

ROLUL NUTRIȚIEI ÎN DEZVOLTAREA CREIERULUI

Dana-Teodora Anton-Păduraru, Ana Simona Drochioi, Oana Teslariu

Clinica III Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Iași

REZUMAT

Creierul este un organ special care funcționează armonios numai printr-un aport echilibrat de substanțe biologice active. Expresia „alimente pentru creier” exprimă rolul important al nutriției în formarea și alimentarea cu energie a creierului. Sunt prezentate succint date cu privire la dezvoltarea creierului, la existența și funcționalitatea axei microbiom – intestin – creier și impactul principalilor nutrienți în aceste procese complexe. Autorii concluzionează că asistența nutrițională a gravidei încă de la debutul sarcinii, profilaxia prematurității, menajarea precoce a microbiomului intestinal al sugarului prin încurajarea nașterii naturale și a alăptării sunt condiții necesare pentru dezvoltarea creierului.

Cuvinte cheie: creier, nutriție, importanță

INTRODUCERE

Creierul este un organ special a cărui funcționalitate depinde de generarea potențialelor electrice, iar pentru exercitarea funcțiilor sale speciale are nevoie de o cantitate crescută de nutrienți (acid folic, colină, zinc, fier, acizi grași). Creierul funcționează armonios numai printr-un aport echilibrat de substanțe biologice active precum glucoză, acizi grași nesaturați, fosfolipide, vitamine și minerale (1).

Nutriția este un factor din mediu care poate modifica expresia factorilor genetici. Mai mult, nutriția poate avea efecte directe asupra expresiei genelor în creier. Expresia „alimente pentru creier (brain food)” exprimă rolul important al nutriției în formarea și alimentarea cu energie a creierului.

DEZVOLTAREA CREIERULUI

În cursul perioadei fetale și postnatale precoce, unele regiuni ale creierului (hipocampusul, cortexul vizual și auditiv, striatum) se dezvoltă rapid, morfogeneza și sinaptogeneza făcându-le funcționale. La 22 de zile după concepție începe formarea tubului neural, iar unii nutrienți (acid folic, cupru, vitamina A) sunt necesari încă de acum. În trimestrele II-III de sarcină au loc procese importante de creștere și maturare a creierului: atât substanța albă, cât și substanța cenușie cresc în volum, axonii, celulele

gliale, oligodendritele și neuronii se dezvoltă rapid, iar între săptămânile 24-40 de sarcină axonii formează conexiuni. Neuronii proliferază și migrează în cortexul cerebral și structurile nucleare ale substanței cenușii (2-4).

Nașterea prematură surprinde creierul într-o perioadă critică de dezvoltare, în special a structurilor substanței albe, făcându-l susceptibil la agresiuni care sunt la rândul lor o cauză importantă de tulburări de neurodezvoltare (3).

Axa microbiom – intestin – creier

Interacțiunea dintre creier și intestin este bine cunoscută, dar în ultimii ani s-a evidențiat importanța microbiomului în această comunicare bidirecțională, astfel apărând conceptul de „axă microbiom-intestin-creier”. Mecanismele prin care microbiomul intestinal comunică cu creierul sunt incomplet descifrate, fiind incluse căi imunologice, endocrine și nervoase.

Microbiomul intestinal are capacitatea de a modifica dezvoltarea creierului și comportamentul. Celulele imune, citokinele și chemokinele mediază mecanismele prin care microbiomul intestinal poate interacționa cu creierul. Invers, creierul poate influența intestinul prin intermediul neurotransmițătorilor care au impact asupra funcției imune și prin alterarea nivelului cortizolului, motilității intestinale și permeabilității – Fig. 1 (3).

Adresa de corespondență:

Ana Simona Drochioi, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa”, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: simonadrochioi@yahoo.com

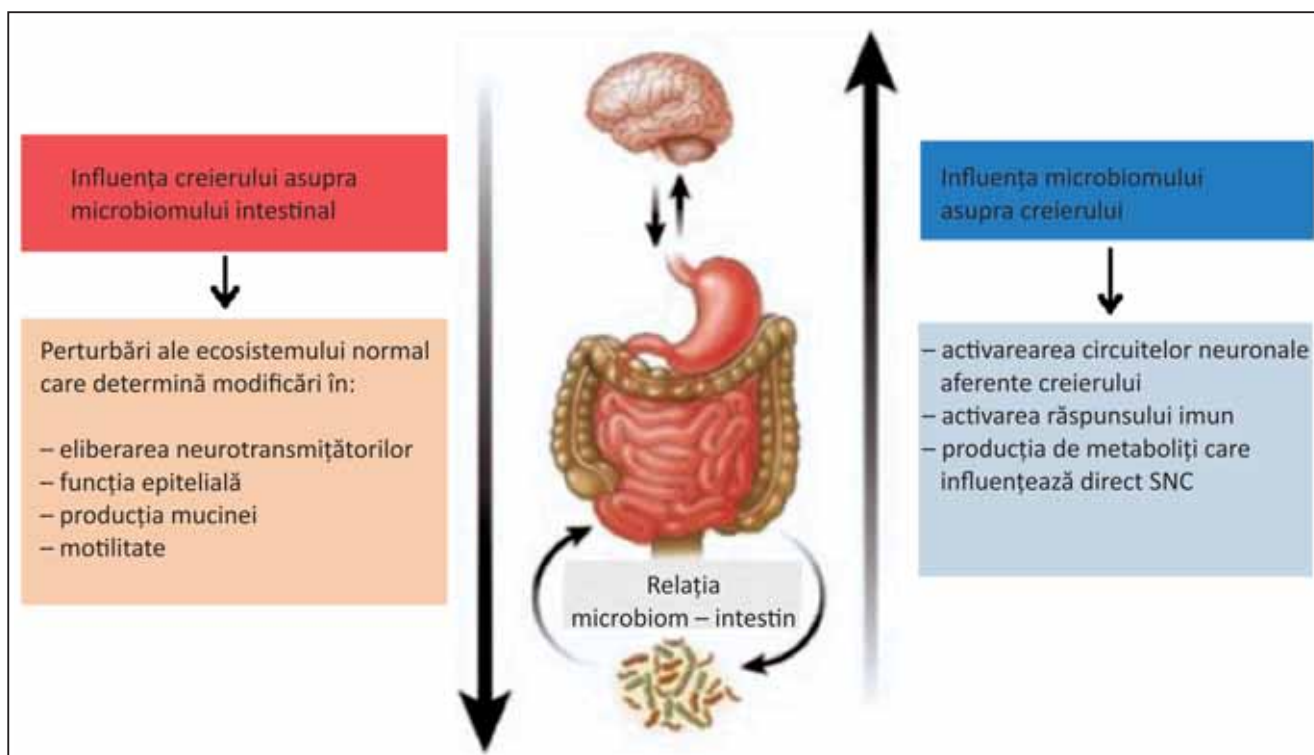


FIGURA 1. Axa microbiom-intestin-creier (după Keunen-3)

Legenda: SNC – sistem nervos central.

ROLUL NUTRIȚIEI ÎN DEZVOLTAREA CREIERULUI

Nutriția adecvată în cursul sarcinii și primilor 2 ani de viață este necesară pentru dezvoltarea normală a creierului.

Numeroase mame și mulți copii atât din țările slab dezvoltate, cât și din țările în curs de dezvoltare, prezintă risc pentru subnutriție. Aproximativ 200 de milioane de copii cu vârsta sub 5 ani din aceste țări prezintă întârziere în dezvoltarea cognitivă și motorie și afectarea abilităților socio-emoționale (4,5).

Malnutriția protein-calorică fetală apare ca rezultat al întârzierii intrauterine în creștere și este datorată malnutriției severe și hipertensiunii materne. Retardul intrauterin în creștere sever sau prelungit conduce la creștere necorespunzătoare fetală a capului asociată cu creștere necorespunzătoare a întregului organism. Chiar și în absența microcefaliei, sugarii cu întârziere în creșterea intrauterină prezintă în 15% dintre cazuri anomalii ușoare de dezvoltare caracterizate prin modificări cognitive. Malnutriția postnatală apare de obicei la prematuri care nu primesc suficiente lichide sau care nu tolerează cantități crescute de nutrienți (5).

Malnutriția acută precoce are consecințe remanente asupra dezvoltării creierului chiar și după reabilitarea nutrițională. Unele studii au comparat

copii de vârstă școlară care au prezentat în antecedente un episod de malnutriție acută severă cu un lot martor sau cu frați care nu au avut malnutriție, concluzionând că cei din prima categorie aveau un coeficient de inteligență (QI) mai scăzut, tulburări cognitive și comportamentale și achiziții școlare mai reduse. De asemenea, malnutriția cronică este asociată cu întârziere în dezvoltarea cognitivă și motorie. (5).

Efectele globale și specifice ale malnutriției asupra dezvoltării creierului depind de momentul în care acționează deficitul de nutrienți, de severitatea deficitului și de posibilitatea de recuperare a deficitului. Unii nutrienți care sunt utili în dezvoltarea creierului la un moment dat, pot fi toxici într-un alt moment din dezvoltare (4).

Nutrienții reglează dezvoltarea creierului în cursul perioadei fetale și postnatale. Între săptămânile 24-42 de gestație, dezvoltarea creierului este vulnerabilă la deficitul nutrițional datorită proceselor neurologice rapide care includ formarea sinapselor și mielinizarea.

Nutrienții sunt necesari nu numai pentru neuroni, dar și pentru celulele gliale. Pentru anumite zone, deficitul nutrițional precoce are efect asupra proliferării celulare, fiind afectat numărul acestora. Afectarea nutrițională tardivă influențează diferențierea, inclusiv mărimea, complexitatea, sinaptogeneza și arborizarea dendritică. De asemenea, pot

avea efecte nu numai asupra neuroanatomiei, dar și asupra neurochimiei și neurofiziologiei. Alterările neurochimice includ modificări în sinteza neurotransmițătorilor, sinteza receptorilor și recaptarea neurotransmițătorilor (3-5).

Dezvoltarea creierului depinde cel mai mult de aportul de nutrienți în perioada cuprinsă între trimestrul al doilea de sarcină și vârsta de 2 ani. Copiii malnutriți care sunt privați de calorii și proteine în această perioadă, nu se dezvoltă nici fizic, nici mental. Creierul lor este mai mic decât normal din cauza creșterii reduse a dendritelor, mielinizării reduse și producerii unui număr mai mic de celule gliale. Creșterea inadecvată a creierului explică de ce copiii malnutriți în perioada fetală sau de sugar prezintă deficiente cognitive și comportamentale care includ întârziere în dezvoltarea limbajului, retard motor, IQ mai mic și performanțe școlare reduse (3-5).

Greutatea la naștere și mărimea creierului copilului depind de calitatea nutriției mamei sale în timpul sarcinii. Pentru a asigura o creștere fetală adecvată, gravida trebuie să crească în greutate cu aproximativ 20% din greutatea ideală pre-sarcină. Aceasta implică consumul în plus a 300 kcal/zi, incluzând 10-12 g proteine.

După naștere, creșterea creierului depinde de calitatea nutriției copilului. S-a demonstrat că deficitul de fier determină deficiente cognitive la copiii mici, fierul fiind necesar pentru menținerea unui număr adecvat de hematii transportoare ale oxigenului. Sugari alimentați artificial necesită formule suplimentate cu fier.

Datorită ritmului rapid de mielinizare, copiii necesită un nivel crescut de grăsimi în dietă până la vârsta de 2 ani (50% din totalul kaloriilor), asigurat de laptele uman sau formulele de lapte în primul an de viață. În al doilea an de viață, și laptele de vacă poate fi o bună sursă de grăsimi și proteine. După vârsta de 2 ani copiii trebuie să primească o dietă în care grăsimile asigură maximum 30% din totalul de calorii (5-7).

Principalii nutrienți implicați în dezvoltarea creierului

Pentru dezvoltarea celulei nervoase sunt necesari toți nutrienții, dar unii ca proteinele, fierul, zincul, iodul, seleniul, vitamina A, foliații, colina, acizii grași polinesaturați cu lanț lung-LCPUFA au efecte mai puternice în cursul perioadei fetale târzii și neonatale.

Fierul

Fierul este absorbit rapid de către făt în ultimul trimestru de sarcină, fiind necesar pentru procesele

neuronale de bază cum ar fi mielinizarea, producerea neurotransmițătorilor și metabolismul energetic. Statusul fierului la nou-născuți poate fi afectat ca urmare a unei anemii feriprive materne severe, creșterii nevoilor de fier fetale pentru eritropoieză în caz de diabet matern sau depozitului insuficient datorat nașterii premature. Deficitul de fier fetal și neonatal determină reducerea metabolismului oxidativ în hipocampus și cortexul frontal, concentrații intracelulare crescute ale glutamatului neuronal, concentrații scăzute ale dopaminei și profiluri alterate ale acizilor grași și mielinei (2).

Unele studii au demonstrat că nivelurile scăzute ale feritinei în sângele din cordonul ombilical sunt asociate cu dezvoltare neurologică scăzută la vârsta școlară. De asemenea, sugarii cu anemie feriprivă proveniți din mame diabetice au tulburări de memorie, iar prematurii au reflexe anormale la 36 de săptămâni post-concepție. Studii longitudinale au arătat că acei copii care au avut anemie feriprivă în perioada de sugar au continuat să prezinte un IQ mai scăzut, probleme sociale și deficit de atenție în perioada adolescenței (5,6,8).

Zincul

Zincul se situează pe locul 4 în ceea ce privește concentrația în creier, contribuind la structura și funcția creierului și este implicat în multe procese biologice care afectează dezvoltarea creierului, inclusiv sinteza de ADN și ARN, metabolismul proteinelor, carbohidraților și grăsimilor.

Zincul este esențial pre- și postnatal pentru creștere și maturare. În primele săptămâni de sarcină zincul este esențial pentru multiplicarea celulară, implantarea embrionului, diferențierea celulară și maturarea organelor. În ultimele săptămâni de sarcină, deficitul de zinc împiedică replicarea neuronală și migrarea. Aportul matern scăzut de zinc în cursul sarcinii și lactației sunt asociate cu tulburări de atenție și alterarea funcției motorii la vârsta de 6 luni (9). La nivel neuronal, funcția butonilor presinaptici este dependentă de nivelul zincului. Deficitul fetal de zinc determină scăderea ADN, ARN și a proteinelor la nivelul creierului. Experimental s-a demonstrat că zincul este important pentru dezvoltarea lobului medial temporal, lobului frontal și cerebelului (2).

Fetușii proveniți din mame cu deficit de zinc au mișcări fetale reduse și frecvență cardiacă variabilă, ceea ce este sugestiv pentru stabilitate alterată a sistemului nervos autonom. Nivelele scăzute de zinc asociate cu un raport zinc/cupru modificat se corelează cu severitatea simptomelor asociate cu autism.

Prematurii prezintă un risc mai mare de a avea deficit de zinc deoarece 60% din zincul fetal este

furnizat în ultimul trimestru de sarcină. Friel et al. citați de Mathur și Kagarwal au urmărit dezvoltarea neurologică la 52 de prematuri folosind scala Griffith și au observat că dezvoltarea motorie a fost mai mare la cei suplimentați cu zinc comparativ cu placebo. Suplimentarea cu zinc până la vârsta corectă de 3 luni a prematurilor alimentați natural a ameliorat atenția și a scăzut semnele de hiperexcitabilitate și reflexele (10).

Cuprul

Cuprul este un cation bivalent implicat în metabolismul energetic al creierului, în metabolismul dopaminei, în activitatea antioxidantă și în absorbția fierului. Dezvoltarea cerebelului pare cel mai mult afectată de deficitul de cupru, cu efecte pe termen lung asupra funcției motorii, echilibrului și coordonării (8,11,12).

Iodul

Iodul este necesar pentru sinteza hormonilor tiroidieni care sunt esențiali asupra dezvoltării sistemului nervos central, incluzând neurogeneza, migrarea neuronilor, creșterea dendritelor, sinaptogeneza și mielinizarea. Deficitul sever de iod înainte și în cursul sarcinii poate conduce la producție scăzută de hormoni tiroidieni la mamă și cretinism la copil. Chiar și în absența cretinismului, deficitul cronic de iod afectează negativ inteligența (IQ mai mic cu 13,5 puncte) (13,14).

Acizii grași esențiali

Acizii grași esențiali și derivații lor (acidul docosahexanoic – DHA și acidul arahidonic – ARA) fac parte din structura țesutului cerebral, inclusiv din membrana celulară.

Efectul acizilor grași esențiali în cursul sarcinii nu este clarificat. Acizii grași sunt importanți pentru neurodezvoltarea fetală, dar trialurile randomizate asupra suplimentării materne cu acizi grași esențiali au furnizat rezultate mixte. Acizii grași polinesaturați cu lanț lung (LCPUFA), în special acidul docosahexanoic (DHA), sunt agenți neurobiologici care participă la numeroase procese neuronale, deficitul afectând neurogeneza, structura și integritatea membranei neuronale, sinaptogeneza și mielinizarea (2,15). Suplimentarea maternă cu DHA în cursul sarcinii are efecte neuroprotectoare contra disfuncției prenatale a creierului indusă de stres și disfuncției ischemice datorate hipoxiei (15, 16). La prematuri, consumul de formule de lapte cu adăug de LCPUFA de tip omega 3 ameliorează funcția vizuală și dezvoltarea cognitivă.

Alți nutrienți

Seleniul: efectele sunt mediate prin intermediul metabolismului hormonilor tiroidieni. Deficitul de

seleniu se corelează cu scăderea funcției cognitive și afectarea funcției motorii. Aportul dietetic de seleniu este important în sinteza selenoproteinei necesare pentru buna funcționare a creierului (15-17).

Folații și colina: efectele sunt mediate prin intermediul metabolismului carbonului, metilării ADN-ului și sintezei neurotransmițătorilor.

Folații au efect în sinteza nucleotidelor, în integritatea ADN-ului și metilarea fosfolipidelor în membrana neuronală. Concentrațiile materne crescute de folați în sarcină pot influența dezvoltarea cognitivă a copilului (16). Importanța folaților pentru dezvoltarea creierului este evidențiată de efectul protector al suplimentării față de malformațiile tubului neural (spina bifida), efect care a fost sugerat prima dată în urmă cu peste 50 de ani. Recomandările actuale vizează administrarea zilnică la toate femeile de vârstă reproductivă a unei cantități de 0,4 mg acid folic împreună cu o dietă bogată în folați. Proporția defectelor de tub neural care pot fi astfel prevenite nu este bine stabilită, dar se situează probabil între 50-60% (18).

Vitamina A are rol în stabilirea conexiunilor dintre organele de simț și creier. Deficitul de vitamina A este un factor de risc neuroteratogenic în perioada preconcepțională, dar în perioada post-natală este asociat cu degenerarea neuronală și retiniență (7).

Vitaminele din grupul B contribuie la funcționarea optimă a SNC datorită rolului lor de cofactor în numeroase reacții de catalizare care sunt necesare pentru sinteza și funcționarea neurotransmițătorilor și pentru mielinizare.

Vitamina B6 este un cofactor în diferite reacții enzimatice din SNC care catalizează metabolismul aminoacizilor și neurotransmițătorilor. Este necesară în dezvoltarea cognitivă și în dezvoltarea memoriei de scurtă și lungă durată. Deficitul de vitamina B6 poate determina apariția convulsiilor însoțite de anomalii în structura creierului și retard psiho-motor (19). Vitamina B12 este un nutrient-cheie pentru dezvoltarea și funcționarea creierului. Este implicată în menținerea echilibrului dintre factorii neurotrofici și cei neurotoxici, neurotrofinele influențând proliferarea, diferențierea și supraviețuirea neuronilor. Studii pe animale au arătat că suplimentarea cu vitamina B12 est capabilă să mențină nivelul DHA și al factorului neurotrofic în cortex și hipocampus (15,20).

Probioticele: microorganismele care colonizează intestinul pot fi potențiali agenți neuroprotectori, în special pentru prematuri. Pot fi benefice pentru dezvoltarea creierului prematurilor datorită influenței favorabile asupra răspunsului imun, condu-

când la inflamație mai redusă care, în consecință, poate atenua leziunile substanței albe. Administrarea probioticelor poate modifica compoziția microbiomului intestinal, iar capacitatea acestora de a modula axa microbiom-intestin-creier depinde de tulpină. La adult s-a observat că o mixtură de probiotice care conține *Lactobacillus helveticus* și *Bifidobacterium longum* induce efecte psihologice benefice și scade nivelul de cortizol, aceeași combinație reducând anxietatea la șoareci. Combinația *Bifidobacterium longum* cu *Lactobacillus helveticus* reduce semnificativ anxietatea. Studii efectuate pe modele animale au evidențiat că *Lactobacillus rhamnosus* (care își exercită efectul prin intermediul nerviului vag) atenuază simptomele depresiei și anxietății. Tulpina *Lactobacillus helveticus* NS8 scade neuroinflamația, reduce metabolismul serotoninei, scade anxietatea și restabilește funcția cognitivă. *Bifidobacterium infantis* scade nivelul metaboliților serotoninei în cortexul prefrontal și al metaboliților dopaminei în cortexul amigdaloid, demonstrându-se că acesta poate promova efectul anti-depresiv ca rezultat al modulării monoaminelor (serotonină și dopamină) (3).

Rolul alimentației naturale în dezvoltarea creierului: laptele uman oferă cel mai bun amestec de

nutrienți necesari dezvoltării creierului. Datorită compoziției sale care include și factori de creștere, hormoni, DHA și colină, laptele uman poate ameliora dezvoltarea cognitivă. În același timp, actul fizic al alăptării poate ameliora relația dintre mamă și sugar, fiind important pentru dezvoltarea cognitivă și socio-emoțională.

Studii efectuate pe copii de vârstă școlară din țări dezvoltate care au fost alimentați natural în perioada de sugar au arătat că aceștia aveau un coeficient de inteligență mai mare comparativ cu al copiilor care au fost alimentați artificial (3,4).

CONCLUZII

Nutriția este unul dintre factorii care pot afecta dezvoltarea și funcționarea creierului, iar dieta poate afecta dezvoltarea cognitivă în diferite stadii ale vieții (făt, nou-născut, sugar, copil).

Asistența nutrițională a gravidei încă de la debutul sarcinii, profilaxia prematurității, menajarea precoce a microbiomului intestinal al sugarului prin încurajarea nașterii naturale și a alăptării sunt condiții necesare pentru dezvoltarea creierului.