alimentare di questo aminoacido secondo un rapporto vantaggioso rispetto ad altri grandi aminoacidi neutri (LNAA), quali tirosina, valina, metionina, isoleucina, leucina e fenilalanina. La maggior parte delle proteine della nostra dieta è tuttavia povera in triptofano e ricca dei competitori LNAAs. In questo senso si contraddistingue l'alfa-lattoalbumina, che ha una composizione aminoacidica particolarmente ricca di triptofano e povera del gruppo di LNAA per la sua captazione cerebrale. Questa proteina, più in dettaglio, contiene il 4,8% di triptofano contro l'1,1% della caseina. L'alfa-lattoalbu-

mina è una sieroproteina del latte, del quale rappresenta un fattore nutritivo fondamentale.

L'alfa-lattoalbumina, che rappresenta il 40% delle proteine del colostro, ha il compito di attivare i processi assorbitivi/difensivi dell'intestino. In 15-20 giorni riduce la permeabilità intestinale, consentendo solo a piccoli peptidi, provenienti dalla demolizione enzimatica delle proteine, l'accesso al sangue.

Questa sieroproteina controlla l'instaurazione di una corretta flora intestinale, impedendo alla flora disbiotica di attecchire. Grazie a queste sue azioni a livello intestinale controlla l'arrivo al cervello di importanti neurotrasmettitori o di aminoacidi che ne sono i precursori, inoltre controlla la sintesi di importanti neuropeptidi con azione di controllo cerebrale.

Pertanto l'alfa-lattoalbumina è una molecola che modula lo sviluppo del cervello. Anche per questo motivo il latte umano ne è particolarmente ricco (Fig. 4).

Al contrario di tutte le altre proteine che precipitano nell'ambiente acido dello stomaco, l'alfa-lattoalbumina si caratterizza per una cinetica particolarmente favorevole: la proteina transita velocemente attraverso il tratto gastrico e arriva nell'intestino completamente demolita a peptidi che passano liberamente la membrana intestinale. Nel sangue continua la sua demolizione fino ad aminoacidi liberi, che raggiungono un'elevata concen-

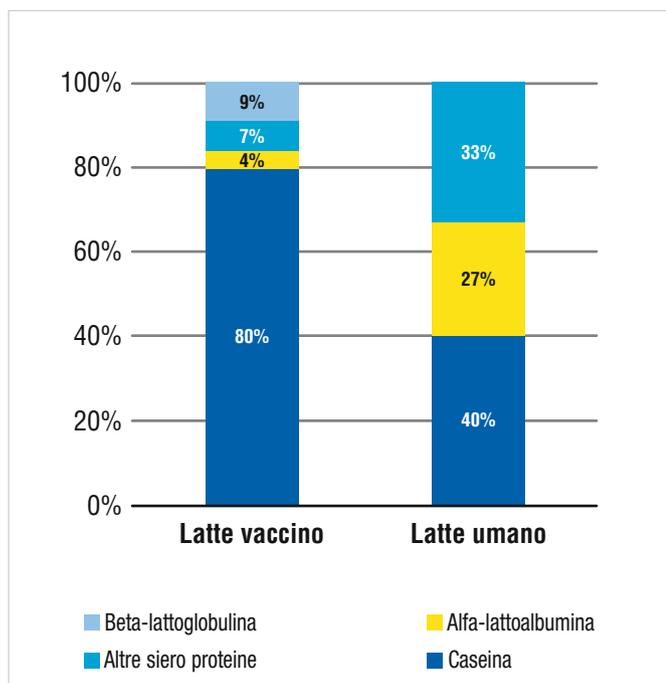


Figura 4. Contenuto di alfa-lattoalbumina nel latte vaccino e umano.

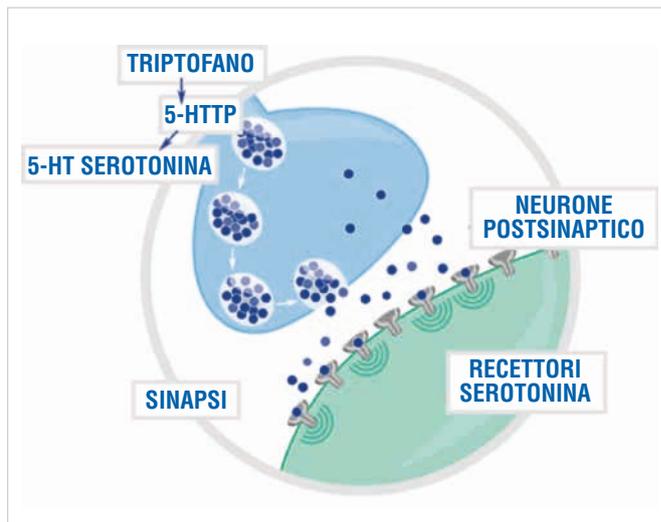


Figura 5. Sintesi cerebrale della serotonina.

trazione plasmatica e possono essere facilmente captati a livello encefalico.

L'alfa-lattoalbumina, assunta oralmente, aumenta anche del 50% il rapporto plasmatico triptofano/LNAAs. Da questo rapporto dipende non soltanto la quantità di triptofano captato dal cervello, ma soprattutto, la sintesi cerebrale della serotonina (Fig. 5).

Diversi lavori presenti in letteratura documentano gli effetti positivi dell'alfa-lattoalbumina nel migliorare lo stato dell'umore in condizioni di stress, aiutare le performance cognitive e consentire un miglioramento della qualità del sonno.

Uno studio in doppio cieco, controllato con placebo condotto da Markus et al.⁶ dell'Università di Utrecht (Paesi Bassi) ha valutato l'effetto della supplementazione dietetica di triptofano tramite l'utilizzo di alfa-lattoalbumina bovina in 29 soggetti a elevata vulnerabilità per lo stress (HS) e in 29 controlli a bassa vulnerabilità (LS). Obiettivo dello studio era verificare se l'alfa-lattoalbumina aumentasse il rapporto TRP/LNAA e riducesse l'umore depresso e la concentrazione di cortisolo in soggetti vulnerabili a stress sottoposti a situazioni stressanti acute. I soggetti sono stati esposti a stress sperimentale dopo assunzione di una supplementazione di alfa-lattoalbumina o caseina. Gli autori hanno osservato che rispetto all'utilizzo di caseina l'alfa-lattoalbumina aumenta del 48% il rapporto TRP/LNAA; essi hanno inoltre osservato che i soggetti HS trattati con alfa-lattoalbumina presentavano livelli più elevati di prolattina ($p = 0,001$), diminuzione dei livelli di cortisolo ($p = 0,036$) e riduzione di sentimenti depressivi percepiti soggettivamente ($p = 0,007$)

quando esposti a eventi stressanti rispetto ai soggetti LS. Gli autori concludono che l'implementazione dietetica con alfa-lattoalbumina sembra essere in grado, in soggetti vulnerabili, tramite l'aumento della disponibilità di triptofano a livello cerebrale, di migliorare le capacità di coping.

Un ulteriore studio del gruppo di Markus et al. ha confermato gli effetti positivi dell'alfa-lattoalbumina sulle performance cognitive in soggetti vulnerabili a stress ⁷. Nello studio in doppio cieco controllato con placebo e cross-over, 23 soggetti con elevata vulnerabilità a stress e 29 soggetti con bassa vulnerabilità allo stress sono stati trattati con implementazione dietetica di alfa-lattoalbumina e caseina. Gli autori hanno valutato il funzionamento cognitivo dei soggetti in seguito a un'esposizione allo stress. Partendo dall'osservazione che spesso la prestazione cognitiva declina dopo esposizione prolungata allo stress, gli autori hanno ipotizzato che una maggiore disponibilità di TRP potesse modificare questa condizione in virtù di un intervento sulla trasmissione serotoninergica. I risultati della ricerca confermano che l'alfa-lattoalbumina aumenta il rapporto tra triptofano e grandi aminoacidi neutri in modo significativamente maggiore della caseina. Le funzioni di Memory Scanning sono risultate aumentate in maniera statisticamente significativa ($p = 0,019$) solo nel sottogruppo a elevata vulnerabilità per lo stress. Questi riscontri hanno portato gli autori a concludere che l'implementazione dietetica con alfa-lattoalbumina migliora le funzioni cognitive in soggetti vulnerabili allo stress.

Linda Booij et al. dell'Università di Leiden (Paesi Bassi) hanno voluto verificare in soggetti depressi e in soggetti sani gli effetti prodotti sui processi cognitivi dall'aumento della disponibilità di triptofano conseguente a supplementazione con alfa-lattoalbumina ⁸. Gli autori hanno condotto una ricerca con un disegno sperimentale randomizzato, controllato con placebo e cross-over, in cui 23 pazienti ricoverati per depressione e 20 volontari sani hanno ricevuto una supplementazione di alfa-lattoalbumina e caseina. Nello studio è stato osservato un aumento del 77,5% rispetto al basale nei livelli di TRP indotti da alfa-lattoalbumina, che si sono dimostrati più elevati del 54,0% rispetto a quelli indotti da caseina ($p < 0,001$). I ricercatori hanno osservato che l'implementazione dell'alfa-lattoalbumina non esercitava un effetto diretto sull'umore nei soggetti ricoverati, ma produceva un aumento della memoria visiva astratta e delle funzioni motorie semplici. Tale effetto si è dimostrato indipendente dalla storia di depressione.

Un interessante lavoro dell'Università di Maastricht ha invece indagato gli effetti dell'assunzione serale di alfa-lattoalbumina sui livelli plasmatici di triptofano e su allerta

e attenzione mattutine in soggetti con disturbi del sonno ⁹. Gli autori ricordano come la serotonina abbia tra le sue funzioni anche quella di intervenire nella regolazione del sonno e nei processi cognitivi. Per questo 28 soggetti metà dei quali con disturbi del sonno sono stati arruolati in uno studio in doppio cieco, controllato con placebo. I soggetti hanno dormito per due notti in un laboratorio del sonno in modo da poter valutare le performance mattutine dopo avere assunto la sera precedente una supplementazione di alfa-lattoalbumina o proteine placebo a basso contenuto di triptofano. I ricercatori hanno misurato i cambiamenti nel rapporto TRP/LNAA e valutato misure comportamentali e di attenzione a test specifici. L'assunzione di alfa-lattoalbumina serale ha determinato un aumento del 130% nel rapporto TRP/LNAA prima del coricarsi a letto ($p = 0,0001$), una modesta ma significativa riduzione della sonnolenza ($p = 0,013$) e un miglioramento delle performance dei processi di attenzione la mattina seguente ($p = 0,002$). Nei soggetti con stati di carenza di sonno è stato osservato anche un miglioramento nelle performance comportamentali ($p = 0,05$). Gli autori concludono che l'aumento della disponibilità cerebrale di TRP, secondaria a una supplementazione serale specifica con alfa-lattoalbumina, rinforza l'allerta mattutina grazie a un miglioramento dello stato di sonno.

Magnesio

Il magnesio è un minerale essenziale per le funzioni metaboliche dell'organismo. Questo microelemento interviene in oltre 300 vie biochimiche e gioca un ruolo fondamentale nella produzione dei substrati energetici ¹⁰. Il minerale stimola la funzione nervosa, favorendone la trasmissione degli impulsi: a livello intracellulare, attiva l'esochinasi, enzima che converte il glucosio in glucosio-6- fosfato, primo gradino della glicolisi, processo attraverso il quale gli zuccheri vengono degradati per produrre l'energia necessaria a tutte le cellule, in particolare quelle nervose e muscolari che ne consumano una grande quantità.

Questo prezioso minerale, tra le tante funzioni esercitate, stimola la produzione di serotonina, monoamina che attraverso recettori specifici del cervello svolge azione analgesica, antidepressiva e stabilizzante del tono dell'umore. Il magnesio, inoltre, attraverso una modulazione sulla corrente del calcio intracellulare, esercita un'importante attività di rilassamento muscolare, contribuendo così a migliorare la gestione delle situazioni di stress. Questo minerale ha dimostrato efficacia nell'eclampsia e nella pre-eclampsia, nell'emicrania, nell'asma severo, nel controllo di aritmie, nella dispepsia e nella costipazione. Deplezioni di magnesio sono state osservate in stati depressivi e di ansia ^{11,12}. È stato di-

mostrato che la somministrazione di basse dosi di antidepressivi con supplementazione del microelemento è efficace e riduce gli effetti collaterali nelle sindromi depressivo-ansiose. Una recentissima revisione sistematica di 18 studi ha dimostrato effetti benefici della supplementazione di magnesio negli stati di ansia lieve-moderata e di stress¹³. L'importanza della supplementazione emerge anche dai riscontri di uno studio sullo stato nutrizionale di pazienti con ansia e depressione che ha evidenziato carenze di magnesio nel 78% dei casi e di folati nel 17%¹⁴. L'avanzata tecnologia di veicolazione del magnesio in liposomi (Ultramag®) usata nella formulazione di Rilassando® ne assicura un'elevata biodisponibilità e un adeguato apporto.

Vitamine del Gruppo B

Vitamina B1

È un componente fondamentale per la salute del nostro sistema nervoso, tanto da essere chiamata familiarmente "la vitamina del morale". Aiuta la concentrazione e la lucidità mentale, fattori che, in caso di stress, sono alterati.

Vitamina B2

La riboflavina è anch'essa associata, tra le altre cose, a stress e disturbi del sistema nervoso. In particolare, una sua carenza può manifestarsi con tensione, nervosismo, tremore, vertigini e stanchezza.

Vitamina B3

Una mancanza di vitamina B3 può manifestarsi con diversi problemi associati allo stress come tensione nervosa, irritabilità e insonnia.

Vitamina B5

L'acido pantotenico (o vitamina B5) è presente in grandi quantità proprio nel nostro organismo ed è particolarmente utile contro stati di stanchezza cronica.

Vitamina B12

La vitamina B12 è importante soprattutto in caso di stress associato a depressione. Il suo effetto viene potenziato se assunta insieme alle altre vitamine del gruppo B.

Le vitamine del gruppo B sono state viste migliorare la risposta alle terapie antidepressive¹⁴ ed esercitare effetti positivi sui sintomi depressivi e ansiosi, migliorando il tono dell'umore¹⁵.

È stato anche osservato come una carenza di vitamina B6 sia coinvolta negli attacchi di panico e di iperventilazione¹⁶.

Acido folico

Un insufficiente apporto di acido folico può causare stress eccessivo, tensione, irritabilità, stanchezza e mancanza di memoria. È stato evidenziato come l'assunzione di acido folico e magnesio contrasti gli stati depressivi specialmente nei soggetti di sesso femminile (acido folico, OR = 0,66; 95% IC 0,45-0,97; magnesio OR = 0,60, 95% IC 0,37-0,96)¹⁷. Le evidenze disponibili suggeriscono che una carenza di folato sia legata con una relazione di causalità diretta alla sintomatologia depressiva, poiché l'acido folico gioca un ruolo importante nella via metabolica implicata nel processo di metilazione e di sintesi dei neurotrasmettitori nel Sistema Nervoso Centrale¹⁸.

Una carenza di folato e vitamina B12 caratterizza l'iperomocisteinemia che è causa di uno stress ossidativo in grado di determinare a livello cerebrale un danno vascolare e una minore efficienza neurotrasmettitoriale. È stato dimostrato d'altronde che ridotte concentrazioni di folati nei globuli rossi o nel siero, bassi livelli di vitamina B12 sierica e ridotti introiti di acido folico e cianocobalamina, insieme a elevate concentrazioni plasmatiche di omocisteina, si associano a un aumentato rischio di depressione¹⁸.

Bibliografia

- Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. *Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan*. *Lancet* 1997;349:915-9.
- Young SN, Smith SE, Pihl RO, et al. *Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males*. *Psychopharmacology (Berl)* 1985;87:173-7.
- Booij L, Van der Does W, Benkelfat C, et al. *Predictors of mood response to acute tryptophan depletion. A reanalysis*. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:852-61.
- Moskowitz DS, Pinard G, Zuroff DC, et al. *The effect of tryptophan on social interaction in everyday life: a placebo-controlled study*. *Neuropsychopharmacology* 2001;25:277-89.
- Murphy SE, Longhitano C, Ayres RE, et al. *Tryptophan supplementation induces a positive bias in the processing of emotional material in healthy female volunteers*. *Psychopharmacology* 2006;187:121-30.
- Markus CB, Olivier B, Panhuysen GE, et al. *The bovine protein alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress*. *Ann J Clin Nutr* 2000;71:1536-44.

- 7 Markus CB, Oliver B, de Haan HF. *Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performances in stress-vulnerable subjects.* Am J Clin Nutr 2002;75:1051-6.
- 8 Boon L, Merens W, Markus CR, et al. *Diet rich in alpha-lactalbumin improves memory in unmedicated recovered depressed patients and matched controls.* J Psychopharmacol 2006;20:526-35.
- 9 Markus CR, Jonkman LM, Lammers JHCM, et al. *Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improve morning alertness and brain measures of attention.* Am J Clin Nutr 2005;81:1026-33.
- 10 Guerrero M, Volpe SL, Mao JJ. *Therapeutic use of magnesium.* Am Fam Physician 2009;80:157-62.
- 11 Młyniec K, Davies CL, de Agüero Sánchez IG, et al. *Essential elements in depression and anxiety. Part I.* Pharmacol Rep 2014;66:534-44.
- 12 Młyniec K, Gaweł M, Doboszevska U, et al. *The role of elements in anxiety.* Vitam Horm 2017;103:295-326.
- 13 Boyle NB, Lawton C, Dye L. *The effects of magnesium supplementation on subjective anxiety and stress - A systematic review.* Nutrients 2017;9(5).
- 14 Forsyth AK, Williams PG, Deane FP. *Nutrition status of primary care patients with depression and anxiety.* Aust J Prim Health 2012;18:172-6.
- 15 Almeida OP, Ford AH, Hirani V. *B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial.* Br J Psychiatry 2014;205:450-7.
- 16 Lewis JE, Tiozzo E, Melillo AB, et al. *The effect of methylated vitamin B complex on depressive and anxiety symptoms and quality of life in adults with depression.* ISRN Psychiatry 2013;2013:621453.
- 17 Mikawa Y, Mizobuchi S, Egi M. *Low serum concentrations of vitamin B6 and iron are related to panic attack and hyperventilation attack.* Acta Med Okayama 2013;67:99-104.
- 18 Jacka FN, Maes M, Pasco JA, et al. *Nutrient intakes and the common mental disorders in women.* J Affect Disord 2012;141:79-85.
- 19 Zhao G, Ford ES, Li C, et al. *Use of folic acid and vitamin supplementation among adults with depression and anxiety: a cross-sectional, population-based survey.* Nutr J 2011;10:102.

4. Utilizzo pratico

Dai dati della letteratura scientifica emerge che l'alfa-lattoalbumina, tramite un aumento della disponibilità di triptofano a livello del sistema nervoso centrale, è in grado di produrre effetti di rilievo dal punto di vista clinico. È stata messa in luce infatti un'attività positiva sulle alterazioni cognitive di grado lieve che possono essere presenti in soggetti con sintomi depressivi o a seguito di prolungata esposizione a eventi stressanti, legata alla capacità dell'alfa-lattoalbumina di ridurre i livelli plasmatici di cortisolo^{1,2}.

Va sottolineato che frequentemente si ricorre ad ansiolitici come le benzodiazepine per il controllo di stati ansiosi e il trattamento dell'insonnia. È stato stimato che una percentuale compresa tra il 9 e il 12% delle persone anziane ricorre a questi farmaci per cercare una soluzione a questa tipologia di problemi. Non va dimenticato che questi farmaci sono gravati da una serie di effetti collaterali non trascurabili come cadute, deficit di memoria, insonnia, agitazione, delirio e possibile aumento di demenza³.

Proprio per queste possibili problematiche le benzodiazepine dovrebbero essere utilizzate per brevi periodi di tempo. Ciò nonostante è un riscontro comune che l'uso delle benzodiazepine aumenti con l'età e che i soggetti anziani siano più portati a farne un abuso.

Bibliografia

- ¹ Markus CB, Olivier B, Panhuysen GE, et al. *The bovine protein alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of triptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress.* Ann J Clin Nutr 2000;71:1536-44.
- ² Markus CB, Oliver B, de Haan HF. *Whey protein rich in*

In base a queste considerazioni alcune condizioni tipiche potrebbero giovare significativamente di un *integratore a base di alfa-lattoalbumina e micronutrienti, che agiscono in maniera sinergica in qualità di coenzimi nel ripristino di un riequilibrio del pool di neurotrasmettitori cerebrali alterati in stati ansioso-depressivi:*

- soggetti con patologia depressiva clinicamente rilevante e in trattamento con terapia antidepressiva. L'aggiunta nella dieta di alfa-lattoalbumina potrebbe migliorare il pattern di funzionamento cognitivo, contribuendo a una capacità più rilevante di interagire con eventi positivi;
- soggetti con ansia lieve, tensione interna, sintomatologia soggettivamente sgradevole con un impatto sulla qualità di vita, senza segni clinicamente rilevanti di patologia francamente depressiva, potrebbero beneficiare di tale implementazione dietetica per il miglioramento della percezione del proprio stato di salute;
- soggetti particolarmente vulnerabili allo stress, che affrontino un periodo di difficoltà nella propria vita, potrebbero migliorare le proprie capacità di adattamento, a seguito di un'implementazione dietetica di alfa-lattoalbumina, tramite una migliore capacità di gestione dello stress dal punto di vista sia biologico, sia cognitivo.

alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of triptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performances in stress-vulnerable subjects. Am J Clin Nutr 2002;75:1051-6.

- ³ Gray SL, Dublin S, Yu O, et al. *Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study.* BMJ 2016; 352 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.i90>.

Messaggi chiave

- Gli stati ansiosi e depressivi sotto soglia sono estremamente comuni nella popolazione generale.
- I trattamenti con farmaci antidepressivi maggiori non sono raccomandati in queste situazioni.
- Una supplementazione di triptofano, precursore della serotonina, è stata dimostrata essere in grado di migliorare le condizioni di deflessione dell'umore, migliorando la capacità di coping alle situazioni stressanti.
- L'alfa-lattoalbumina è una sieroproteina del latte estremamente ricca di triptofano, in grado di assicurare elevati livelli plasmatici dell'aminoacido, migliorando il rapporto nel plasma rispetto ad altri aminoacidi neutri.
- Micronutrienti come magnesio, vitamine del gruppo B e acido folico concorrono a migliorare il tono dell'umore grazie all'intervento nella sintesi di neurotrasmettitori.
- Rilassando® a base di alfa-lattoalbumina e micronutrienti è un integratore, i cui componenti agiscono in maniera sinergica in qualità di coenzimi nel ripristino di un riequilibrio del pool di neurotrasmettitori cerebrali alterati in stati ansioso-depressivi.

Selezione bibliografica

abstract

J Psychopharmacol 2006;20:526-35

Diet rich in alpha-lactalbumin improves memory in unmedicated recovered depressed patients and matched controls

Linda Booij, Wendelien Merens, C. Rob Markus, A.J. Willem Van der Does

Abstract

Depression is associated with reduced brain serotonin (5-hydroxytryptamine; 5-HT) function and with cognitive dysfunctions. A diet rich in alpha-lactalbumin protein has been found to increase the ratio tryptophan/large neutral amino acids (Trp/ σ LNAAs), and to improve cognitive functioning in individuals with high neuroticism scores. Since cognitive dysfunctions sometimes persist after remission of depression, the present study investigated the effects of alpha-lactalbumin-enriched diet on cognition in recovered depressed patients.

Twenty-three recovered depressed patients and 20 healthy matched controls without a history of depression consumed meals rich in alpha-lactalbumin or casein protein in a double-blind crossover design. Mood, cognitive function and plasma amino acids were assessed at both sessions before and after dietary intake.

Alpha-lactalbumin protein had no effect on mood, but improved abstract visual memory and impaired simple motor performance. These effects were independent of history of depression. Supplements of alpha-lactalbumin may be useful for nutrition research in relation to age- or disease-related memory decline. The present findings should be further examined in different (e.g. medicated) samples. The long-term effects of alpha-lactalbumin should also be investigated.

Psychopharmacology 2006;187:121-30

Tryptophan supplementation induces a positive bias in the processing of emotional material in healthy female volunteers

Susannah E. Murphy, Calogero Longhitano, Rachael E. Ayres, Philip J. Cowen, Catherine J. Harmer

Abstract

Rationale: The serotonin precursor L-tryptophan (TRP) is available as a nutritional supplement and is licensed as an antidepressant in a number of countries. However, evidence of its efficacy as the primary treatment for depression is limited, and the direct action of TRP on the symptoms of depression and anxiety has not been well-characterised.

Objectives: The present study assessed whether TRP induces cognitive changes opposite to the negative biases found in depression and characteristic of those induced by serotonergic antidepressants in healthy volunteers.

Materials and methods: Thirty eight healthy volunteers were randomised to receive 14 days double-blind intervention with TRP (1 g 3 × a day) or placebo. On the final day, emotional processing was assessed using four tasks: facial expression recognition, emotion-potentiated startle, attentional probe and emotional categorisation and memory.

Results: TRP increased the recognition of happy facial expressions and decreased the recognition of disgusted facial expressions in female, but not male, volunteers. TRP also reduced attentional vigilance towards negative words and decreased baseline startle responsivity in the females.

Conclusions: These findings provide evidence that TRP supplementation in women induces a positive bias in the processing of emotional material that is reminiscent of the actions of serotonergic antidepressants. This highlights a key role for serotonin in emotional processing and lends support to the use of TRP as a nutritional supplement in people with mild depression or for prevention in those at risk. Future studies are needed to clarify the effect of tryptophan on these measures in men.

Am J Clin Nutr 2005;81:1026-33

Evening intake of alpha-lactalbumin increases plasma tryptophan availability and improves morning alertness and brain measures of attention

C. Rob Markus, Lisa M. Jonkman, Jan H.C.M. Lammers, Nicolaas E.P. Deutz, Marielle H. Messer, Nienke Rigtering

Abstract

Background: Brain serotonin function is thought to promote sleep regulation and cognitive processes, whereas sleep abnormalities and subsequent behavioral decline are often attributed to deficient brain serotonin activity. Brain uptake of the serotonin precursor tryptophan is dependent on nutrients that influence the availability of tryptophan via a change in the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids (Trp:LNAA).

Objective: We tested whether evening consumption of alpha-lactalbumin protein with an enriched tryptophan content of 4.8 g/100 g increases plasma Trp:LNAA and improves alertness and performance on the morning after sleep, particularly in subjects with sleep complaints.

Design: Healthy subjects with (n = 14) or without (n = 14) mild sleep complaints participated in a double-blind, placebo-controlled study. The subjects slept at the laboratory for 2 separate nights so that morning performance could be evaluated after an evening diet containing either tryptophan-rich alpha-lactalbumin or tryptophan-low placebo protein. Evening dietary changes in plasma Trp:LNAA were measured. Behavioral (reaction time and errors) and brain measures of attention were recorded during a continuous performance task.

Results: Evening alpha-lactalbumin intake caused a 130% increase in Trp:LNAA before bedtime ($p = 0.0001$) and modestly but significantly reduced sleepiness ($p = 0.013$) and improved brain-sustained attention processes ($p = 0.002$) the following morning. Only in poor sleepers was this accompanied by improved behavioral performance ($p = 0.05$).

Conclusion: Evening dietary increases in plasma tryptophan availability for uptake into the brain enhance sustained alertness early in the morning after an overnight sleep, most likely because of improved sleep.

Am J Clin Nutr 2002;75:1051-6

Whey protein rich in alpha-lactalbumin increases the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids and improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects

C. Rob Markus, Berend Olivier, Edward H.F. de Haan

Abstract

Background: Cognitive performance often declines under chronic stress exposure. The negative effect of chronic stress on performance may be mediated by reduced brain serotonin function. The uptake of the serotonin precursor tryptophan into the brain depends on nutrients that influence the availability of tryptophan by changing the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids (Trp-LNAA ratio). In addition, a diet-induced increase in tryptophan may increase brain serotonergic activity levels and improve cognitive performance, particularly in high stress-vulnerable subjects.

Objective: We tested whether alpha-lactalbumin, a whey protein with a high tryptophan content, would increase the plasma Trp-LNAA ratio and improve cognitive performance in high stress-vulnerable subjects.

Design: Twenty-three high stress-vulnerable subjects and 29 low stress-vulnerable subjects participated in a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. All subjects conducted a memory-scanning task after the intake of a diet enriched with either α alpha-lactalbumin (alpha-lactalbumin diet) or sodium caseinate (control diet). Blood samples were taken to measure the effect of dietary manipulation on the plasma Trp-LNAA ratio.

Results: A significantly greater increase in the plasma Trp-LNAA ratio after consumption of the alpha-lactalbumin diet than after the control diet ($p = 0.0001$) was observed; memory scanning improved significantly only in the high stress-vulnerable subjects ($p = 0.019$).

Conclusion: Because an increase in the plasma Trp-LNAA ratio is considered to be an indirect indication of increased brain serotonin function, the results suggest that dietary protein rich in alpha-lactalbumin improves cognitive performance in stress-vulnerable subjects via increased brain tryptophan and serotonin activities.

Am J Clin Nutr 2000;71:1536-44

The bovine protein alpha-lactalbumin increases the plasma ratio of tryptophan to the other large neutral amino acids, and in vulnerable subjects raises brain serotonin activity, reduces cortisol concentration, and improves mood under stress

C. Rob Markus, Berend Olivier, Geert E.M. Panhuysen, Jan Van der Gugten, Martine S. Alles, Adriaan Tuiten, Herman G.M. Westenberg, Durk Fekkes, Hans F. Koppeschaar, Edward E.H.F. de Haan

Abstract

Background: Increased brain serotonin may improve the ability to cope with stress, whereas a decline in serotonin activity is involved in depressive mood. The uptake of the serotonin precursor, tryptophan, into the brain is dependent on nutrients that influence the cerebral availability of tryptophan via a change in the ratio of plasma tryptophan to the sum of the other large neutral amino acids (Trp-LNAA ratio). Therefore, a diet-induced increase in tryptophan availability may increase brain serotonin synthesis and improve coping and mood, particularly in stress-vulnerable subjects.

Objective: We tested whether alpha-lactalbumin, a whey protein with a high tryptophan content, may increase the plasma Trp-LNAA ratio and reduce depressive mood and cortisol concentrations in stress-vulnerable subjects under acute stress.

Design: Twenty-nine highly stress-vulnerable subjects and 29 relatively stress-invulnerable subjects participated in a double-blind, placebo-controlled study. Subjects were exposed to experimental stress after the intake of a diet enriched with either alpha-lactalbumin or sodium-caseinate. Diet-induced changes in the plasma Trp-LNAA ratio and prolactin were measured. Changes in mood, pulse rate, skin conductance, and cortisol concentrations were assessed before and after the stressor.

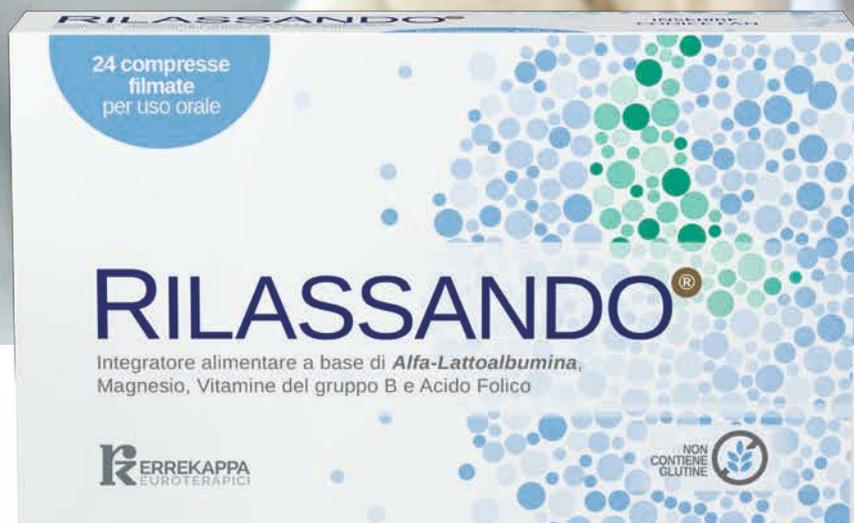
Results: The plasma Trp-LNAA ratio was 48% higher after the alpha-lactalbumin diet than after the casein diet ($p = 0.0001$). In stress-vulnerable subjects this was accompanied by higher prolactin concentrations ($p = 0.001$), a decrease in cortisol ($p = 0.036$), and reduced depressive feelings ($p = 0.007$) under stress.

Conclusions: Consumption of a dietary protein enriched in tryptophan increased the plasma Trp-LNAA ratio and, in stress-vulnerable subjects, improved coping ability, probably through alterations in brain serotonin.

Finito di stampare nel mese di Luglio 2017
presso le Industrie Grafiche della Pacini Editore Srl
Via A. Gherardesca • 56121 Pisa
Telefono 050 313011 • Telefax 050 3130300
www.pacinimedicina.it



IO
SCELGO
DI STARE
BENE.



**Controlla l'ansia.
Migliora la capacità
di adattamento allo stress.**