

Μέτρα πρόληψης για την αποφυγή ή την επιβράδυνση της νόσου Alzheimer

Κενεβετζίδου Δέσποινα¹, Μπιάγκης Νίκος¹, Ζησιμοπούλου Βασιλική², Παπαγεωργίου Δημήτριος³

1. Φοιτητής/τρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής
2. Επιμελήτρια Εργασίας (ΥΙ) Νευρολογικής Κλινικής 251 ΓΝΑ
3. Νοσηλεύτρια, MSc, PhD, Προϊστάμενος Ογκολογικής Κλινικής, Ευρωκλινική Αθηνών

DOI: 10.5281/zenodo.4405249

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η νόσος του Alzheimer (NA) είναι μια προοδευτική και μη αναστρέψιμη νευροεκφυλιστική ασθένεια, με τον Παγκόσμιο Οργανισμό για την Υγεία να την έχει χαρακτηρίσει ως παγκόσμια προτεραιότητα. Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες κινδύνου ως προς την εμφάνισή της, οι οποίοι χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τους τροποποιήσιμους (σακχαρώδης διαβήτης, υπέρταση, σωματικό βάρος, ύπνο, κάπνισμα) και τους μη τροποποιήσιμους (ηλικία, φύλο, γενετικοί παράγοντες).

Πολλές φαρμακευτικές ουσίες, διαφόρων κατηγοριών έχουν χρησιμοποιηθεί και δοκιμαστεί, χωρίς να υπάρχουν απόλυτα επιτυχημένα αποτελέσματα στο επίπεδο της πρόληψης και της αντιμετώπισης.

Ο συνδυασμός της φαρμακευτικής αγωγής μαζί με τη διαχείριση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, δύναται να συμβάλει σημαντικά στην πρόληψη και εξασθένιση της πορείας της νόσου.

Λόγω της αύξησης του μέσου όρου ζωής, τα επόμενα χρόνια θα υπάρξει σημαντική αύξηση του αριθμού των περιστατικών με NA, αναδεικνύοντας επιτακτική την ανάγκη δημιουργίας δικτύων υποστήριξης και φροντίδας των συγκεκριμένων ασθενών.

Λέξεις Κλειδιά: Νόσος Alzheimer, πρόληψη, αντιμετώπιση.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Παπαγεωργίου Δημήτριος, E-mail: dimpapa75@yahoo.gr

Preventive measures to avoid or slow down Alzheimer's disease

Kenevetzidou Despina¹, Biagis Nikos¹, Zisimopoulou Vasiliki², Papageorgiou Dimitrios³

1. Student, Department of Nursing, University of West Attica
2. MD, Department of Neurology, 251 Hellenic Airforce Hospital
3. RN, MSc, PhD, Head Nurse Oncology Unit, Euroclinic, Athens

DOI: 10.5281/zenodo.4405249

ABSTRACT

Alzheimer's disease (AD) is a progressive and irreversible neurodegenerative disease, with the World Health Organization designating it as a global priority. There are several risk factors for its occurrence, which are divided into two major categories: modifiable (diabetes, hypertension, body weight, sleep, smoking) and non-modifiable (age, gender, genetic factors). Many drugs of various categories have been used and tested, with no successful results in terms of prevention and treatment. The combination of medication with the management of modifiable risk factors can significantly help prevent and weaken the course of the disease. Due to the increase in the average life expectancy, in the coming years there will be a significant increase in the number of cases with AD, highlighting the need to create support and care networks for these patients.

Keywords: Alzheimer's Disease, prevention, treatment.

Corresponding Author: Papageorgiou Dimitrios, E-mail: dimpapa75@yahoo.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος του Alzheimer (NA) είναι μια προοδευτική και μη αναστρέψιμη νευροεκφυλιστική ασθένεια.¹⁻⁴ Είναι η πιο συχνή μορφή άνοιας με μεγάλη διαφορά από την αγγειακή άνοια, την μετωπιαία άνοια, την υπερπυρηνική παράλυση και τη νόσο του Parkinson^{5,6} αντιπροσωπεύοντας το 60-80% όλων των αιτιών^{1,7} αποτελώντας μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις στον τομέα της υγείας για τον 21^ο αιώνα.⁸ Ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας την έχει χαρακτηρίσει ως παγκόσμια προτεραιότητα για την δημόσια υγεία.⁹ Είναι άμεσα σχετιζόμενη με την αυξημένη ηλικία ^{2,10} και χαρακτηρίζεται από τη συσσώρευση πλακών β-αμυλοειδούς στην περιοχή του ιππόκαμπου και υπερφωσφορυλιωμένων νευροϊνιδιακών συμπλεγμάτων tau,^{3,4,11-14} ενώ συνυπάρχει φλεγμονή, χαμηλά επίπεδα ακετυλοχολίνης, μειωμένη συναπτική πλαστικότητα και νευρωνική απώλεια ακολουθούμενη από εγκεφαλική ατροφία, η οποία οδηγεί σε σημαντική εξασθένηση στον γνωστικό τομέα, με ταυτόχρονα ελλείμματα στην χωρική μάθηση και τη μνήμη.^{3,10,12}

Ο επιπολασμός παγκοσμίως είναι περίπου 45 εκατομμύρια άνθρωποι, κυρίως ηλικίας άνω των 60 ετών,^{1,2,8} με υπερδιπλασιασμό την χρονική περίοδο 1990 - 2016.¹⁵ Μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής υπολογίζεται ότι πλήττει 5,4 εκατομμύρια, με τις προβλέψεις του Alzheimer Association να

δείχνουν ότι αν δεν υπάρξει κάποια αλλαγή θα υπάρχουν πάνω από 16 εκατομμύρια άτομα με NA στην αμερικάνικη ήπειρο και πάνω από 60 εκατομμύρια παγκοσμίως μέχρι το 2050.^{5,16} Ταυτόχρονα, δεδομένα της εθνικής στατιστικής υπηρεσίας των ΗΠΑ αναφέρουν ότι το 3% του γενικού πληθυσμού ηλικίας 65 - 74 ετών πάσχουν από τη νόσο. ¹⁷ Με αυτή τη μεγάλη αύξηση του επιπολασμού συμφωνούν και άλλες μελέτες, αναφέροντας ποσοστά διπλάσιας ή τριπλάσιας τάξης του υπάρχοντος επιπολασμού. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας εκτιμάται ότι τα άτομα με άνοια θα φτάσουν τα 74,7 εκατομμύρια μέχρι το 2030 ενώ τα 131,5 εκατομμύρια μέχρι το 2020 και η ADI υπολογίζει για 54 εκατομμύρια νοσούντες μέχρι το 2020 και 131 εκατομμύρια μέχρι το 2050.^{1-3,14} Η νόσος επηρεάζει έναν στους τέσσερις ηλικιωμένους ενώ ο επιπολασμός της αυξάνεται 15 φορές μεταξύ των ηλικιών 65 - 85.^{18,19} Σε μια συστηματική ανασκόπηση που περιλάμβανε 119 μελέτες βρέθηκε ότι ο επιπολασμός της νόσου ήταν 4% στους ανθρώπους στην κοινότητα άνω των 60 ετών, ενώ η συχνότητα εμφάνισης ήταν 15,8 ανά 1000 άτομα ετησίως.³ Οι έρευνες έχουν δείξει ότι η ασθένεια αρχίζει να αναπτύσσεται στον εγκέφαλο δεκαετίες πριν αρχίσει ο ασθενής να εμφανίζει σημεία και συμπτώματα.^{6,18} Η πρωτοβουλία πρόληψης του Alzheimer (API) ιδρύθηκε το 2010 με

σκοπό να επιταχύνει την αξιολόγηση των πιθανά υποσχόμενων θεραπειών πρόληψης. Οι στόχοι του API περιλαμβάνουν τη διεξαγωγή δοκιμών που ενδέχεται να επιτρέψουν την επισήμανση ατόμων, χωρίς γνωστικά προβλήματα, που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο.^{1,6}

Παράγοντες κινδύνου

Υπάρχουν αρκετοί παράγοντες κινδύνου οι οποίοι μπορούν να χωριστούν σε δύο μεγάλες κατηγορίες, τους τροποποιήσιμους και τους μη τροποποιήσιμους. Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι ψυχικές ασθένειες και άλλοι παράγοντες που θα αναφερθούν παρακάτω σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και ΝΑ.^{1,8} Επίσης μέταλλα όπως το αργίλιο που συναντάται σε καθημερινά υλικά σχετίζεται με την εμφάνιση της ΝΑ.²⁰ Πολλές προσπάθειες γίνονται προκειμένου να υιοθετηθούν αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης όπως το πρόγραμμα European Prevention of Alzheimer's Dementia (EPAD) το οποίο ξεκίνησε τον Ιανουάριο του 2015. Το EPAD PoC Trial είναι μια δοκιμαστική πλατφόρμα, η οποία διαθέτει ένα πρωτότυπο πρωτόκολλο, χρησιμοποιώντας Bayesian Adaptive Designs με σκοπό την ανάπτυξη παρεμβάσεων δευτερογενούς πρόληψης της ΝΑ.^{1,21}

Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Έχουν αναφερθεί σε αρκετές μελέτες παρατήρησης σημαντικός αριθμός τροποποιήσιμων παραγόντων.¹⁶ Από πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες έχει εκτιμηθεί ότι το 1/3 των περιπτώσεων της ΝΑ θα μπορούσε να προληφθεί με την μείωση των τροποποιήσιμων παραγόντων και την αλλαγή συμπεριφοράς.^{1,16,18} Οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται είτε με καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η υπέρταση και η παχυσαρκία είτε με συνήθειες του τρόπου ζωής, όπως το κάπνισμα, τη σωματική δραστηριότητα και τη διατροφή.^{1,14,22} Παράγοντες επίσης όπως η νεφρική δυσλειτουργία, το αλκοόλ, η κατάθλιψη και η υψηλή χοληστερόλη, σε συνδυασμό με τους παραπάνω, εμπεριέχουν πάνω από το ήμισυ του κινδύνου που αποδίδεται για ΝΑ.¹⁶ Επιπρόσθετα οι ψυχικές ασθένειες και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο συνδέονται άμεσα με τον κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ.⁸

(α) Σακχαρώδης διαβήτης

Ο σακχαρώδης διαβήτης έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ. Λόγω των αγγειακών αλλοιώσεων (μακροαγγειοπάθεια, μικροαγγειοπάθεια),⁸ υπάρχουν ενδείξεις για τη συμβολή του στην εγκεφαλοαγγειακή ΝΑ. Όσον όμως αφορά την παθολογική ΝΑ, δεν φαίνεται να υπάρχει κάποια συσχέτιση.^{1,7}

(β) Αρτηριακή Υπέρταση

Σε ενήλικες 40 - 64 ετών με υψηλή αρτηριακή πίεση παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος

γνωστικής εξασθένησης. Η μειωμένη λειτουργικότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού λόγω των αυξημένων πιέσεων μειώνει την συναπτική λειτουργία, προάγει την απόπτωση και την συσσώρευση των πεπτιδίων του β-αμυλοειδούς στην δημιουργία πλάκας.²² Τα δεδομένα δείχνουν ότι η υπέρταση σε μέσες ηλικίες σχετίζεται με 50% αυξημένο κίνδυνο για ΝΑ και άνοια σε μεγαλύτερες ηλικίες.¹ Επίσης η έλλειψη ύπνου και οι τραυματισμοί της περιοχής της κεφαλής συμβάλλουν σημαντικά στην ανάπτυξη της νόσου καθώς επηρεάζουν σημαντικά την εγκεφαλική δραστηριότητα.^{23,24}

(γ) Σωματικό βάρος

Η σχέση του σωματικού βάρους με την ΝΑ είναι αρκετά άμεση, καθώς τόσο το ψηλό όσο και το χαμηλό σωματικό βάρος αυξάνουν την γνωστική εξασθένηση και θέτουν το άτομο σε υψηλό κίνδυνο. Η παχυσαρκία στις μέσες ηλικίες φαίνεται ότι μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου κατά 60%.¹

(δ) Ύπνος

Με τη γήρανση, το πρότυπο ύπνου μεταβάλλεται με μείωση τόσο του χρόνου του ύπνου όσο και του χρόνου ύπνου στο στάδιο REM. Οι διαταραχές του κύκλου ύπνου-αφύπνισης, συμπεριλαμβανομένου του αυξημένου ύπνου κατά τη διάρκεια της ημέρας, του μειωμένου νυχτερινού ύπνου και του κατακερματισμού του ύπνου, είναι ένα κοινό χαρακτηριστικό που παρατηρείται σε

ασθενείς με ΝΑ.²³ Η αύξηση της ποσότητας φωτός κατά τη διάρκεια του κύκλου ύπνου-αφύπνισης οδηγεί σε αύξηση της αδιάλυτης ται και της εξασθένησης της μνήμης, καθώς η συνεχής είσοδος φωτός καταστέλλει την παραγωγή της ορμόνης μελατονίνης που ρυθμίζει τον κύκλο.¹⁰

(ε) Κάπνισμα

Το κάπνισμα οδηγεί σε γνωστική εξασθένηση και πτώση που φαίνεται από την ταχύτερη μείωση στην λεκτική μνήμη και στις χαμηλότερες ταχύτητες οπτικής αναζήτησης.¹⁰ Από πολλές μελέτες παρατήρησης διακρίνεται μια σχέση του καπνίσματος με τον αυξημένο κίνδυνο (σχετικά μικρός) για άνοια, ΝΑ και γνωστική έκπτωση¹ η οποία μπορεί να οφείλεται στην αλλοίωση των νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού, διαδικασία στην οποία το κάπνισμα παρουσιάζεται να παίζει σημαντικό ρόλο.²⁵ Σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι φορείς της APOE4 που ήταν καπνιστές, είχαν περισσότερη απόθεση πεπτιδίων β-αμυλοειδούς σε σύγκριση με τους φορείς που δεν ήταν καπνιστές καθώς και με μη φορείς ανεξαρτήτως ιστορικού καπνίσματος.¹⁸

Μη τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Περιλαμβάνουν παράγοντες οι οποίοι δεν μπορούν να ελεγχθούν με την αλλαγή συμπεριφοράς και τρόπου ζωής.

(α) Ηλικία

Είναι άμεση η σχέση με την ηλικία καθώς η ΝΑ εμφανίζεται όλο και πιο πολύ, αναλογικά με την αύξηση της ηλικίας, θέτοντας τους ανθρώπους από την ηλικία των 65 και άνω ως σημαντικούς υποψήφιους.^{1-3,8,16}

(β) Φύλο

Οι μελέτες δείχνουν ότι οι γυναίκες φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΝΑ από τους άντρες, καθώς εμφανίζουν μεγαλύτερη γνωστική έκπτωση και μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Πιθανόν όμως αυτή η σύγκριση να είναι πλασματική και να οφείλεται στο μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής του θηλυκού φύλου σε σχέση με το ανδρικό.²⁵ Επίσης, τα μειωμένα οιστρογόνα στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη και την εμφάνιση της νόσου.²⁶

(Γ) Γενετική προδιάθεση

Η οικογενής νόσος Alzheimer (FAD) αντιπροσωπεύει το 15 - 25% των περιπτώσεων της συνολικής νόσου.¹⁵ Η απολιποπρωτεΐνη Ε4 (APOE4) αποτελεί έναν σημαντικό γενετικό παράγοντα για την δημιουργία και την εξέλιξη της νόσου με τον κίνδυνο να αυξάνεται επιπλέον σε ομοζυγώτες του γονιδίου.^{4,8,14} Η Πρωτοβουλία Πρόληψης του Alzheimer (API) σε μελέτη ατόμων ηλικίας 60 - 75 ετών με φυσιολογική γνώση, που διέθεταν δύο αντίγραφα της αλληλόμορφης απολιποπρωτεΐνης Ε4 βρήκε ότι υπάρχει

συσχέτιση με υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση ΝΑ.¹⁶

Στη μελέτη TOMMORROW που μελέτησε τον πολυμορφισμό του γονιδίου TOMM40 σε άτομα ηλικιών 65 - 83 ετών, βρέθηκε θετική συσχέτιση με την ΝΑ.¹⁶

Μεταλλάξεις των γονιδίων APP και PS1 επηρεάζουν την δομή και τη λειτουργία των νευρικών κυκλωμάτων που παρεμβάλλονται μεταξύ του μετωπιαίου λοβού του εγκεφάλου και των βασικών γαγγλίων, και είναι σχετιζόμενοι θετικά τόσο με την νόσο όσο και την προσυμπτωματική της πορεία.¹⁵

Φαρμακευτική πρόληψη ΝΑ

Συμπτωματική θεραπεία

(α) Αναστολείς Ακετυλοχολινεστεράσης (AChEIs)

Έχει προταθεί ότι υπάρχει άμεση αλληλεπίδραση μεταξύ της συσσώρευσης του β-αμυλοειδούς και των χολινεργικών συστημάτων με αρνητική ανατροφοδότηση. Η μεταβολή στην ανατροφοδότηση και η αφύσικη συσσώρευση του β-αμυλοειδούς φαίνεται να μειώνει την αποτελεσματικότητα της χολινεργικής μετάδοσης που εστιάζεται στον Α7 νικοτινικό υποδοχέα της ακετυλοχολίνης.²

Κάποια από τα φάρμακα που έχουν μελετηθεί για αυτό τον σκοπό είναι η τακρίνη, η δονεπεζίλη, η ριβαστιγμίνη, η γαλανταμίνη, τα φλαβονοειδή και άλλα.² Η χρησιμότητα των αναστολέων της ακετυλοχολινεστεράσης σε

ήπια γνωστική εξασθένηση είναι αμφιλεγόμενη,³ φαίνεται όμως ότι σταθεροποιούν την γνωστική απόδοση και την καθημερινή λειτουργία κατά το πρώτο έτος της θεραπείας.⁸

Εγκεκριμένοι παράγοντες από τον FDA οι οποίοι δρουν αναστέλλοντας το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση³ είναι η δονεπεζίλη, η ριβαστιγμίνη και η γαλανταμίνη.^{2,3,4,27} Η ακετυλοχολινεστεράση ευνοεί την διάσπαση της ακετυλοχολίνης στην σύναψη, προάγοντας έτσι υψηλά επίπεδα ακετυλοχολίνης, γεγονός που βελτιώνει την χολινεργική εγκεφαλική λειτουργία.^{2,9}

Η δονεπεζίλη στην νόσο του Alzheimer σε σύγκριση με το placebo είχε όφελος για τις δόσεις των 5mg και των 10 mg ημερησίως, με επίδραση 2-3 σημείων στην κλίμακα εκτίμησης της νόσου του Alzheimer (ADAS-Cogscore) και επίδραση 1 βαθμού στο Mini Mental State Examination (MMSE).³ Είναι το μοναδικό φάρμακο που είναι εγκεκριμένο για όλα τα κλινικά στάδια της νόσου. Σε μια τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή 1371 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή νόσο, η δονεπεζίλη εμφάνισε βελτίωση στην επίγνωση με 2,2 βαθμούς στην κλίμακα SIB. Μια άλλη μελέτη που έγινε σε ασθενείς με ήπια γνωστική εξασθένηση σύγκρινε την δονεπεζίλη με placebo και την βιταμίνη E και φάνηκε να μειώνει τον ρυθμό επιδείνωσης της άνοιας μέχρι και το πρώτο έτος μετά τη

θεραπεία, χωρίς όμως να εμφανίζει κάποια διαφορά εντός τριετίας.^{3,27}

Η ριβαστιγμίνη έδειξε μια μικρή βελτίωση στις καθημερινές δραστηριότητες, αλλά χωρίς σημαντικό όφελος στα συμπτώματα συμπεριφοράς. Επιπλέον, υπήρχε όφελος στην επίγνωση της τάξης των 1,79 βαθμών στην κλίμακα ADAS-Cogn και της τάξης των 0,74 βαθμών στην κλίμακα MMSE³. Αποτελεί φάρμακο που συνταγογραφείται στην ήπια και τη μέτρια NA.²⁷

Η γαλανταμίνη χορηγείται για ήπια προς μέτρια νόσο αλλά όπως και οι υπόλοιποι AchEIs, χωρίς σημαντικά αποτελέσματα στην κλίμακα MMSE.⁴

Συνεπώς οι AchEIs φαίνεται να έχουν κάποια βελτίωση στην συμπτωματολογία της νόσου, χωρίς όμως να έχουν την ικανότητα να επιβραδύνουν την εξέλιξη της.⁶

(β) Ανταγωνιστές των υποδοχέων N-μέθυλο-Δ-ασπαρτικού οξέως (NMDA)

Μεμαντίνη

Η μεμαντίνη μπορεί να προστατεύσει τους νευρώνες αραιώνοντας τη φωσφορυλίωση των πρωτεϊνών tau μέσω της μείωσης της δραστηριότητας της κινάσης 3β της συνθάσης του γλυκογόνου.^{2,3} Στοχεύει στην μείωση της νευροτοξικότητας του διεγερτικού L-γλουταμικού χωρίς να παρεμβαίνει στις φυσιολογικές του δράσεις.⁹ Αυτός ο χαμηλής συγγένειας ανταγωνιστής του υποδοχέα NMDA⁴ της γλουταματερίνης μπορεί να χορηγηθεί μόνος του ή σε

συνδυασμό με έναν αναστολέα της ακετυλοχολινεστεράσης. Σε μια μελέτη η μεμαντίνη ως μεμονωμένος παράγοντας στην ήπια γνωστική εξασθένηση (MCI) είχε σημαντικά αποτελέσματα, δείχνοντας 40% μεγάλη βελτίωση και 35% μέτρια βελτίωση, ενώ σε συγχορήγηση με γαλανταμίνη έδειξε επίσης όφελος για το MCI.^{2,28,29} Για την ήπια μορφή του Alzheimer η μεμαντίνη δεν έδειξε διαφορά σε σύγκριση με το placebo στο γνωσιακό, συμπεριφορικό επίπεδο και στις καθημερινές δραστηριότητες.^{3,4,28} Η μεμαντίνη είναι το κύριο φάρμακο που προτείνεται από τον FDA για μετρίου και σοβαρού σταδίου NA³⁰ με όφελος στο γνωσιακό επίπεδο και την δραστηριότητα στην καθημερινή ζωή.³ Σε ασθενείς με σοβαρή μορφή, η μεμαντίνη βελτίωσε την επιθετική συμπεριφορά ενώ παράτεινε και την χρονική διάρκεια έως ότου ο ασθενής εισέλθει σε μονάδα μακροχρόνιας περίθαλψης.^{3,29} Οι ανεπιθύμητες ενέργειες από την χορήγησή της περιλαμβάνουν πονοκέφαλο και δυσκοιλιότητα.⁹

Θεραπεία βασισμένη σε ενδείξεις

(α) Αναστολείς σεκρετάσης

Οι αναστολείς σεκρετάσης έχουν ως κύριο σκοπό την παρεμπόδιση της συσσώρευσης του β-αμυλοειδούς.⁸ Διάφορες μεταλλοπρωτεϊνάσες έχουν μελετηθεί σχετικά με την δραστηριότητα της α-σεκρετάσης. Η κανονιστική ρύθμιση με γεμφυβροζίλη ενός α-αγωνιστή PPAR της α-

σεκρετάσης προτείνεται ως στρατηγική που συμβάλλει στην παρεμπόδιση της συσσώρευσης του β-αμυλοειδούς.²

Μελατονίνη

Η μελατονίνη αναστέλλει τον σχηματισμό προοδευτικών β φύλλων και των ινιδίων αμυλοειδούς, διευκολύνοντας την πρωτεολυτική αποδόμηση του πεπτιδίου.³¹ Έχει την ικανότητα να διεγείρει την μη αμυλοειδική διαδικασία του APP μέσω της διαδικασίας της θετικής μεταγραφικής ρύθμισης της ADAM και την διέγερση των 5-HT₄ αγωνιστών των υποδοχέων της σεροτονίνης, μια διαδικασία που ρυθμίζει την δραστηριότητα της α-σεκρετάσης.² Η συγκέντρωσή της στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό μειώνεται ακόμα και στα προκλινικά στάδια της νόσου του Alzheimer, ενώ η σχετική ανεπάρκεια της θα μπορούσε να είναι αιτία ή συνέπεια του νευροεκφυλισμού. Η μελατονίνη μπορεί επίσης να ρυθμίσει τον κύκλο ύπνου – αφύπνισης που εμφανίζεται στην NA.³¹

Αναστολείς της β-σεκρετάσης 1 (BACE1)

Η αναστολή της BACE1 αποτελεί το πρώτο βήμα στην διάσπαση του πρόδρομου πεπτιδίου του αμυλοειδούς με δύο φάρμακα να βρίσκονται ακόμα στην φάση III των κλινικών δοκιμών.³ Η διαμεμβρανική ασπαρτυλοπρωτεάση BACE1 παίζει σημαντικό ρόλο στον μεταβολισμό των πρωτεϊνών μυελίνωσης.² Η μετοφορμίνη που χρησιμοποιείται στον διαβήτη βρέθηκε να

μειώνει σημαντικά την έκφραση και τη δραστικότητα της BACE1 in vivo και σε κυτταρικές καλλιέργειες.⁷ Οι BACE1 δεν κατάφεραν μέχρι στιγμής να περάσουν τις δοκιμές της φάσης 2 λόγω πολλών ανεπιθύμητων ενεργειών που προκαλούσαν. Αυτή τη στιγμή δεν υπάρχουν τρέχουσες δοκιμές σχετικά με τους BACE1.⁴

Αναστολείς της γ-σεκρετάσης

Η γ-σεκρετάση παίζει σημαντικό ρόλο στην πρωτεόλυση πρωτεϊνών της διαμεμβρανικής σηματοδότησης. Οι αναστολείς αυτοί διαθέτουν διάφορα υποστρώματα, ένα χαρακτηριστικό από τα οποία αποτελεί η πρωτεΐνη Notch η οποία συμβάλλει στην ρύθμιση της κυτταρικής αύξησης, διαφοροποίησης και ανάπτυξης. Τα αποτελέσματα όμως των κλινικών δοκιμών δεν δείχνουν κάποια βελτίωση,² καθώς και οι δύο αναστολείς που βρίσκονταν υπό μελέτη, απέτυχαν να δείξουν αποτελεσματικότητα ενώ επιπροσθέτως μπορούσαν να χειροτερέψουν την κατάσταση του ασθενούς λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών του.⁴

(β) Δεσμευτές αμυλοειδούς

Ένας από τους στόχους της θεραπείας της ΝΑ είναι η παρεμπόδιση της συσσώρευσης και του σχηματισμού των πλακών του β-αμυλοειδούς. Η στεμαζόλη αποτελεί έναν αναστολέα της συσσώρευσης του β-αμυλοειδούς και έχει δείξει ότι προστατεύει τα SH-SY5Y κύτταρα in vitro από την τοξικότητα που προκαλείται από τις πλάκες

β-αμυλοειδούς, μειώνοντας ταυτόχρονα την συσσώρευσή τους.^{2,13}

(γ) Θεραπείες που στοχεύουν στις πρωτεΐνες tau

Παράγοντες όπως το λευκομεθυλοθειονίνιο και ο μεθυλοθειονίνιο χλωρίδιο έχει αποδειχτεί σε διαγονιδιακά ποντίκια, ότι μειώνουν την συσσώρευση των πρωτεϊνών tau και αντιστρέφουν τα συμπεριφορικά ελλείμματα. Σε ασθενείς με ΝΑ φαίνεται να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου.² Μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της tau και άλλα μικρά μόρια βρίσκονται σε δοκιμές φάσης II. Παράγοντες που σχετίζονται με αντιφλεγμονώδεις ή νευροπροστατευτικούς μηχανισμούς όπως οι αυξητικοί παράγοντες, η τριριλουζόλη και μη ειδικές ανοσοθεραπείες μελετώνται για τα πιθανά θεραπευτικά τους αποτελέσματα στην νόσο.³ Υπάρχουν εμβόλια όπως το AADvac1 το οποίο βασίζεται σε ένα αντίσωμα που στοχεύει στην παθολογική αλληλεπίδραση των tau πρωτεϊνών. Μπορεί να κάνει διάκριση μεταξύ των φυσιολογικών και των παθολογικών tau και σε πειράματα σε ποντίκια, έδειξε μείωση των πρώιμων και των όψιμων παθολογικών μορφών tau με σημαντική βελτίωση στην συμπεριφορά. Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των πρωτεϊνών tau βρίσκονται επίσης υπό μελέτη για την ΝΑ.⁵

Άλλες Θεραπείες

(α) Στατίνες

Οι στατίνες μπορεί να βελτιώσουν ή να επιβραδύνουν την άνοια λόγω του σημαντικού ρόλου που παίζουν στην μείωση της χοληστερόλης. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι στατίνες που χορηγούνται σε άτομα με κίνδυνο αγγειακής νόσου, στο τέλος της ζωής δεν αποτρέπουν την άνοια και την γνωστική έκπτωση.²

(β) Αντιδιαβητικά Φάρμακα

Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία του σακχαρώδους διαβήτη μπορεί να έχουν νευροπροστατευτικό αποτέλεσμα στην ΝΑ. Η αμυλίνη και ο αγωνιστής του υποδοχέα του πεπτιδίου-1 μελετώνται ως θεραπείες². Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι μια εφάπαξ ένεση αντιστρέφει την αύξηση β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο και βελτιώνει την γνωστική έκπτωση στα ποντίκια. Ακόμα, η ενδοκοιλιακή χορήγηση ανέκαμψε τη γνωστική εξασθένηση σε διαβητικούς ποντικούς. Σε άλλη μελέτη, φάνηκε ότι η χορήγηση ινσουλίνης εντός του ιππόκαμπου μπορεί τόσο να ενεργοποιήσει τις κυριότερες κινάσες του ιππόκαμπου όσο και να μειώσει την βλάβη που προκαλεί το β-αμυλοειδές πεπτίδιο στην μνήμη.⁷

(γ) Αντιυπερτασικά Φάρμακα και Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ)

Μια μελέτη έδειξε ότι τα άτομα που λάμβαναν αντιυπερτασικά κατά την έναρξη είχαν μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ. Τα ΜΣΑΦ έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο για ΝΑ σε φορείς του γονιδίου APOE4.¹⁸ Σε 17

επιδημιολογικές μελέτες βρέθηκε ότι ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα φάνηκε να έχουν μειωμένες πιθανότητες για ΝΑ.³²

(δ) Κουρκουμίνη

Η κουρκουμίνη λόγω της ισχυρής αντιφλεγμονώδους δράσης της συνδέεται με το β-αμυλοειδές και αποτρέπει την συσσώρευση πρωτεϊνών. Είναι γνωστό ότι διαθέτει αντιοξειδωτική δράση και δράση σάρωσης των ελεύθερων ριζών. Έχει την ικανότητα να αναστέλλει την υπεροξειδωση των λιπιδίων η οποία με τη σειρά της μειώνει τη συσσώρευση αμυλοειδούς και την νευροτοξικότητα που προκαλείται από το οξειδωτικό stress. Λόγω της απομάκρυνσης των ελεύθερων ριζών και της αναστολής της συσσώρευσης πρωτεϊνών θα μπορούσε να αποτελεί πιθανό θεραπευτικό παράγοντα για την ΝΑ.³³

(ε) Ερυθροποιητίνη

Η ερυθροποιητίνη υποστήριξε σε μελέτες την αναγέννηση των ντοπαμινεργικών και των χολινεργικών νευρώνων καθώς και του νευρωνικού πολλαπλασιασμού στην ΝΑ. Επίσης, ενίσχυσε την διαφοροποίηση των αστροκυττάρων και την δημιουργία ενδοθηλιακών προγονικών κυττάρων και βελτίωσε την μνήμη τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα.²⁸

(στ) Ραπαμυκίνη

Η ραπαμυκίνη (αναστολέας της οδού σηματοδότησης της ραπαμυκίνης) σε

ποντίκια με το ανθρώπινο γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E4 μπόρεσε να προστατέψει τις εγκεφαλικές λειτουργίες σε ασυμπτωματικούς ποντικούς καθώς και να αποκαταστήσει την πρόσληψη γλυκόζης στο εγκέφαλο εξασφαλίζοντας την ακεραιότητα του ENY μειώνοντας τον κίνδυνο για ΝΑ.¹¹

Μη φαρμακευτική θεραπεία

Η ΝΑ είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια και ο συνδυασμός δύο ή περισσότερων μη φαρμακολογικών θεραπειών για την πρόληψη είναι επίσης σημαντικός. Ο τρόπος ζωής, η σωματική δραστηριότητα, οι ψυχικές προκλήσεις, ο ενεργειακός περιορισμός και η κοινωνικοποίηση αποτελούν προληπτικούς παράγοντες.² Η Multi domain Alzheimer Preventive Trial (MART) που στοχεύει στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας μιας μεμονωμένης παρέμβασης πολλαπλών στόχων, για την πρόληψη της γνωστικής μείωσης σε αδύναμους ηλικιωμένους συμμετέχοντες ηλικίας 70 ετών και άνω, διαπίστωσε ότι τόσο η πολυδιάστατη παρέμβαση όσο και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό, δεν είχαν σημαντικά αποτελέσματα. Πιθανόν αυτό συνέβη γιατί ήταν πολύ αργά ώστε να δείξει την πιθανή αποτελεσματικότητά της.¹ Πολυτροπικές παρεμβάσεις που στοχεύουν στη μείωση του κινδύνου ΝΑ, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής, της σωματικής δραστηριότητας, της γνωστικής

δέσμευσης και της διαχείρισης των συννοσηροτήτων, βελτίωσαν τη γνωστική λειτουργία σε άτομα χωρίς προβλήματα για κίνδυνο εμφάνισης ΝΑ.¹⁸ Η μελέτη της Φινλανδικής Γηριατρικής Παρέμβασης για την Πρόληψη της Γνωστικής Διαταραχής και Αναπηρίας (FINGER), στοχεύει στη διερεύνηση εάν μια παρέμβαση πολλαπλών στόχων θα μπορούσε να αποτρέψει τη γνωστική έκπτωση των ηλικιωμένων.¹ Αποσκοπεί στην εκπαιδευτική παρέμβαση, στην μείωση του αγγειακού κινδύνου, την διατροφή, την σωματική άσκηση και την γνωσιακή εκπαίδευση.¹⁶ Στην μελέτη FINGER μελετήθηκαν 139 ηλικιωμένοι ασθενείς με κίνδυνο άνοιας. Στα αποτελέσματα βρέθηκε ότι οι ασθενείς στην ομάδα παρέμβασης τα πήγαν καλύτερα στις δοκιμές της εκτελεστικής λειτουργίας και της ταχύτητας επεξεργασίας, παρουσιάζοντας υψηλότερες συνολικές βαθμολογίες σε νευρολογικές κλίμακες.⁸ Μια ανάλυση υποομάδας της μελέτης FINGER έδειξε ότι δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ των επιδράσεων των τροποποιήσεων του τρόπου ζωής στη γνωστική λειτουργία σε φορείς APOE4 έναντι μη φορέων.¹⁸

(α) Σωματική άσκηση

Η σωματική δραστηριότητα φαίνεται από μελέτες να έχει ευεργετική επίδραση στην υγεία του εγκεφάλου αποτρέποντας την γνωστική έκπτωση και βελτιώνοντας την γνωστική λειτουργία.^{1,18} Το παραπάνω

γεγονός επιβεβαιώνεται από διάφορες κλινικές μελέτες οι οποίες έδειξαν ότι η σωματική δραστηριότητα δρα νευροπροστατευτικά διατηρώντας τη γνώση και την νευροπλαστικότητα του εγκεφάλου. Η σωματική άσκηση μέτριας έντασης φάνηκε να μειώνει την συρρίκνωση της περιοχής του ιππόκαμπου. Η αερόβια άσκηση για ένα έτος αύξησε τον όγκο του ιππόκαμπου κατά 2%, αντισταθμίζοντας την κανονική μείωση που επέρχεται με την γήρανση.¹⁰ Όπως φαίνεται στην μελέτη των Mendiola-Precoma J. et al.² αναφέρεται ότι η άσκηση βελτιώνει την νευρογένεση στην περιοχή του ιππόκαμπου και την μάθηση σε γηραιά τρωκτικά, μέσω της απελευθέρωσης παραγόντων BDNF και IGF-1, του νευρικού αυξητικού παράγοντα (NGF) και του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGF), μηχανισμοί που αυξάνουν την νευροπλαστικότητα, την αυξημένη νευρογεννητική δραστηριότητα και την μείωση των ελεύθερων ριζών. Άλλες μελέτες πάνω σε ζώα, έδειξαν αυξημένα επίπεδα νευροτροφικού παράγοντα και μειωμένη συσσώρευση β-αμυλοειδούς και πρωτεΐνων tau, είτε σε εθελοντική είτε σε αναγκαστική άσκηση.³ Επίσης, κατά την συστηματική σωματική άσκηση αυξάνονται τα επίπεδα απελίνης. Το πεπτιδίο απελίνη αποτελεί κυρίαρχο νευροπεπτιδίο στη νευροπροστασία, γεγονός που το καθιστά αυτομάτως ως ένα ισχυρό μέσο για την αντιμετώπιση της ΝΑ. Συμμετέχει στις

διαδικασίες της μνήμης και της μάθησης, καθώς και στην πρόληψη των νευρωνικών βλαβών. Σύμφωνα με μελέτες μπορεί να εμποδίσει άμεσα ή έμμεσα την παραγωγή των β αμυλοειδών, ενώ εμποδίζει την απόπτωση, αποτρέποντας έτσι τον θάνατο των νευρικών κυττάρων.³⁴

Η εκπόνηση σωματικής δραστηριότητας μπορεί να οδηγήσει σε μείωση του κινδύνου κατά 20 - 65%, ποσοστά που διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο και την ένταση της άσκησης, ενώ υπάρχουν και ενδείξεις ότι η άσκηση στην μέση ηλικία σχετίζεται ιδιαίτερα με την πρόληψη της ΝΑ μειώνοντας τον κίνδυνο να εμφανιστεί.^{3,16} Εκτός όμως από την πρόληψη των παθοφυσιολογικών διαδικασιών που οδηγούν στην νόσο, η άσκηση έχει αποδειχθεί ευνοϊκή για την βελτίωση των γνωστικών συμπτωμάτων. Ασθενείς με ΝΑ εμφάνισαν μεγαλύτερη καθυστέρηση στην μείωση της ικανότητας επίτευξης καθημερινών δραστηριοτήτων με την εφαρμογή για ένα χρόνο, άσκησης μετρίου προγράμματος.¹⁰

Η σωματική άσκηση μειώνει τον κίνδυνο αγγειακών παθήσεων, βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία, ενώ προκαλεί σημαντική μείωση στην φλεγμονή και το οξειδωτικό στρές. Μια συστηματική ανασκόπηση 16 προοπτικών μελετών συμπέρανε ότι η φυσική δραστηριότητα μείωσε τον κίνδυνο ανάπτυξης ΝΑ κατά 45%.^{16,18} Η αεροβική άσκηση σχετίστηκε με

μείωση των ελλειμμάτων που προκαλεί η ΝΑ σε μια μελέτη κοορτής, αλλά αυτό δεν βρέθηκε να επιβεβαιώνεται σε μελέτες με μικρό δείγμα περιπτώσεων.² Τα αποτελέσματα της απόκρισης στη σωματική άσκηση διαφέρουν όταν συνυπάρχει γενετικό υπόβαθρο, γεγονός που στηρίζεται στο ότι οι φορείς ΑΡΟΕ4 σε σύγκριση με τους μη φορείς του γονιδίου είχαν διαφορετική απόκριση στην σωματική άσκηση. Σε άλλη μελέτη βρέθηκε ότι η αερόβια άσκηση οδηγεί σε αυξημένη γνωστική απόδοση σε άτομα φορείς της ΑΡΟΕ4 σε σχέση με τους μη φορείς.¹⁸

(β) Διατροφή και ουσίες

Μεσογειακή διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή φαίνεται να είναι πολλά υποσχόμενη για την πρόληψη της ΝΑ, ενώ μειώνει και τον κίνδυνο για την ανάπτυξη ήπιας γνωστικής εξασθένησης.^{10,19,22} Η μεσογειακή διατροφή βασίζεται στην χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, με ταυτόχρονη υψηλή κατανάλωση ακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, λαχανικών, οσπρίων, φρούτων, ψαριών, πουλερικών και ελαιόλαδου. Σε συνδυασμό με τις πολυφαινόλες που παρεμβαίνουν στην συσσώρευση του αμυλοειδούς, δρουν νευροπροστατευτικά και μειώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης χαμηλής πυκνότητας (LDL).^{2,10,18,19,22} Η μεσογειακή διατροφή μπορεί να αποτελέσει προστατευτικό παράγοντα στην γνωστική

έκπτωση, την ΝΑ και την άνοια από όλες τις αιτίες.¹ Τα λιπίδια που διαθέτουν ακόρεστο δεσμό, 3 θέσεις πριν το πέρας του λιπιδίου (ω-3), σχετίζονται με την γονιδιακή έκφραση που επηρεάζει την νευροπλαστικότητα, την συναπτική μετάδοση, αλλά και την διαδικασία της φλεγμονής. Παράλληλα τα πολυακόρεστα λιπαρά είναι χρήσιμα για την λειτουργική ακεραιότητα των μεμβρανών των νευρώνων.²

Η υψηλότερη τήρηση της μεσογειακής διατροφής συνεπάγεται βελτίωση στη γνωστική λειτουργία, βράδυνση του ρυθμού γνωστικής έκπτωσης και σημαντική εξασθένηση στην πορεία της ΝΑ¹. Μια μελέτη έδειξε ότι η τήρηση της Μεσογειακής διατροφής μείωσε τον κίνδυνο για γνωστική εξασθένηση κατά 33%.^{18,22} Η εταιρεία Ελληνικής Διαχρονικής Έρευνας της Γήρανσης και Διατροφής (HELIAD), αξιολόγησε την τήρηση της MeDi με την χρήση του εργαλείου Med-Diet Score. Διαπιστώθηκε ότι κάθε αύξηση μιας μονάδας στο Med-Diet Score σχετιζόταν με 10% μείωση στην πιθανότητα για άνοια. Η μεσογειακή διατροφή επιβεβαιώθηκε ότι σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για εγκεφαλικό, κατάθλιψη και νευροεκφυλιστικών ασθενειών αν και κάποια αποτελέσματα ήταν αντιφατικά.^{19,22}

Δίαιτα DASH

Η διατροφή DASH που χρησιμοποιείται για την διακοπή της υπέρτασης αναπτύχθηκε για να

εντοπίσει διαιτητικούς παράγοντες που επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση. Έχει υψηλή περιεκτικότητα σε φρούτα, λαχανικά, προϊόντα ολικής αλέσεως, γαλακτοκομικά χαμηλών λιπαρών, ψάρια και πουλερικά. Έχει αποδειχτεί ότι προστατεύει από πολλούς καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου που παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη άνοια και ΝΑ, όπως η υψηλή αρτηριακή πίεση και η χοληστερόλη. Η πειθαρχία στην τήρηση αυτής της διατροφής έχει συσχετιστεί με βραδύτερους ρυθμούς γνωστικής έκπτωσης και μειωμένη συχνότητα ΝΑ.¹⁹

Φολικό Οξύ

Η πρόσληψη του φολικού οξέως έχει φανεί να προσδίδει νευροπροστατευτικές ιδιότητες μέσω ενός μηχανισμού επιγενετικής που αναστέλει την συσσώρευση των πεπτιδίων του β-αμυλοειδούς.^{2,35}

Ρετινοειδή

Είναι φυσικά παράγωγα της βιταμίνης Α. Τα ρετινοειδή και τα καροτενοειδή παρέχουν νευροπροστασία, καθώς διέπονται από αντιφλεγμονώδη δράση και μείωση του οξειδωτικού στρες. Μπορούν να καταστείλουν την εξέλιξη της ΝΑ μέσω αναστολής στην παραγωγή και τη συσσώρευση των β-αμυλοειδικών πεπτιδίων, την μείωση του οξειδωτικού στρες, την μειωμένη έκκριση των προφλεγμονωδών κιτοκινών, οδηγώντας σε βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών.^{27,36}

Βιταμίνη D

Η χορήγηση βιταμίνης D με συμπληρώματα δείχνει να βελτιώνει την γνωστική απόδοση.² Μια συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση έδειξε ότι άτομα τα οποία είχαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, υπήρχε υπερδιπλάσιος κίνδυνος για γνωστική εξασθένιση.¹⁸

Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E πιθανολογείται να έχει θεραπευτικά αποτελέσματα στην καθυστέρηση της ΝΑ. Στην δοκιμή TEAM – AD μετά την χορήγηση 2000IU Βιταμίνης E ημερησίως σε 613 ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΝΑ, παρουσιάστηκε μια βελτίωση κατά 19% ως προς την ελάττωση (λόγω της νόσου) των καθημερινών δραστηριοτήτων.³

Αλκοόλ

Η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ (περισσότερα από 4 ποτά ημερησίως για τους άνδρες και περισσότερα από 3 ποτά ημερησίως για τις γυναίκες), οδηγεί σε μείωση της γνωστικής απόδοσης παρόμοια με εκείνη που παρατηρήθηκε στην ΝΑ.¹⁰ Παρά το γεγονός ότι η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ΝΑ, η χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρασιού (έως τρία ποτήρια), λόγω της σημαντικής του σύστασης σε πολυφαινόλες δείχνει να σχετίζεται με την μείωση του κινδύνου για ΝΑ.^{2,18} Η παραπάνω σχέση ενδέχεται να μην ισχύει για άτομα που είναι φορείς της APOE4. Επίσης, φαίνεται ότι η κατανάλωση μύρας μπορεί να προστατεύσει από τη συσσώρευση

Αβ στον εγκέφαλο σύμφωνα με τη μελέτη του Helsinki Sudden Death Autopsy Series.¹⁴

Αλκοολούχα ποτά που περιέχουν πολυφαινόλες όπως η μορίνη, η ρεσβερατρόλη και οι τανίνες είναι ικανά να αναστέλλουν την συσσώρευση του β-αμυλοειδούς, να μειώνουν το οξειδωτικό στρές και να προάγουν αντιφλεγμονώδη δράση. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ έχει προταθεί να είναι προστατευτική έναντι της ΝΑ, μειώνοντας το φορτίο αμυλοειδούς και τον κίνδυνο άνοιας.¹⁰ Η ρεσβερατρόλη είναι μια πολυφαινόλη που βρίσκεται στα φιστίκια, στα φυτά και στο κόκκινο κρασί. Έχει φανεί να συμβάλλει με αντιοξειδωτικό, αντιφλεγμονώδη καρδιοπροστατευτικό και αντικαρκινικό τρόπο σε βιολογικές δραστηριότητες και προτείνεται ως ένα δυνητικά βοηθητικό μόριο για την θεραπεία νευροεκφυλιστικών παθήσεων.²

Προβιοτικά

Αποτελεί πιθανή φαρμακολογική θεραπεία λόγω της συμβολής τους στη μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών οι οποίες σχετίζονται με αλλαγές στην φυσιολογική μικροχλωρίδα του εντέρου κατά την γήρανση. Η χορήγηση τους μπορεί να ενισχύσει την αντιφλεγμονώδη δραστηριότητα και να βελτιώσει την εντερική υγεία.² Η προβιοτική θεραπεία περιέχει συχνότερα gram θετικά στελέχη Lactobacillus και Bifidobacterium και έχει φανεί να βελτιώνει την μαθησιακή δυσλειτουργία, χωρίς όμως να επηρεάζει

σημαντικά την χωρική μνήμη. Από προηγούμενες μελέτες είναι γνωστό ότι συμπληρώματα διατροφής με προβιοτικά που περιέχουν Lactobacillus και Bifidobacterium βελτιώνουν την μνήμη σε πειράματα σε μεσήλικες αρουραίους.¹²

Gingko Biloba

Το Gingko Biloba αποτελεί συμπλήρωμα διατροφής που φαίνεται να δρά προστατευτικά έναντι της μείωσης της μνημονικής ικανότητας λόγω της αντιοξειδωτικής του δράσης και της ικανότητάς του να ελαττώνει την συσσώρευση των πεπτιδίων του β-αμυλοειδούς.²

(γ) Νοητική δραστηριότητα

Η γνωστική κοινωνική και πνευματική δραστηριότητα, το υψηλό μορφωτικό επίπεδο και η επαγγελματική επιτυχία έχουν αποδειχτεί ότι μειώνουν τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και άνοιας, αυξάνοντας την νευρωνική πυκνότητα η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε αύξηση του γνωσιακού αποθέματος του εγκεφάλου, την πλαστικότητα και την ικανότητα του να αντιστέκεται στις επιπτώσεις που προκαλούνται από νευροπαθολογικές βλάβες^{1,2}. Έρευνες έδειξαν ότι άτομα που ασχολούνται με δραστηριότητες που κινητοποιούν την νοητική διαδικασία όπως δραστηριότητες αναψυχής και βελτίωσης της γνώσης (πάζλ, σταυρόλεξα, χρήση υπολογιστή, δια βίου μάθηση, τέχνες και

άλλες), φάνηκε λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν ΝΑ και ήπια γνωστική βλάβη, ενώ το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο φαίνεται να οφείλεται για το 19% των περιπτώσεων της νόσου.^{1,16,18} Η μελέτη ACTIVE στόχευε σε ειδική εκπαίδευση που λάμβαναν οι συμμετέχοντες στη μνήμη, το σκεπτικό ή στην ταχύτητα επεξεργασίας πληροφοριών. Τα άτομα που έλαβαν οποιοδήποτε είδος εκπαίδευσης παρουσίασαν λιγότερη λειτουργική μείωση στις καθημερινές τους δραστηριότητες, ενώ άτομα που εκπαιδεύτηκαν στο σκεπτικό ή στην ταχύτητα επεξεργασίας δεδομένων έδειξαν καλύτερη απόδοση στην σκέψη και την ανάλυση των πληροφοριών.¹

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ΝΑ αποτελεί μια νόσο πολυπαραγοντική της οποίας η θεραπεία και η πρόληψη αποτελεί πρόκληση για τους επαγγελματίες υγείας. Πολλές προσπάθειες γίνονται για την κατανόηση της φύσης της ασθένειας και την εύρεση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που τη διέπουν. Απαιτείται συνέχιση των ερευνητικών μελετών, ώστε να δοθούν ακριβή αποτελέσματα. Πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται ήδη για τη θεραπεία και την καθυστέρηση εξέλιξης της νόσου χωρίς όμως σημαντικά πλεονεκτήματα. Ταυτόχρονα όμως νέες ουσίες εμφανίζονται με υποσχόμενα αποτελέσματα, τουλάχιστον σε πειραματικό επίπεδο. Ο συνδυασμός της

αγωγής μαζί με τη διαχείριση των τροποποιήσιμων παραγόντων κινδύνου, δύναται να συμβάλλει σημαντικά στην πρόληψη και επιβράδυνση της πορείας εξέλιξης της νόσου. Η υιοθέτηση υγιεινών προτύπων υγείας και συμπεριφορών (διατροφή, σωματική άσκηση, μείωση του καπνίσματος κ.α.), σε συνδυασμό με τη νοητική ενδυνάμωση, την επάρκεια του ύπνου και άλλες δραστηριότητες, μπορεί να βελτιώσει την κατάσταση της υγείας και να μειώσει τον κίνδυνο για εμφάνιση ΝΑ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Crous-Bou M., Minguillón C., Gramunt N. and Molinuevo J. L. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimer's research and therapy* [DOI 10.1186/s13195-017-0297-z], 2017; 9(1): 71.
2. Mendiola-Precoma J., Berumen L. C., Padilla K. and Garcia-Alcocer G. Therapies for prevention and treatment of Alzheimer's disease. *BioMed research international* [DOI 10.1155/2016/2589276], 2016.
3. Joe E. and Ringman, J. M. Cognitive symptoms of Alzheimer's disease: clinical management and prevention. *bmj* [DOI: 10.1136/bmj.l6217], 2019: 367.
4. Long J. M. and Holtzman, D. M. Alzheimer disease: an update on pathobiology and



- treatment strategies. *Cell*, (2019); 179(2): 312-339.
5. Hoskin J. L., Sabbagh M. N., Al-Hasan Y. and Decourt, B. Tau immunotherapies for Alzheimer's disease. Expert opinion on investigational drugs [DOI: 10.1080/13543784.2019.1619694], 2019; 28(6): 545-554.
6. Lopez C. L., Tariot P. N., Caputo A., Langbaum J. B., Liu F., Riviere M. E. and Thomas, R. G. The Alzheimer's Prevention Initiative Generation Program: Study design of two randomized controlled trials for individuals at risk for clinical onset of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* [DOI: 10.1016/j.trci.2019.02.005], 2019; 5: 216-227.
7. Boccardi V., Murasecco I. and Mecocci, P. Diabetes drugs in the fight against Alzheimer's disease. *Ageing research reviews* [DOI: 10.1016/j.arr.2019.100936], 2019
8. Philip S., Kaj B., Breteler Monique M. B., de Strooper Bart F. G. B., Stephen S. and Van der Flier Wiesje Maria. Alzheimer's disease. *The Lancet* [DOI: 10.1016/S0140-6736(15)01124-1], 2016; 388: 505-517.
9. Lane C. A., Hardy J. and Schott J. M. Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology* [DOI: 10.1111/ene.13439], 2018; 25(1): 59 – 70.
10. Edwards III G. A., Gamez N., Escobedo Jr G., Calderon O. and Moreno-Gonzalez I. Modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *Frontiers in aging neuroscience* [DOI: 10.3389/fnagi.2019.00146], 2019; 11: 146
11. Lin A. L., Parikh I., Yanckello L. M., White R. S., Hartz A. M., Taylor C. E. et al. APOE genotype-dependent pharmacogenetic responses to rapamycin for preventing Alzheimer's disease. *Neurobiology of Disease* [DOI: 10.1016/j.nbd.2020.104834], 2020; 139
12. Rezaeiasl Z., Salami M. and Sepehri, G. The Effects of Probiotic Lactobacillus and Bifidobacterium Strains on Memory and Learning Behavior, Long-Term Potentiation (LTP), and Some Biochemical Parameters in β -Amyloid-Induced Rat's Model of Alzheimer's Disease. *Preventive nutrition and food science* [DOI: 10.3746/pnf.2019.24.3.265], 2019; 24(3): 265.
13. Zhang H. and Zheng, Y. β Amyloid Hypothesis in Alzheimer's Disease: Pathogenesis, Prevention, and Management. *Zhongguoyixuekexueyuanxuebao. Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2019; 41(5): 702-708.
14. Sánchez-Muniz F. J., Macho-González A., Garcimartín A., Santos-López J. A., Benedí J., Bastida S. and González-Muñoz M. J. The

- Nutritional Components of Beer and Its Relationship with Neurodegeneration and Alzheimer's Disease. *Nutrients* [DOI: 10.3390/nu11071558], 2019; 11(7): 1558.
15. Quan M., Zhao T., Tang Y., Luo P., Wang W., Qin Q. et al. Effects of gene mutation and disease progression on representative neural circuits in familial Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy* [DOI: 10.1186/s13195-019-0572-2], 2020; 12(1): 14.
16. Galvin J. E. Prevention of Alzheimer's disease: lessons learned and applied. *Journal of the American Geriatrics Society* [DOI: 10.1111/jgs.14997], 2017; 65(10): 2128-2133.
17. Beersa M and Jones T. *The Merck Manual of Health & Aging*. Athens. Iatrikes Ekdoseis P X Pashalidis, 2014
18. Berkowitz C. L., Mosconi L., Rahman A., Scheyer O., Hristov H. and Isaacson, R. S. Clinical application of APOE in Alzheimer's prevention: a precision medicine approach. *The journal of prevention of Alzheimer's disease* [DOI: 10.14283/jpad.2018.35], 2018; 5(4): 245-252.
19. Cremonini A. L., Caffa I., Cea M., Nencioni A., Odetti P. and Monacelli F. Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity* [DOI: 10.1155/2019/9874159], 2019.
20. Bhattacharjee S., Zhao Y., Hill J. M., Percy M. E. and Lukiw W. J. Aluminum and its potential contribution to Alzheimer's disease (AD). *Frontiers in aging neuroscience* [DOI: 10.3389/fnagi.2014.00062], 2014; 6: 62.
21. Ritchie C. W., Muniz-Terrera G., Kivipelto M., Solomon A., Tom B. Molinuevo J. L. The European Prevention of Alzheimer's Dementia (EPAD) Longitudinal Cohort Study: Baseline Data Release V500. 0. *The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease* [DOI: 10.14283/jpad.2019.46], 2020; 7(1): 8-13.
22. Miranda A., Gómez-Gaete C. and Mennickent, S. Dietamediterránea y susefectos benéficos en la prevención de la enfermedad de Alzheimer. *Revista médica de Chile* [DOI: 10.4067/S0034-98872017000400010], 2017; 145(4): 501-507.
23. Ju Y. E. S. Lucey, B. P. and Holtzman, D. M. Sleep and Alzheimer disease pathology—a bidirectional relationship. *Nature reviews Neurology* [DOI: 10.1038/nrneuro.2013.269], 2014; 10(2): 115.
24. Mielke M. M., Savica R., Wiste H. J., Weigand S. D., Vemuri P., Knopman D. S et al. Head trauma and in vivo measures of amyloid and neurodegeneration in a population-based study. *Neurology* [DOI: 10.1007/s12274-019-00000-0], 2019; 90(12): 1705-1714.



- 10.1212/01.wnl.0000438229.56094.54],
2014; 82(1): 70-76.
25. Babatsikou F., Notara V., Kouri M., Kaba E., Zyga S., Koutis C. Dementia and Third Age: Cross sectional study in urban and semi-urban population, *To Vima tou Asklepiou* [DOI: 10.5281/zenodo.56494], 2016; 15(3): 258-273
26. Lan Y. L., Zhao J. and Li S. Update on the neuroprotective effect of estrogen receptor alpha against Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* [DOI: 10.3233/JAD-141875], 2015; 43(4): 1137-1148.
27. Das B. C., Dasgupta S. and Ray S. K. Potential therapeutic roles of retinoids for prevention of neuroinflammation and neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural regeneration research* [DOI: 10.4103/1673-5374.259604], 2019; 14(11): 1880.
28. Fessel J. Prevention of Alzheimer's disease by treating mild cognitive impairment with combinations chosen from eight available drugs. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions* [DOI: 10.1016/j.trci.2019.09.019], 2019;5: 780-788.
29. Evans D. A., Morris M. C. and Rajan K. B. Vitamin E, memantine, and Alzheimer disease. *Jama* [DOI: 10.1001/jama.2013.282835], 2014; 311(1): 29-30.
30. Kishi T., Matsunaga S. and Iwata, N. Memantine treatment for Japanese patients with moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Neuropsychiatric disease and treatment* [DOI: 10.2147/NDT.S187320], 2018; 14: 2915.
31. Cardinali D. P. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Frontiers in endocrinology* [DOI: 10.3389/fendo.2019.00480], 2019; 10: 480.
32. Mc Geer P. L., Guo J. P., Lee M., Kennedy K. and Mc Geer E. G. Alzheimer's disease can be spared by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Journal of Alzheimer's Disease* [DOI 10.3233/JAD-170706], 2018;62(3): 1219-1222.
33. Bhat A., Mahalakshmi A. M., Ray B., Tuladhar,S, Hediyaal T. A., Manthiannem E. et al. Benefits of curcumin in brain disorders. *BioFactors* [DOI: 10.1002/biof.1533], 2019; 45(5): 666-689.
34. Masoumi J., Abbasloui M., Parvan R., Mohammadnejad D., Pavon-Djavid G., Barzegari A. et al. Apelin, a promising target for Alzheimer disease prevention and treatment. *Neuropeptides* [DOI:

- 10.1016/j.nrep.2018.05.008], 2018; 70:
76-86.
35. Shen L. and Ji H. F. Associations between homocysteine, folic acid, vitamin B12 and Alzheimer's disease: Insights from meta-analyses. *Journal of Alzheimer's Disease* [DOI: 10.3233/JAD-150140], 2015; 46(3): 777-790.
36. Wojtunik-Kulesza K. A., Oniszczyk A., Oniszczyk T. and Waksmundzka-Hajnos M. The influence of common free radicals and antioxidants on development of Alzheimer's Disease. *Biomedicine & pharmacotherapy* [DOI: 10.1016/j.biopha.2015.12.024], 2016; 78: 39-49.