

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER»



Φοιτήτρια: Δημοσχάκη Ζωή Α.Μ. 20247

Επιβλέπουσα καθηγήτρια : Σκουρολιάκου Μαρία

Εξεταστική επιτροπή : Σκουρολιάκου Μαρία

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος

Κυριακού Αδαμαντίνη

ΑΘΗΝΑ 2010

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την καθηγήτρια μου κα. Σκουρολιάκου Μαρία που μου έδωσε την ευκαιρία να ασχοληθώ με αυτό το θέμα και με έκανε να ευαισθητοποιηθώ ακόμα περισσότερο για τους πάσχοντες με τη νόσο Alzheimer. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στην οικογένεια μου που ήταν οι πιο θερμοί υποστηρικτές καθ' όλη την πορεία μου μέχρι τώρα ως πρωταθλήτρια και ως φοιτήτρια.

Αφιερωμένο στη μνήμη του αγαπημένου μου παππού που έπασχε από τη νόσο Alzheimer

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER	10
1.1. Ορισμός της νόσου	10
1.2. Επιδημιολογία	13
1.3. Παθολογοανατομία	14
1.4. Παθοφυσιολογία	18
1.5. Γενετική της νόσου Alzheimer	22
1.6. Παράγοντες κινδύνου	26
1.7. Συμπτώματα της νόσου	31
1.7.1. Γνωστικές διαταραχές	31
1.7.2. Λειτουργικές διαταραχές	34
1.7.3. Κινητικές & αισθητικές διαταραχές	37
1.7.4. Ψυχολογικά συμπτώματα	38
1.7.5. Συμπεριφορικά συμπτώματα	39
1.8. Τα στάδια της νόσου	40
1.9. Διαγνωστικές εξετάσεις	41
1.9.1. Μοντέλα Γνωστικών Εξετάσεων	43
1.9.2. Απεικονιστικός έλεγχος	48
1.9.3. Μέτρηση B-12, φυλλικού οξέος, ομοκυστεΐνης	51
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ	52
2.1. Η χολινεργική υπόθεση	52
2.2 Η χολινεργική υπόθεση στη θεραπευτική και νευροπροστατευτική προσέγγιση	52
2.3 Θεραπευτικοί στόχοι	54
2.4. Ενίσχυση των γνωστικών ελλειμμάτων	56
2.4.1. Φάρμακα	56
2.5 Κατηγορίες Αντιχολινεστερασικών φαρμάκων	58
2.6. Νευροπροστασία και νευροπροφύλαξη	61

2.7. Μελλοντικές προοπτικές	65
2.7.1. Έρευνες για εμβόλιο	65
2.7.2. Ελπιδοφόρο αυτοκόλλητο	66
2.8 Μη φαρμακευτικές θεραπείες της νόσου Alzheimer	66
2.8.1. Ατομική ψυχοθεραπεία	66
2.8.2. Ομαδική ψυχοθεραπεία	69
2.8.3. Γνωστική θεραπεία	69
2.8.4. Θεραπεία συμπεριφοράς	69
2.8.5. Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις	70
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER	72
3.1. Εισαγωγή	72
3.2. Διατροφική παρέμβαση στα στάδια της νόσου	72
3.3. Ενεργειακός μεταβολισμός	75
3.3.1. Ενεργειακή πρόσληψη	76
3.3.2. Ενεργειακή κατανάλωση	76
3.3.3. Παράγοντες που επηρεάζουν την κατανάλωση ενέργειας	78
3.4. Τεχνικές μέτρησης της σύστασης του σώματος	82
3.5. Ενεργειακές απαιτήσεις	84
3.6. Πρωτεΐνη	92
3.6.1. Τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες	94
3.7. Υδατάνθρακες	94
3.8. Λίπος	95
3.8.1. Ωμέγα-6 έναντι Ωμέγα-3	99
3.8.2. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και ψάρια	100
3.9. Απώλεια βάρους στη νόσο Alzheimer	101
3.9.1. Μερικές υποθέσεις για εξήγηση της απώλειας βάρους	102
3.10. Ανορεξία στη νόσο Alzheimer	104
3.11. Παχυσαρκία και νόσος Alzheimer	105
3.11.1. Ο ρόλος της παχυσαρκίας	105
3.12. Μεταβολικό σύνδρομο ως παράγοντας κινδύνου	107
3.13. Αντιοξειδωτικά	107
3.13.1. Ο ρόλος των Αντιοξειδωτικών	109
3.13.2. Πηγές αντιοξειδωτικών	110
3.13.3. Αντιοξειδωτικά συμπληρώματα	111
3.13.4. Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)	112
3.13.5. Βιταμίνη E	113

3.13.6. Βιταμίνη Α	117
3.13.7. Νιασίνη	119
3.13.8. Ομοκυστεΐνη και βιταμίνες του συμπλέγματος Β	120
3.14. Νερό & Ιχνοστοιχεία	124
3.14.1. Νερό	124
3.14.2. Σίδηρος	125
3.14.3. Ασβέστιο-Ομοιόσταση του ασβεστίου (Ca^{2+}) στη παθογένεια της νόσου	127
3.14.4. Ψευδάργυρος	130
3.14.5. Χαλκός	133
3.14.6. Αλουμίνιο	135
3.15. Μεσογειακή διατροφή	137
3.15.1. Μεσογειακή Διατροφή και νόσος Alzheimer	140
3.15.2. Κρασί	142
3.15.3. Ελαιόλαδο	143
3.15.4. Ποφήματα	144
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ	146
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	148

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Με τη ραγδαία βελτίωση του βιοτικού επιπέδου του ανθρώπου τις τελευταίες δεκαετίες και την επακόλουθη αύξηση του προσδόκιμου ζωής, ασθένειες σπάνιες, που μόλις στα τέλη του τελευταίου αιώνα μελετήθηκαν, άρχισαν να κάνουν την εμφάνισή τους, να επηρεάζουν δυνητικά τη ζωή όλων μας και να αποτελούν πεδίο έντονου προβληματισμού τόσο για τους επιστήμονες, όσο και για τα συστήματα υγείας και περίθαλψης των κοινωνιών μας.

Η νόσος Alzheimer, αποτελεί πια μια πραγματικότητα που επηρεάζει ολοένα και περισσότερους ανθρώπους, μεγάλης αλλά και νεότερης πλέον ηλικίας. Είναι πλέον ξεκάθαρη σε όλους η διαφορά των συμπτωμάτων της νόσου Alzheimer από τα σημάδια του γήρατος, όπως είναι ξεκάθαρη και η ανάγκη για αποτελεσματικότερη ανάλυση των αιτιών, έγκαιρη πρόληψη και αποτελεσματική αντιμετώπιση των προβλημάτων που η νόσος προκαλεί, οι οποίες κρίνονται άκρως σημαντικές.

Η ποιότητα της ζωής στην τρίτη ηλικία είναι κάτι που όλοι μας επιζητούμε και απαιτούμε για τον εαυτό μας και τους αγαπημένους μας ανθρώπους. Ωστόσο η ποιότητα ζωής, όταν η νόσος Alzheimer έχει κάνει την εμφάνισή της, απαιτεί σε ατομικό επίπεδο, επίπονες και ψυχοφθόρες προσπάθειες καθώς και δέσμευση πόρων, είτε αυτοί είναι οικονομικοί είτε η αποκλειστική ενασχόληση επιστημονικού προσωπικού. Οι πόροι αυτοί επιβαρύνουν υπέρμετρα κάθε σύστημα υγείας που πρέπει να αντιμετωπίσει και όλους τους υπόλοιπους παράγοντες που αποτελούν την υγεία του γενικού πληθυσμού.

Με βάση όλα τα παραπάνω γίνεται εύκολα κατανοητός στον καθένα, ο αγώνας που δίδεται από την επιστήμη, ώστε η νόσος Alzheimer, να σταματήσει να αποτελεί τον τρομακτικό αυτό εκφυλισμό της ανθρώπινης ύπαρξης. Παρακάτω θα γίνει μια προσπάθεια να αποτυπωθούν και να αναφερθούν κάποια βασικά στοιχεία που αφορούν την ασθένεια, καθώς και τρόποι παρέμβασης και αντιμετώπισης της νόσου.

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότερες από εκατό άνοιες, που οφείλονται σε διαφορετικά αίτια. Ο όρος «άνοια» αναφέρεται σε μια σειρά συμπτωμάτων, τα οποία έχουν σαν αποτέλεσμα την καταστροφή και την απώλεια εγκεφαλικών κυττάρων. Η απώλεια αυτή είναι μια φυσιολογική διαδικασία, αλλά στα νοσήματα που οδηγούν σε άνοια, αυτό εμφανίζεται με

ταχύτερο ρυθμό και οδηγεί στο να μην λειτουργεί ο εγκέφαλος του ατόμου με φυσιολογικό τρόπο.

Τα συμπτώματα της άνοιας περιλαμβάνουν μια σταδιακή και αργή επιδείνωση της ικανότητας του ατόμου να λειτουργεί, που δε διορθώνεται. Η εγκεφαλική βλάβη προσβάλλει τη νοητική λειτουργία του ατόμου (μνήμη, προσοχή, συγκέντρωση, γλώσσα, σκέψη) και αυτό με τη σειρά του έχει αντίκτυπο στη συμπεριφορά. Η άνοια όμως δεν περιορίζεται στους εκφυλιστικούς τύπους της νόσου. Αναφέρεται σε ένα σύνδρομο που δεν ακολουθεί πάντα την ίδια πορεία εξέλιξης. Σε μερικές περιπτώσεις, η κατάσταση του ασθενούς μπορεί να βελτιωθεί ή να παραμείνει σταθερή για ορισμένο χρονικό διάστημα.. Ένα μικρό ποσοστό άνοιας είναι θεραπεύσιμο ή δυνητικά αναστρέψιμο αλλά η πλειονότητα των περιπτώσεων οδηγεί σε θάνατο. Οι περισσότεροι άνθρωποι πεθαίνουν από επιπλοκές, όπως πνευμονία, παρά από την ίδια τη νόσο. Ωστόσο, εάν η άνοια ξεκινά πολύ αργά στη ζωή, οι επιπλοκές τείνουν να είναι λιγότερο σοβαρές.

Η νόσος Alzheimer παρατηρείται σε περισσότερες από τις μισές περιπτώσεις άνοιας. Είναι μια εκφυλιστική νόσος η οποία αργά και προοδευτικά καταστρέφει εγκεφαλικά κύτταρα. Πήρε το όνομά της από τον Alois Alzheimer, έναν Γερμανό νευρολόγο, ο οποίος το 1907 πρώτος περιέγραψε τα συμπτώματα και τα νευροπαθολογοανατομικά ευρήματα της νόσου όπως είναι οι πλάκες και οι νευροϊνιδιακές εκφυλίσεις στον εγκέφαλο. Η νόσος προσβάλλει τη μνήμη και τη νοητική λειτουργία, τη σκέψη, την ομιλία αλλά μπορεί να οδηγήσει επίσης και σε άλλα προβλήματα όπως σε σύγχυση, αλλαγές στη διάθεση και αποπροσανατολισμό σε χρόνο και χώρο [1].

Αρχικά, τα συμπτώματα, όπως η διαταραχή στη μνήμη και η απώλεια των νοητικών λειτουργιών, μπορεί να είναι τόσο ήπια ώστε να περνούν απαρατήρητα, τόσο από το ίδιο το άτομο, όσο από οικογένεια και φίλους του. Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται τα συμπτώματα γίνονται ολοένα και πιο εμφανή και αρχίζουν να εμπλέκονται με την καθημερινή εργασία και τις κοινωνικές δραστηριότητες. Πρακτικές δυσκολίες με καθημερινές ασχολίες, όπως το ντύσιμο, το πλύσιμο, η τουαλέτα, προοδευτικά γίνονται τόσο σοβαρές, ώστε, με την πάροδο του χρόνου, το άτομο εξαρτάται ολοκληρωτικά από τους άλλους. Η νόσος Alzheimer δεν είναι ούτε μολυσματική ούτε μεταδοτική. Είναι μια ανίατη νόσος η οποία προκαλεί γενικά μια αποδιοργάνωση στην υγεία. Ωστόσο, η πιο συχνή αιτία θανάτου είναι η πνευμονία, γιατί καθώς η νόσος εξελίσσεται, το ανοσολογικό σύστημα αποδυναμώνεται, ενώ παρουσιάζεται απώλεια βάρους, που αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος [2].

Η νόσος συνήθως εκδηλώνεται σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, ενώ είναι σχετικώς σπάνια σε μικρότερες ηλικίες. Στην συντριπτική πλειονότητα των περιπτώσεων, η νόσος κληρονομείται. Σαφής κληρονομική διάθεση αναγνωρίζεται σε ποσοστό ~5% των ατόμων που πάσχουν. Στις περιπτώσεις αυτές, η ηλικία έναρξης της νόσου είναι σχετικά μικρή, μεταξύ 40 και 60 ετών. Τελευταία, αυξάνονται αλματωδώς οι επιστημονικές ενδείξεις που συνδέουν τους παράγοντες κινδύνου για την καρδιοαγγειακή νόσο, υπέρταση, ΣΔ, υπερχοληστερολαιμία, παχυσαρκία, κάπνισμα και με τη νόσο Alzheimer, κάτι που επιτρέπει την πρόληψή της. Πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι ο έλεγχος Α.Π., σωματικού βάρους, επίπεδο σακχάρου, χοληστερίνης στο αίμα, είναι τόσο ευεργετικός για τον εγκέφαλο όσο και για το καρδιακό σύστημα. Επιπλέον, η συστηματική σωματική αλλά και πνευματική άσκηση καθώς και η υγιεινή διατροφή, φαίνεται ότι προστατεύουν από την άνοια. Ειδικότερα, όσοι ασκούνται πνευματικά (σπουδάζοντας, διαβάζοντας, παιδεύοντας το μυαλό τους) παθαίνουν νόσο Alzheimer σε μικρότερη ή σε ηπιότερη μορφή.

Η παθολογική διεργασία στον εγκέφαλο των ασθενών αρχίζει δεκαετίες πριν από την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων. Η αιτιοπαθογένειά της είναι προφανώς πολυπαραγοντική. Σήμερα, αναζητούνται εντατικοί τρόποι αναγνώρισης των υποψήφιων ασθενών και διερευνάται η πιθανότητα μη ειδικοί παράγοντες (π.χ. ορμόνες, αντιοξειδωτικές βιταμίνες ή αντιφλεγμονώδεις ουσίες) να αναστρέψουν ή να καθυστερήσουν την παθογόνο διεργασία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. Η ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER

1.1. Ορισμός της νόσου



Εικόνα 1. Πηγή: http://growabrain.typepad.com/growabrain/2006/11/alzheimers_art.html

Η Νόσος του Alzheimer γνωστή για δεκαετίες ως προγεροντική άνοια, αποτελεί την πλέον σημαντική πάθηση στο χώρο της Κοινωνικής Υγείας της εποχής μας. Η συχνότητα της νόσου αυξάνεται προοδευτικά με την ηλικία, έτσι ώστε το 2% των ατόμων ηλικίας άνω των 60 ετών, το 10% άνω των 80 ετών και το 50% άνω των 90 ετών, πάσχουν από τη νόσο. Υπολογίζεται ότι μέχρι το 2010 θα υπάρχουν 4 εκ. ασθενείς με Alzheimer στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Πρόκειται για μια χρόνια εκφυλιστική νόσο και χαρακτηρίζεται από συμμετρική ατροφία του εγκεφάλου. Στον ατροφικό εγκεφαλικό φλοιό παρατηρούνται βλάβες ανάμεσα στους νευρώνες. Οι βλάβες αυτές είναι οι γεροντικές πλάκες ή νευριτικές πλάκες. Παρατηρείται

επίσης εκφύλιση των νευρώνων του χολινεργικού συστήματος, που εμποδίζουν την αξονική διαβίβαση. Όλα αυτά οδηγούν σε απώλεια συνάψεων, συρρίκνωση των νευρώνων και απορύθμιση της εγκεφαλικής λειτουργίας [3-6].

Από κλινικής πλευράς, η φύση και η εξέλιξη των διαταραχών της μνήμης, του λόγου και της νοημοσύνης είναι διαφορετική από αυτήν που παρατηρείται στο φυσιολογικό γήρας ή σε άλλες νοητικές διαταραχές.

Οι κυριότερες εκδηλώσεις της νόσου αρχίζουν με αλλαγές της προσωπικότητας, βλάβες στην εκτελεστική λειτουργία και χαλάρωση των αναστολών στη συμπεριφορά. Ακολουθεί προοδευτική απώλεια μνήμης (κυρίως της πρόσφατης μνήμης), ελάττωση της ικανότητας απλών καθημερινών ασχολιών, διαταραχή της κρίσεως και του προσανατολισμού, δυσκολία μάθησης, απώλεια λεκτικών ικανοτήτων και έκπτωση της νοητικής λειτουργία. Επίσης, εμφανίζονται διαταραχές αντίληψης που συνοδεύονται από παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις. Λόγω της εκσεσημασμένης γενικευμένης ατροφίας του εγκεφάλου, η κλινική εικόνα του ασθενή χαρακτηρίζεται από τα παρακάτω συμπτώματα [3-6]:

ΑΦΑΣΙΑ – Απώλεια ή μείωση του λόγου λόγω εγκεφαλικής δυσλειτουργίας,

ΑΙΠΡΑΞΙΑ – Ανικανότητα εκτέλεσης μαθημένων κινήσεων,

ΑΓΝΩΣΙΑ – Ανικανότητα νοηματικής αναγνώρισης ή σύνδεσης κατόπιν αισθητικού ερεθισμού,

ΑΝΑΡΡΥΘΜΗΣΙΑ – Ανικανότητα εκτέλεσης αριθμητικών υπολογισμών,

ΑΓΡΑΦΙΑ – Ανικανότητα Γραφής,

ΑΛΕΞΙΑ – Ανικανότητα Ανάγνωσης,

Στη συγκεκριμένη νόσο οι ελεύθερες ρίζες έχουν θεωρηθεί ότι εμπλέκονται στη νευρωνική παθολογία. Η χρήση αντιοξειδωτικών φαίνεται να είναι μια λογική προληπτική στρατηγική.

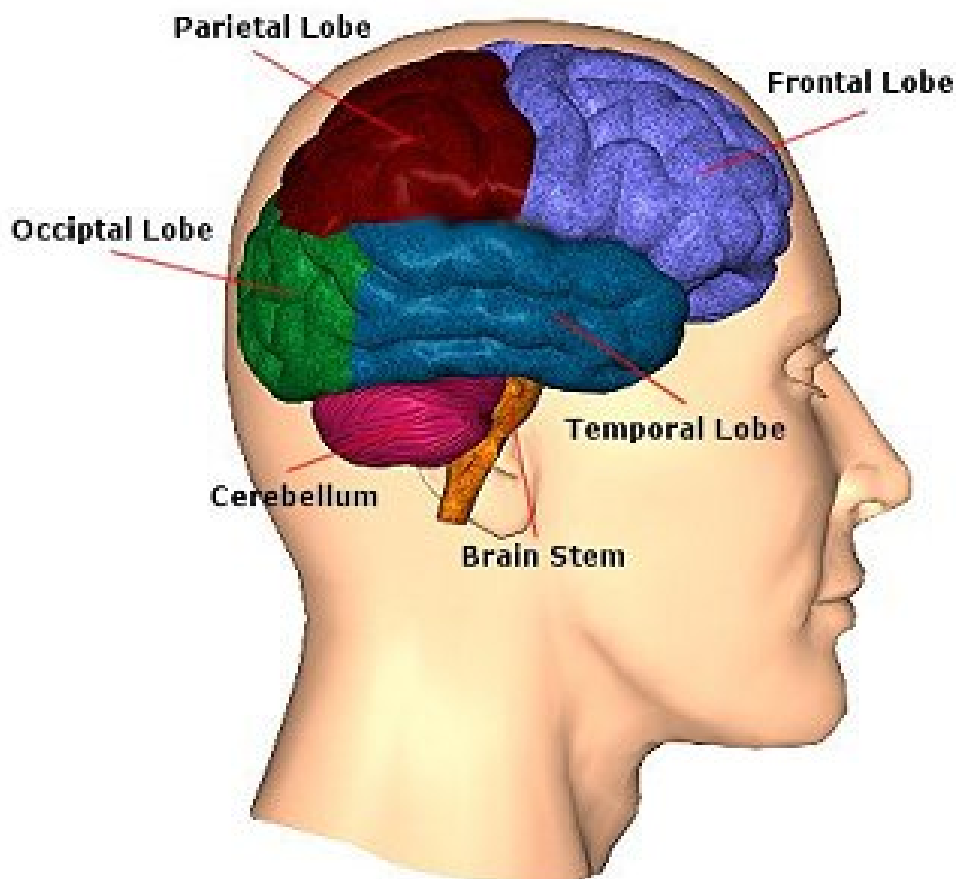
Η κυριότερη νευροχημική διαταραχή της νόσου είναι η έκπτωση του χολινεργικού συστήματος και μάλιστα της χολινεργικής διαβίβασης, για αυτό και η θεραπεία των νοητικών διαταραχών εμπλέκει το χολινεργικό σύστημα. Η βελτίωση της χολινεργικής διαβίβασης είναι η μόνη διαθέσιμη θεραπεία των νοητικών διαταραχών και είναι δυνατόν να επιβραδύνει την εισαγωγή του ασθενούς στο ίδρυμα. Τα φάρμακα δρουν στη χολινεργική διαβίβαση αναστέλλοντας την ακετυλοχολινστεράση [3-6].

Στους εγκεφάλους των πασχόντων από νόσο Alzheimer παρατηρείται ατροφία εγκεφάλου που οφείλεται σε εκτεταμένη απώλεια νευρώνων. Η ατροφία αυτή, μετά από κάποιο στάδιο, μπορεί να αποτυπωθεί και σε αξονική ή μαγνητική τομογραφία.

Παθολογοανατομικά παρατηρούνται δυο βλάβες:

1. Άθροιση από αμυλοειδικές πλάκες έξω και ανάμεσα από τα νευρικά κυτταρικά,
2. Νευροϊνιδιακοί σωροί εντός των νευρώνων, που τους καθιστούν ανενεργούς (βλ. εικόνα 2).

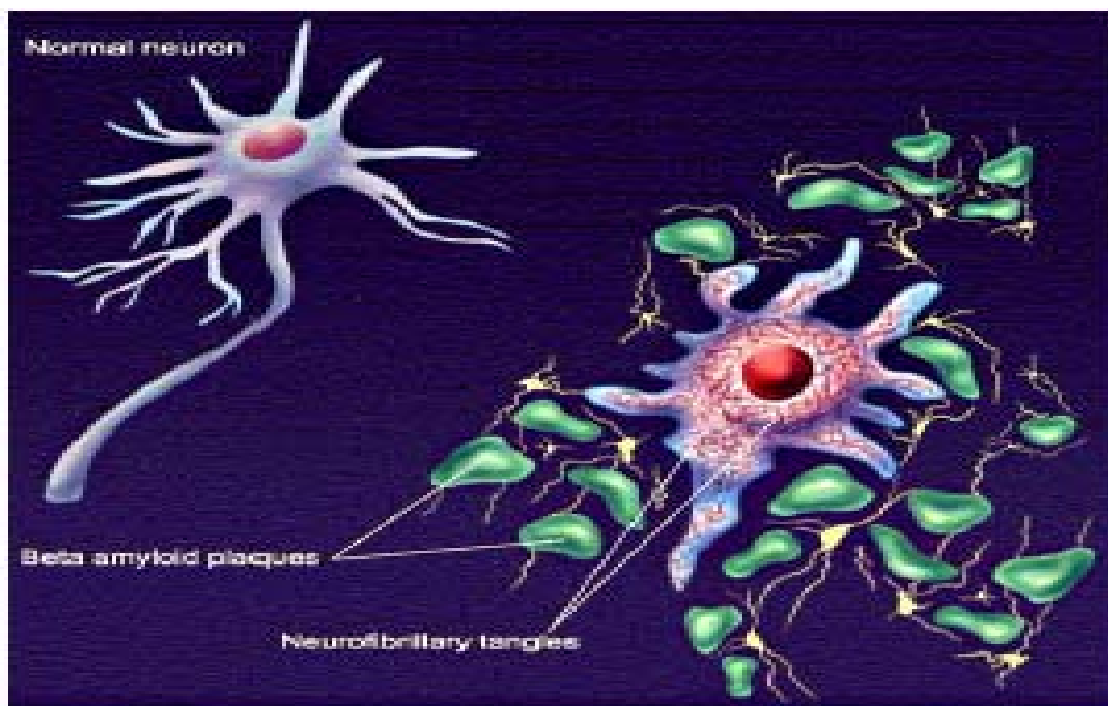
Παθοφυσιολογικά παρατηρείται έκπτωση των συνάψεων.



Παθογένεια της νόσου Alzheimer

Νευριτικές πλάκες- Εξωκυττάρειες αποθέσεις β αμυλοειδούς πεπτιδίου (Αβ),

Νευροϊνιδιακά τούλπια –Συγκέντρωση νευροϊνιδιακών αλλοιώσεων μέσα στο κύτταρο που οφείλονται στη συσσώρευση της υπερφωσφορυλιωμένης tau πρωτεΐνης.

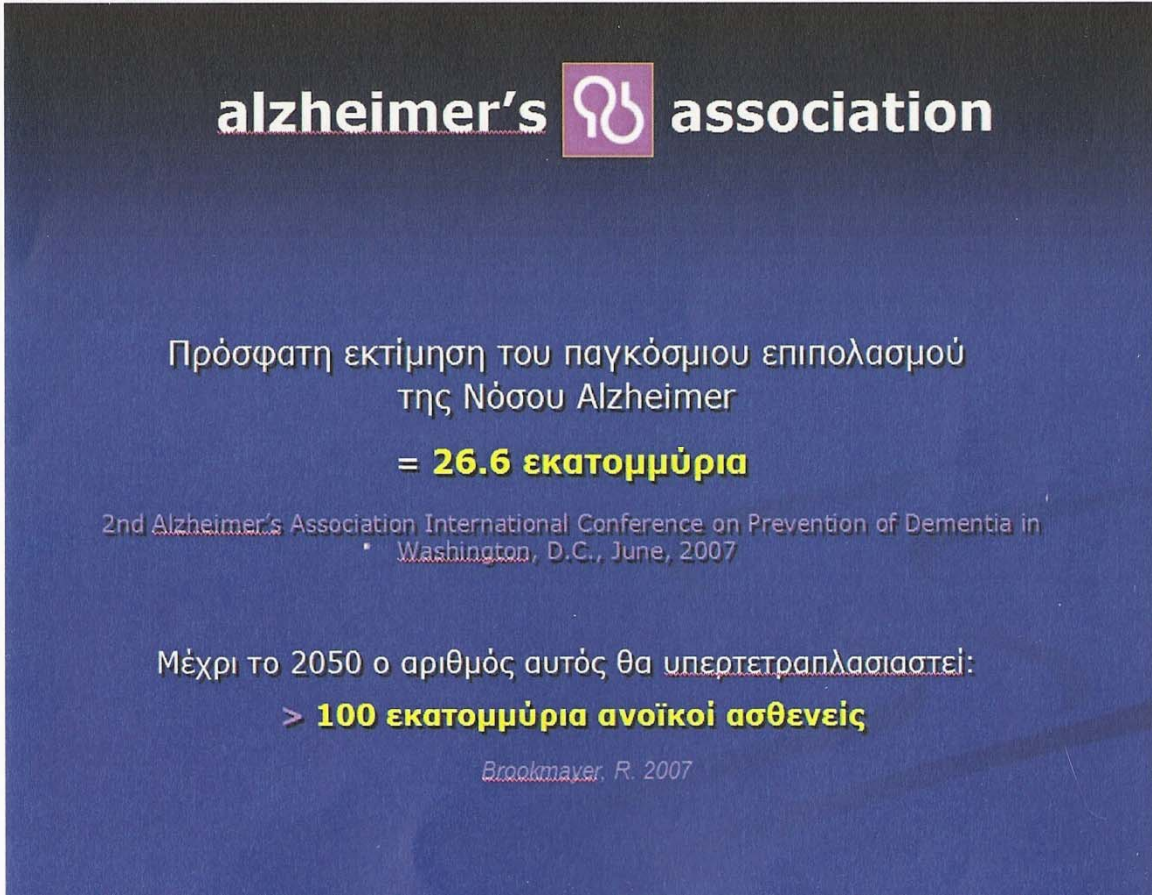


Εικόνα 2. Παθογένεια της νόσου Alzheimer.

1.2. Επιδημιολογία

Με τη γήρανση του πληθυσμού, η νόσος Alzheimer έγινε η πλέον συνηθισμένη εκφυλιστική διαταραχή του εγκεφάλου. Είναι η συχνότερη μορφή άνοιας (60% του συνόλου) από την οποία πάσχουν 160.000 άνθρωποι στην Ελλάδα, 6.000.000 στην Ευρώπη και 26.000.000 σε όλο τον κόσμο. Εκδηλώνεται συνήθως σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών, ενώ είναι πολύ σπάνια σε ηλικίες μικρότερες των 50 ετών.

Στις ανεπτυγμένες χώρες η νόσος Alzheimer αποτελεί το τέταρτο κυριότερο αίτιο θανάτου μετά από τις καρδιοπάθειες, τον καρκίνο και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Μόνο στις Η.Π.Α. περίπου τέσσερα εκατομμύρια άτομα έχουν τη νόσο Alzheimer [7].

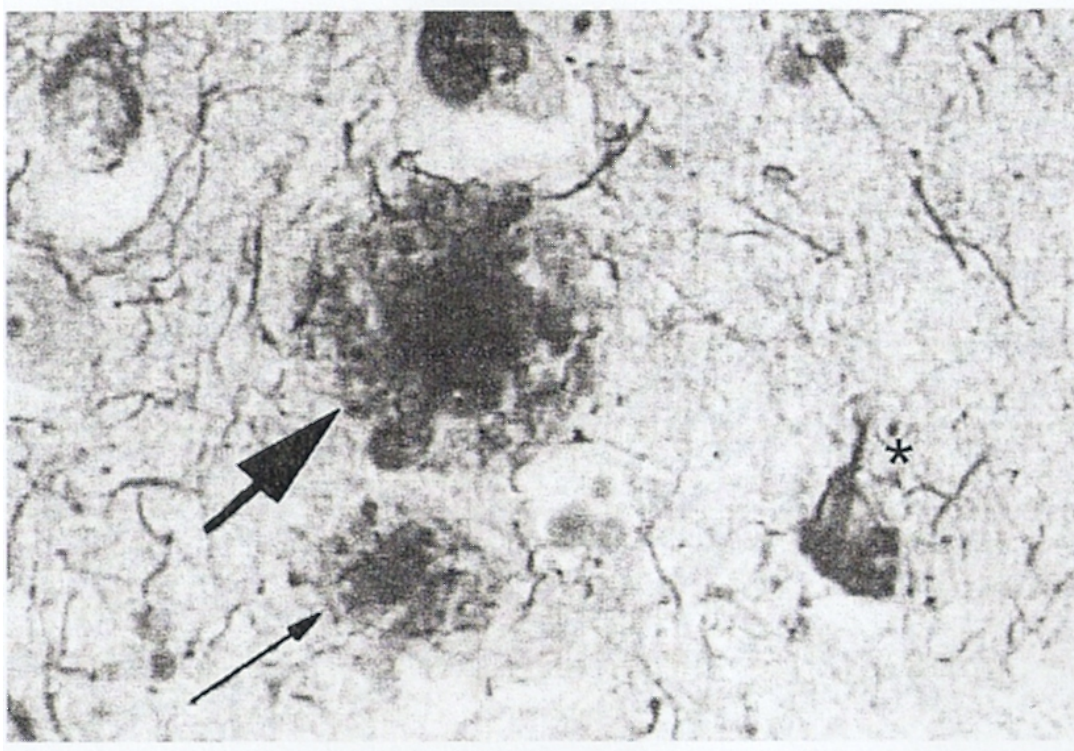


The image shows a presentation slide for the Alzheimer's Association. At the top, the logo "alzheimer's association" is displayed in white text on a dark blue background, with a purple square icon containing a white stylized brain symbol. Below the logo, the text "Πρόσφατη εκτίμηση του παγκόσμιου επιπολασμού της Νόσου Alzheimer" is written in white. This is followed by "= 26.6 εκατομμύρια" in bold yellow text. Below this, in smaller white text, it says "2nd Alzheimer's Association International Conference on Prevention of Dementia in Washington, D.C., June, 2007". Further down, the text "Μέχρι το 2050 ο αριθμός αυτός θα υπερτετραπλασιαστεί:" is written in white, followed by "> 100 εκατομμύρια ανοϊκοί ασθενείς" in bold yellow text. At the bottom, in small white text, it says "Brookmayer, R. 2007".

Εικόνα 3. Πηγή: http://www.alzherathens.gr/index_as.php

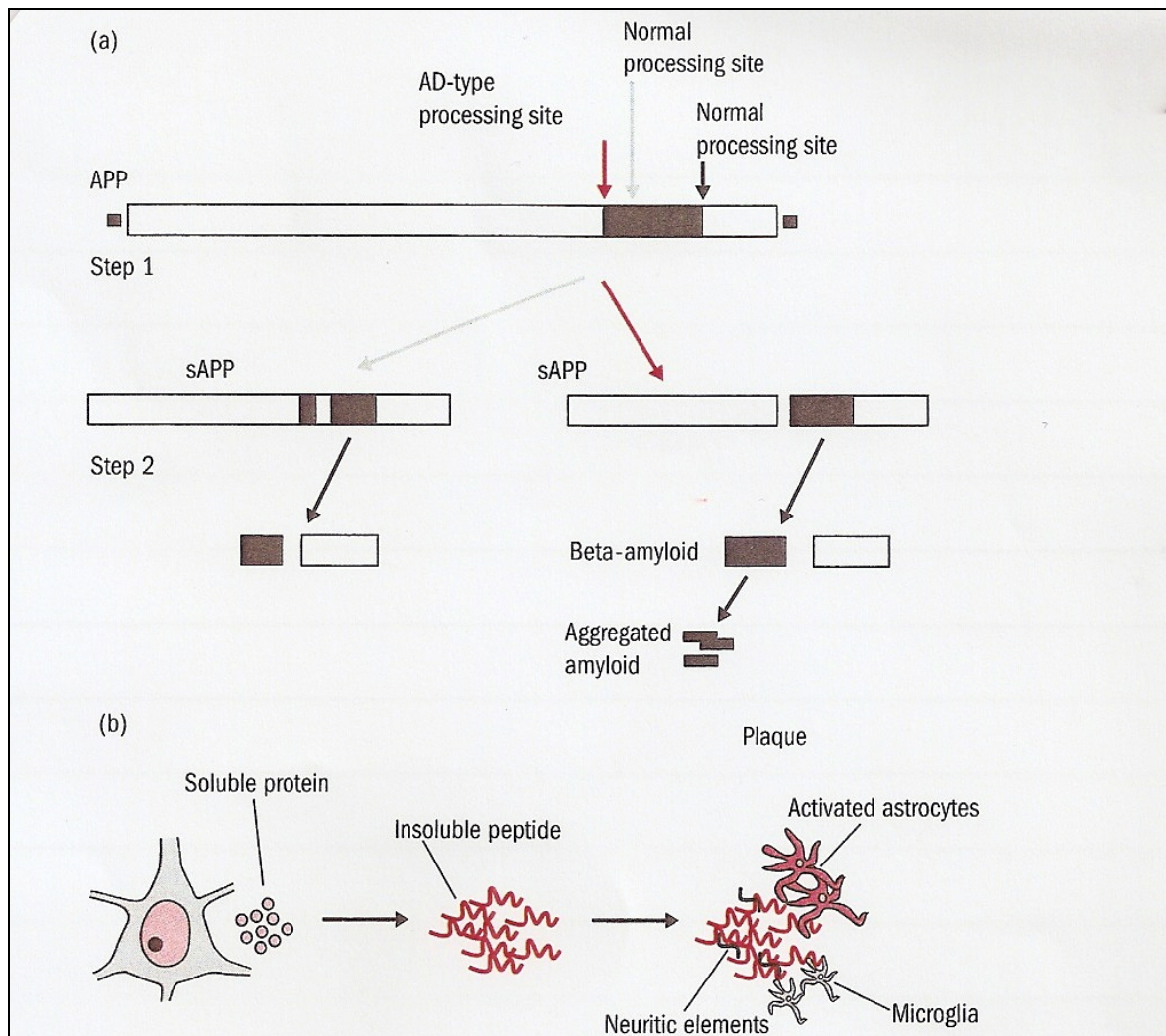
1.3. Παθολογοανατομία

Παθολογοανατομικά, η εικόνα της νόσου Alzheimer χαρακτηρίζεται από εξωκυττάρειες νευριτικές πλάκες στον εγκεφαλικό φλοιό και στα τοιχώματα των αγγείων των μηνίγγων και του εγκεφάλου.



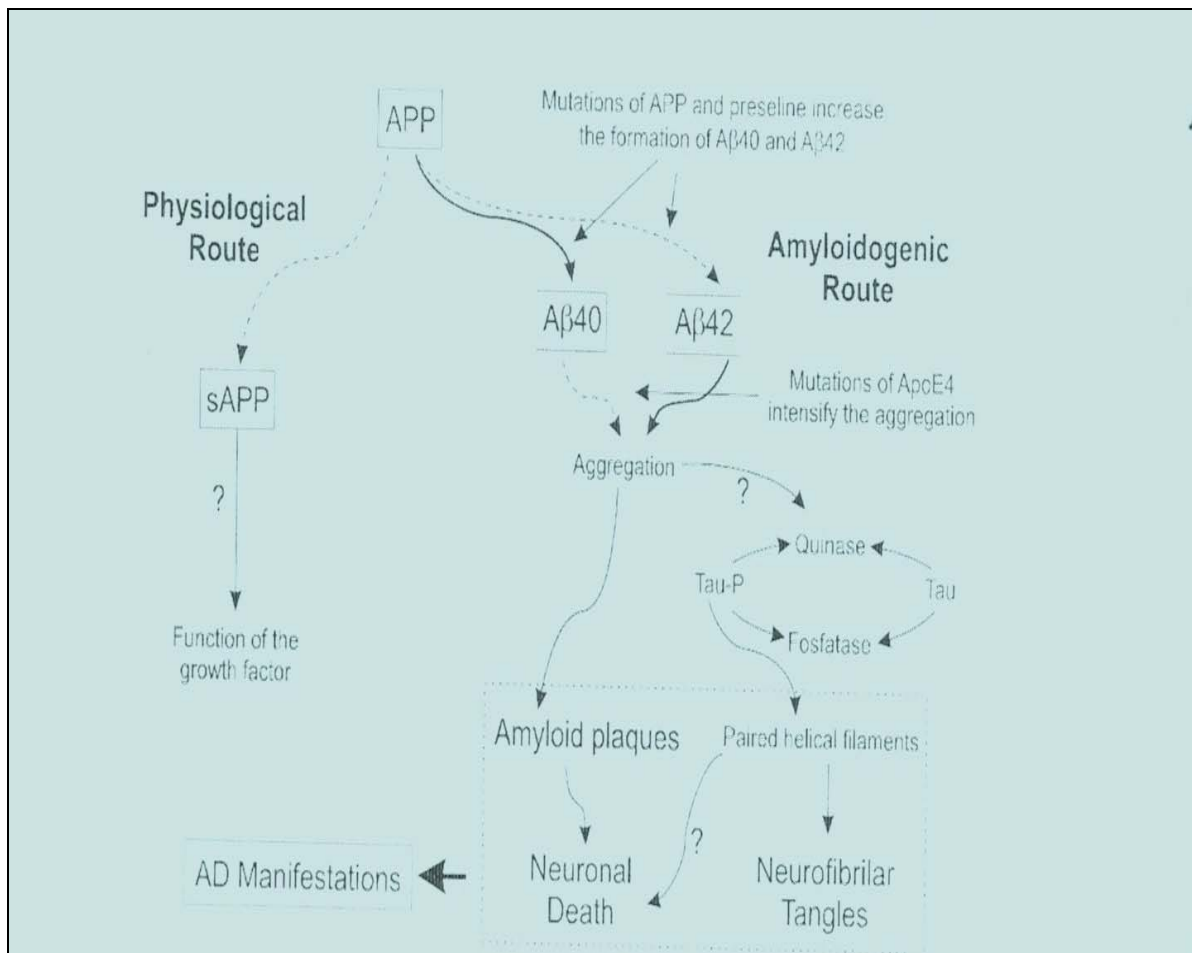
Εικόνα 4. Amyloid plaques (arrows) and neurofibrillary tangle (star) stained by the Bielchowsky silver impregnation method. A full colour version of this image is shown in the plates section. [1]

Οι πλάκες αυτές (εκεί που δείχνουν τα βέλη στη φωτογραφία) περιέχουν ένα πυκνό πυρήνα από β-αμυλοειδές (Aβ), το οποίο περιβάλλεται από δυστροφικούς νευρίτες (νευράξονες και δενδρίτες), αντιδραστικά αστροκύτταρα και μικρογλοία.



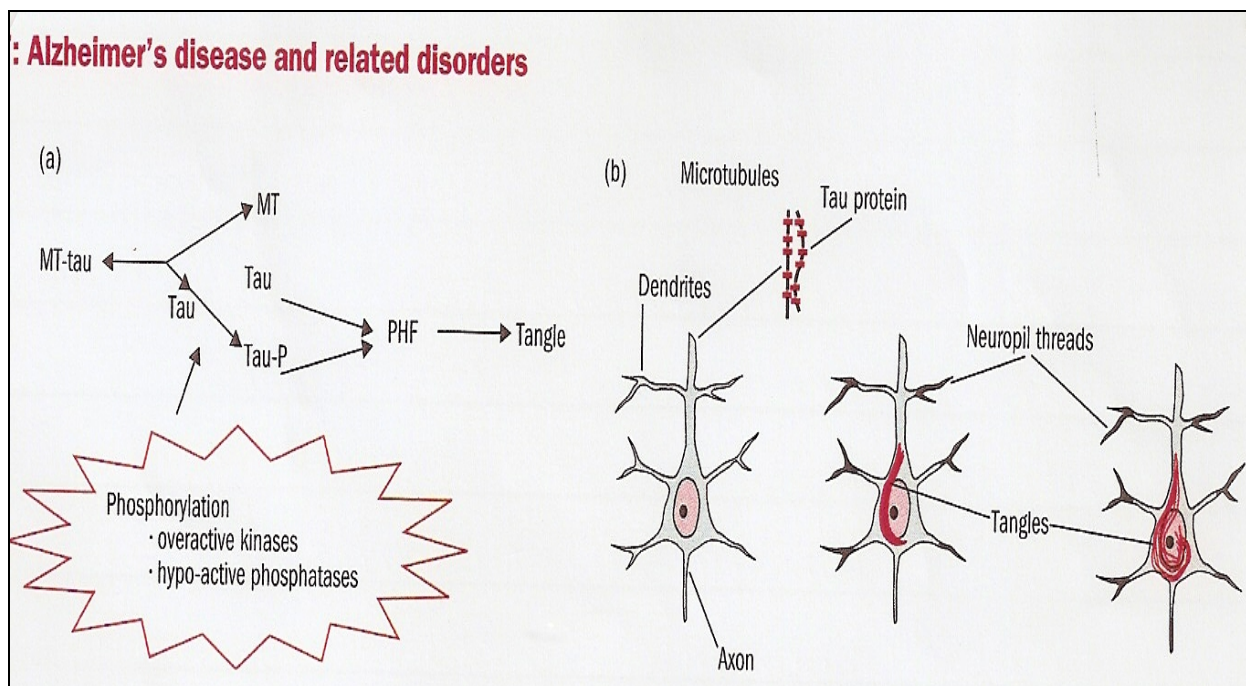
Εικόνα 5. The generation of the beta-amyloid fragment from APP [1].

Υπάρχουν δυο τύποι Αβ-πρωτεΐνης, Αβ40 και Αβ42. Η πρωτεΐνη Αβ40 παράγεται φυσιολογικά σε μικρές ποσότητες και η Αβ42 παρουσιάζει μια υπερπαραγωγή λόγω γενετικών μεταλλάξεων. Και οι δυο πρωτεΐνες συσσωρεύονται σε μορφή αμυλοειδούς πλάκας. Ωστόσο, η Αβ42 παρουσιάζει μεγαλύτερη τάση σε αυτό, από ό,τι η Αβ40, αποτελώντας την κύρια ευθύνη στη διαμόρφωση των αμυλοειδών πλακών. Η Αβ40 και η Αβ42 παράγονται από την πρωτεολυτική διάσπαση της πρόδρομης αμυλοειδούς πρωτεΐνης (APP). Η APP μεταλλάξεις των γονιδίων διευκολύνει το σχηματισμό του Αβ, ιδίως του Αβ42 (σχήμα) με επακολούθηση αύξηση του σχηματισμού αμυλοειδών πλακών.



Εικόνα 6. Προσαρμοστικό διάγραμμα της διαδικασίας APP. Ο φυσιολογικός δρόμος δημιουργεί το APP. Η μετάλλαξη του APP δημιουργεί το Αβ , η συσσώρευση του οποίου ευνοείται από την μετάλλαξη στο γονίδιο ApoE4. Δίνοντας το έναυσμα για σχηματισμό νευροϊνιδιακών τολυπίων και εξέλιξη νευρονικού θανάτου: Εκδήλωση της νόσου Alzheimer [65].

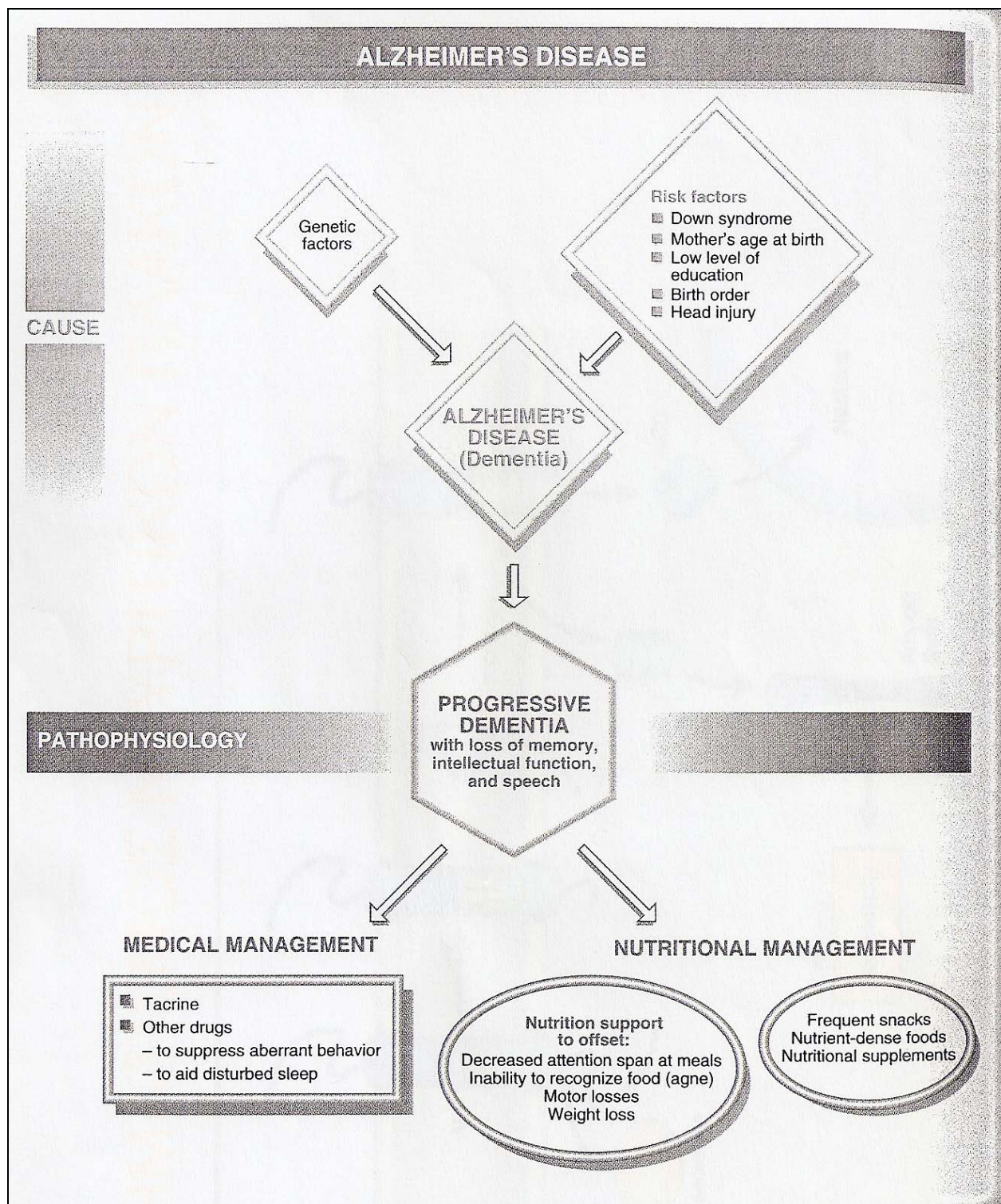
Άλλες δομικές αλλαγές είναι ο σχηματισμός ενδονευρωνικών νευροϊνιδιακών δικτύων και το κύριο συστατικό τους είναι η υπερφουσφορολιωμένη πρωτεΐνη (εικόνα 6. Alzheimer's disease and related disorders). Ο σχηματισμός των νευριτικών πλακών είναι ιδιαίτερα χαρακτηριστικός για τη νόσο Alzheimer, αλλά οι υπάρχουσες ενδείξεις κατά πόσο η έναρξη ή η πορεία της νόσου έχουν σχέση με τον αριθμό των πλακών είναι λίγες. Αντίθετα, ο αριθμός των νευροϊνιδιακών δικτύων φαίνεται να έχει περισσότερη σχέση με τη σοβαρότητα της άνοιας. Παρόλα αυτά, τα νευροϊνιδιακά δίκτυα δεν είναι ειδικά της νόσου Alzheimer, αφού παρατηρούνται σε αρκετές άλλες νευροκεφαλίστικές παθήσεις. Γενικά, η παθολογική εξέταση αρχίζει στον ιππόκαμπο και στο ρινικό εγκέφαλο και εξαπλώνεται καταλαμβάνοντας διάχυτες περιοχές του συνειρμικού φλοιού των κροταφικών, βρεγματικών και μετωπιαίων λοβών [8].



Εικόνα 7. Alzheimer's disease and related disorders [1].

1.4. Παθοφυσιολογία

Η ακριβής αιτία της νόσου Alzheimer είναι άγνωστη. Οι θεωρίες πάνω σε αυτό περιλαμβάνουν την απώλεια του νευροδιαβιβαστικού ερεθισμού από την ακετυλοχολίνη, τη μετάλλαξη του γονιδίου της προδρομίου πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) και την τροποποίηση της απολιποπρωτεΐνης E. (ApoE). Άλλες πιθανές αιτίες είναι οι γονιδιακές βλάβες στα χρωμοσώματα 14,1,21,19 που μπορεί να οδηγήσουν σε συσσώρευση και καθίζηση αδιάλυτου αμυλοειδούς σε πλάκες. Υπό έρευνα βρίσκεται ο ρόλος της πρωτεϊνικής κινάσης C, η σχέση της νόσου Alzheimer με το αργίλιο και η πιθανότητα ιογενούς αιτιολογίας ή συμμετοχής αυτοάνοσων μηχανισμών και μιτοχονδριακών βλαβών που διαταράσσουν τον κυτταρικό μεταβολισμό και την επεξεργασία των πρωτεϊνών (Εικόνα 8) [9].

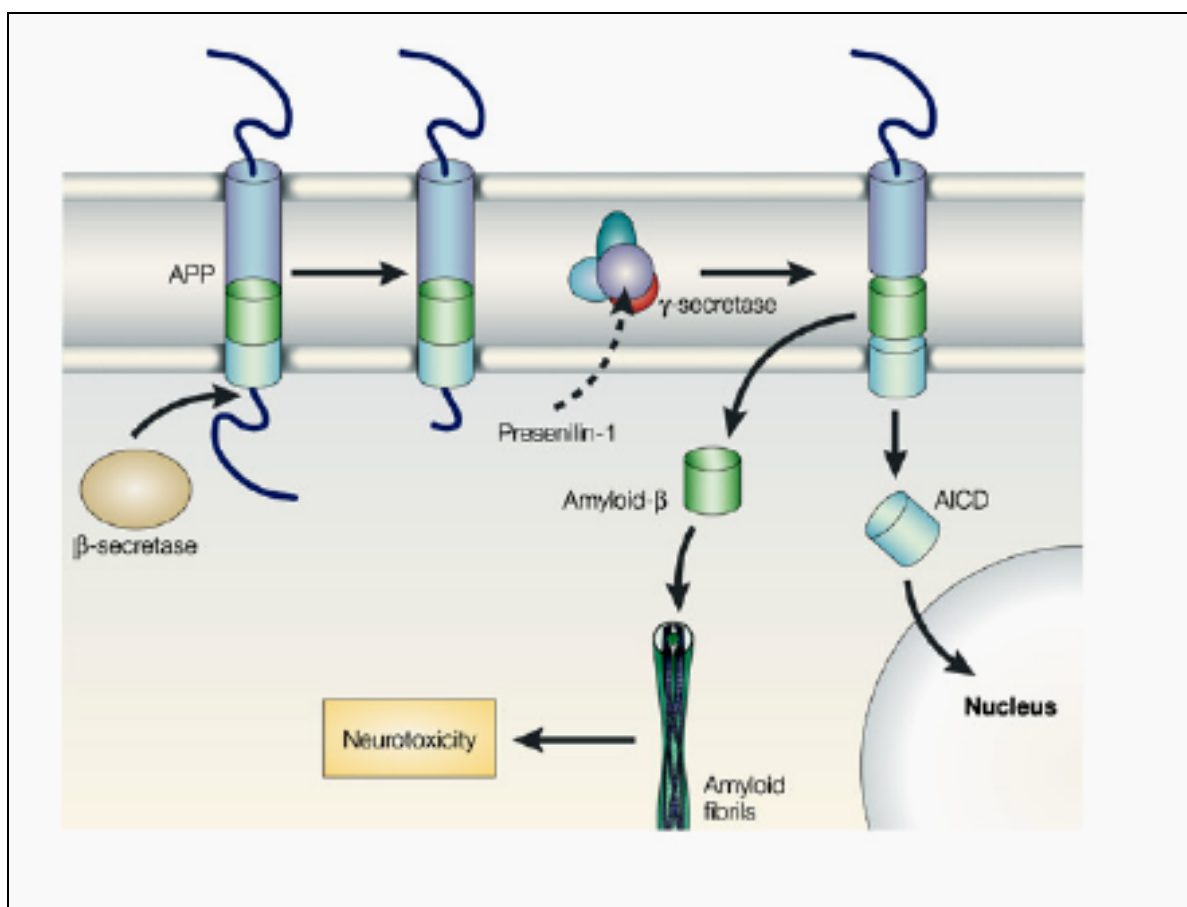


Εικόνα 8. Pathophysiological algorithm: Alzheimer's disease [15]

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που πιστεύεται ότι συσχετίζονται με τη νόσο Alzheimer είναι η ηλικία της μητέρας κατά τη γέννηση του νεογνού, τρόπος γέννας (birth order), χαμηλό επίπεδο μόρφωσης, τραύμα στο κρανίο, σύνδρομο Down [15].

Α. β-πεπτίδιο αμυλοειδούς

Το β-πεπτίδιο αμυλοειδούς (Aβ) είναι η κυριότερη πρωτεΐνη των νευριτιδικών πλακών, το οποίο παράγεται μετά από πρωτεόλυση μιας μεμβράνης πρωτεΐνης, της προδρομίου πρωτεΐνης του β-αμυλοειδούς (β-amyloid precursor protein, APP), η οποία κωδικοποιείται στο χρωμόσωμα 21. Η APP αλληλεπιδρά με την εξωκυττάρια ουσία, ενώ συμβάλλει στην ανάπτυξη των νευριτών σε καλλιέργειες νευρώνων. Για την παθογένεια της νόσου Alzheimer υπάρχουν γενετικά στοιχεία που ενοχοποιούν το β-πεπτίδιο του αμυλοειδούς (εικόνα 9) [10].



Εικόνα 9. Σχηματισμός νευριτικών πλακών

B. Πρεσενιλίνη 1 και Πρεσενιλίνη 2

Το γονίδιο πρεσενιλίνη 1 κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με επτά διαμεμβρανικά τμήματα στο χρωμόσωμα 14. Το γονίδιο πρεσενιλίνη 2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1. Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούν αυτά τα γονίδια παρουσιάζουν 67% ομολογία στην αλληλουχία των αμινοξέων τους και επομένως μπορεί να έχουν παρόμοιες λειτουργίες. Και οι δυο εκφράζονται σε νευρώνες και εντοπίζονται στο ενδοπλασματικό δίκτυο, είναι δε ομόλογες με δυο πρωτεΐνες που εκφράζονται στο νηματοσκώληκα *Caenorhabditis elegans*, οι οποίες φαίνεται να συμμετέχουν στην επεξεργασία και στη μεταφορά των πρωτεϊνών μέσα στα κύτταρα [8].

Γ. Απολιποπρωτεΐνη E (ApoE)

Η πλειοψηφία των ασθενών με τη νόσο Alzheimer είναι άνω των 60 ετών και σχεδόν στο 50% των ασθενών αυτών έχει διαπιστωθεί ως παράγοντας κινδύνου η ε4 ισομορφή της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE4). Η ApoE4 είναι μια πρωτεΐνη 34 KDa, η οποία μεσολαβεί στη σύνδεση των λιποπρωτεϊνών με τον υποδοχέα της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και την πρωτεΐνη που σχετίζεται με τον LDL υποδοχέα. Υπάρχουν τρεις ισόμορφες (apoE2, apoE3, apo E4), οι οποίες προέρχονται από διαφορετικά αλλήλια (E2, E3, E4) του ίδιου γονιδίου στο χρωμόσωμα 19.

Στο E4 αλλήλιο εμφανίζεται ως ο μεγαλύτερος κίνδυνος και η πρόωρη έναρξη τόσο της οικογενούς, όσο και της σποραδικής μορφής νόσου Alzheimer που εμφανίζεται σε μεγαλύτερη ηλικία. Ο μικρότερος κίνδυνος εμφανίζεται στο αλλήλιο ε2. Ο μηχανισμός με τον οποίο τα αλλήλια της ApoE τροποποιούν τον κίνδυνο για τη νόσο δεν είναι βέβαιος. Οι ασθενείς με νόσο Alzheimer που είναι ομόζυγοι για το αλλήλιο ε4, έχουν μεγαλύτερες και πιο πυκνές γεροντικές πλάκες από τους ασθενείς που είναι ομόζυγοι για το αλλήλιο ε3. Η ApoE βρίσκεται σε νευριτικές πλάκες, η δε ApoE4 δεσμεύει το β-πεπτιδίο πιο εύκολα από την ApoE3. Για το λόγο αυτό, η ApoE4 μπορεί να διευκολύνει το σχηματισμό πλακών [8].

1.5. Γενετική της νόσου Alzheimer

Η νόσος του Alzheimer διακρίνεται συχνά σε δυο μορφές:

1. κληρονομική ή οικογενής, που αρχίζει σε νέα ηλικία για την οποία έχουν προσδιοριστεί τρεις συγκεκριμένες γενετικές ανωμαλίας και είναι εξαιρετικά σπάνια.
2. σποραδική, η οποία είναι συχνότερη και παρατηρείται, τυπικά σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 115-4. Οικογενής και σποραδική νόσος του Alzheimer

Χρωμόσωμα/γονίδιο	Ηλικία έναρξης (έτος)	% των περιπτώσεων ONA*	% των περιπτώσεων ΝΑ
Οικογενής νόσος του Alzheimer: Πρώιμης έναρξης, Αυτοσωματική επικρατούσα			
1/Πρεσενιλίνης 2	40-80	5-10	<0,5
14/Πρεσενιλίνης 1	30-60	70	<1
21/Πρωτεΐνης προδρόμου του αμυλοειδούς	35-65	5	<0,5
Χρωμόσωμα/γονίδιο	Ηλικία έναρξης (έτος)	% των περιπτώσεων ΝΑ	
Σποραδική νόσος του Alzheimer: Όψιμης έναρξης, Πολυγονιδιακή; ± Περιβαλλοντικοί παράγοντες;			
Κανένα μεμονωμένο καθοριστικό γονίδιο**	Συνήθως >60	98	

Πίνακας 1. Οικογενής και σποραδική νόσος του Alzheimer [11]

Η νόσος AD φαίνεται ότι προκαλείται από ένα ευρύ φάσμα παραγόντων, πολλοί εκ των οποίων δεν είναι ακόμα καλά κατανοητοί. Τρία γονίδια έχουν συσχετιστεί με τις σπάνιες μορφές της Οικογενούς Νόσου Πρώιμης Έναρξης. Συγκεκριμένες μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια, γνωστά ως PSEN1, PSEN2 και APP προκαλούν τη νόσο στους φορείς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η πιθανότητα μεταβίβασης της μετάλλαξης σε κάθε ένα από τα τέκνα του πάσχοντος είναι 50%.

Το γονίδιο της προσελινίνης 1 (PS-1) στο χρωμόσωμα 14 εντοπίστηκε το 1992 με χρήση στρατηγικών γενετικής σύνδεσης σε οικογένειες με νόσο Alzheimer πρώιμης έναρξης. Έχουν

βρεθεί περίπου 25 διαφορετικές μεταλλάξεις σε διάφορες περιοχές του λευκόματος αυτού σε οικογένειες λευκών, Εβραίων Εσκενάζι, Ισπανόφωνων και Γιαπωνέζων.

Το γονίδιο της προσενιλίνης 2 (PS-2), εντοπίστηκε στο χρωμόσωμα 1. Οι μεταλλάξεις της PS-1 και της PS-2 ευθύνονται για λιγότερο από 1% των περιστατικών της νόσου Alzheimer. Οι ασθενείς με μεταλλάξεις της PS-1 έχουν χαρακτηριστικά μικρή ηλικία εισβολής, μεταξύ 20 και 62 ετών. Μεταλλάξεις της PS-2, σε ασθενείς με τη νόσο έχουν εισβολή σε ηλικία μεταξύ 30 και 86 ετών [1]. Στις οικογένειες που έχει εξακριβωθεί γενετική μετάλλαξη στην οικογενή – πρώιμη έναρξη της νόσου, το 50% περίπου της μετάλλαξης είναι στο γονίδιο προσενιλίνη-1 και λιγότερο από 5% στο γονίδιο προσενιλίνη – 2.

Table 7.1 Genetic causes of AD

Gene	Age of onset (years; range)	Penetrance	% of familial AD	% of all cases of AD
<i>APP</i>	50s (30–60)	100	Approx. 5	Less than 1
<i>PS-1</i>	50s (20–62)	100	Approx. 50	Approx. 5
<i>PS-2</i>	60s (30–86)	98	Less than 5	Less than 1

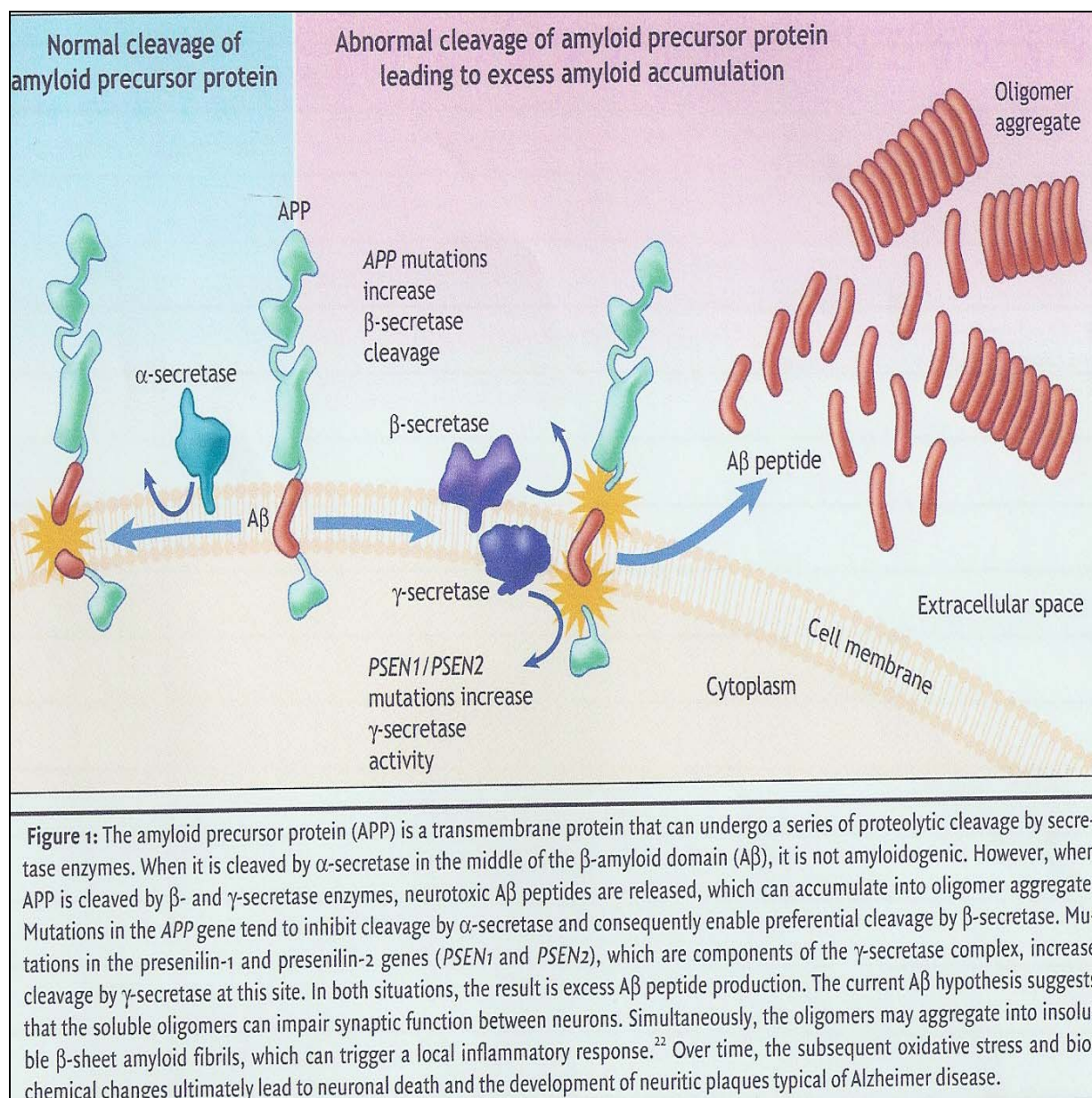
APP, amyloid precursor protein; *PS-1*, presenilin-1, *PS-2*: presenilin-2.

Penetrance: the percentage of people who get the disease if they have the genetic risk factor.

Πίνακας 2. Genetic causes of AD [11].

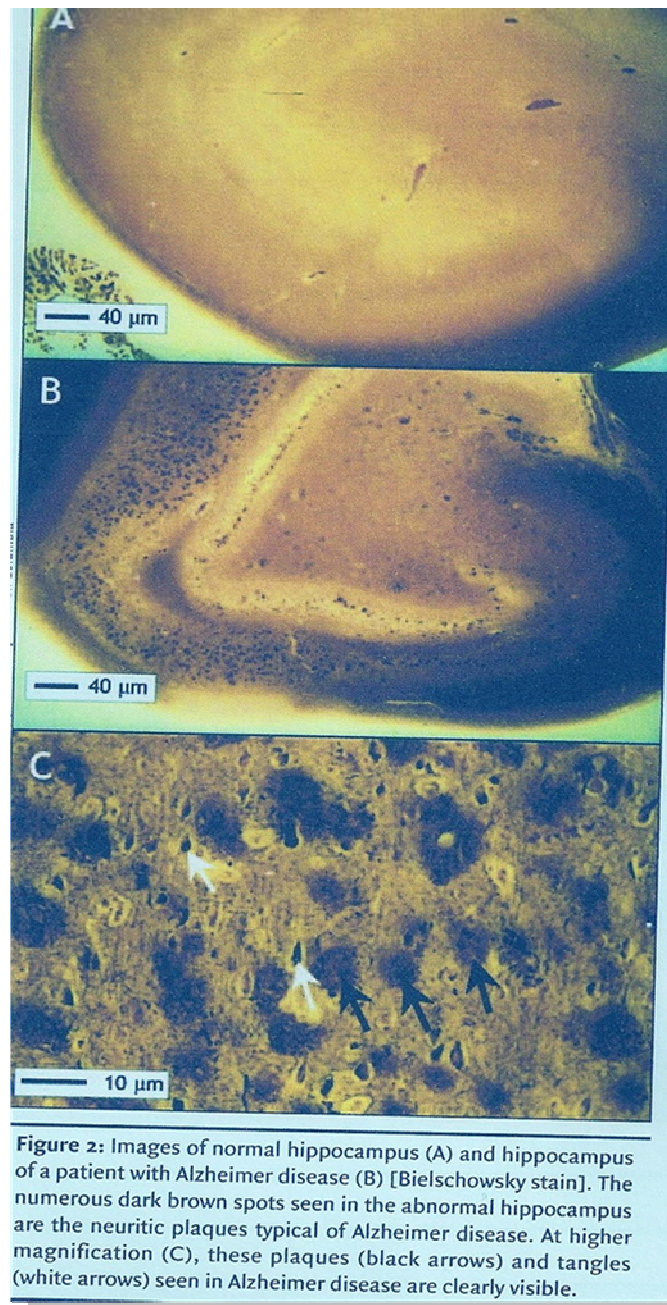
Το χρωμόσωμα 21 φέρει το γονίδιο που κωδικοποιεί το πρόδρομο μόριο β- αμυλοειδές, την πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (APP). Το γονίδιο κλωνοποιήθηκε το 1987 μετά από την παρατήρηση πως η άνοια εμφανίζεται σε μεγάλο ποσοστό ατόμων με σύνδρομο Down (τρισωμία 21) που φθάνουν στην ενηλικίωση και που στη νεκροτομή ανευρίσκεται παθολογοανατομική εικόνα τύπου Alzheimer. Η μετέπειτα ανακάλυψη μεταλλάξεων του γονιδίου της APP σε οικογένειες με οικογενή – πρώιμη έναρξη της νόσου προκάλεσε την υπόθεση πως κάποιες περιπτώσεις νόσου Alzheimer είχαν σχέση με υπερπαραγωγή του β- αμυλοειδούς ως αδιάλυτες πλάκες. Οι θέσεις των μεταλλάξεων είναι συγκεκριμένες, γύρω από τις περιοχές που κόβονται από τις σεκρετάσες β και γ συγκεκριμένα (βλ. εικόνα 10).

Τα ευρήματα για τις μεταλλάξεις του APP σχετιζόμενο με την οικογενή-πρώιμη έναρξη της νόσου, έδειξαν ότι το 5% περίπου των μεταλλάξεων είναι στο APP (βλ. πίνακα 2).



Εικόνα 10. The amyloid precursor protein APP [22].

Αποτέλεσμα της συσσώρευσης Αβ πεπτιδίου είναι ο σταδιακός τραυματισμός των νευρώνων, διαταραχή της μεταβολικής και ιονικής ομοιόστασης – οξειδωτικό stress, διάχυτη δυσλειτουργία νευρώνων και θάνατος κυττάρων του ιππόκαμπου και του φλοιού (Εικόνα 11) [8].



Εικόνα 11. Α. Φυσιολογικός ιππόκαμπος, Β. Ιππόκαμπος Ασθενούς με νόσο Alzheimer. Οι νευριτικές πλάκες είναι εμφανείς. Γ. Σε μεγέθυνση, αυτές οι πλάκες (οι μαύροι κύκλοι) και οι tangles (άσποροι κύκλοι) υπάρχουν στη νόσο Alzheimer και είναι ξεκάθαρα εμφανείς.[22]

Υπάρχουν και άλλα γονίδια που δεν προκαλούν απευθείας τη νόσο αλλά αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της νόσου σε μεγάλη ηλικία. Αυτά τα προδιαθεσικά γονίδια είναι ο λόγος που οι συγγενείς πασχόντων από νόσο AD έχουν αυξημένο κίνδυνο όψιμης ανάπτυξης της νόσου.

Το ApoE γονίδιο είναι το πιο ξεκάθαρα εδραιωμένο γονίδιο και αποτελεί θέση ευαισθησίας για την εμφάνιση σποραδικής νόσου του Alzheimer σε γενεαλογικά δέντρα οικογενούς όψιμης εγκατάστασης νόσου Alzheimer. Το γονίδιο αυτό κατευθύνει την παραγωγή της ApoE, μιας πρωτεΐνης που αποτελεί μέρος των λιποπρωτεϊνών του σώματος και ενέχεται στη μεταφορά λιπιδίων και την κάθαρση των προσλαμβανόμενων με τη δίαιτα λιπών. Υπάρχουν τρεις ισομορφές του γονιδίου της ApoE: E2, E3 και E4. Κάθε άνθρωπος φέρει δυο αντίγραφα του γονιδίου της ApoE με κάποιο συνδυασμό των τριών ισομορφών. Το γονίδιο Apo-E4 έχει συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο νόσου Alzheimer και αλληλεπιδρά εκλεκτικά με το αμυλοειδές Αβ και με την πρωτεΐνη Ταυ, αλλά είναι ακόμα άγνωστο με ποιο τρόπο αυξάνει τον κίνδυνο εκδήλωσης της νόσου του Alzheimer [11,12,1].

1.6. Παράγοντες κινδύνου

Οι επιστήμονες δεν έχουν κατανοήσει πλήρως τι προκαλεί τη νόσο Alzheimer, αφού είναι πιθανό για την εμφάνισή της να συνεργάζονται ποικίλοι παράγοντες, οι οποίοι ενδέχεται να επηρεάζουν διαφορετικά κάθε άνθρωπο.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου οργανισμού υγείας (1987) προτείνονται οι παρακάτω παράγοντες κινδύνου για τη νόσο Alzheimer:

Η ηλικία

Αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για τη νόσο Alzheimer. Στο παρελθόν είχε θεωρηθεί ότι η νόσος αυτή αποτελεί προχωρημένη μορφή γήρατος (13). Οι αλλαγές οι οποίες ακολουθούν το γήρας έχουν μελετηθεί από πολλούς ερευνητές αλλά δεν έχουν βρεθεί ειδικά χαρακτηριστικά που να προκαλούν τη νόσο Alzheimer. Ορισμένες θεωρίες του γήρατος υποστηρίζουν ότι αυτό προκαλείται από συσσώρευση βλαβών. Τυχαία γεγονότα αναφέρεται ότι συνήθως πυροδοτούν την έναρξη της νόσου. Οι απόψεις αυτές στηρίζουν συνήθως της έννοια του πολυπαραγοντικού χαρακτήρα της νόσου Alzheimer όπου ένας αριθμός βλαπτικών παραγόντων παίζει καθοριστικό ρόλο. Τέλος, η αύξηση του μέσου όρου ζωής και η μείωση της θνησιμότητας δεν συνεπάγεται και με μείωση της νοσηρότητας μιας και έχει διαπιστωθεί ότι τα τελευταία χρόνια δαπανώνται μεγάλα ποσά στη νοσηρότητα της νόσου Alzheimer [14].

Η γενετική

Είναι γενικά αποδεκτό πως κάποιοι γενετικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στην πρόκληση και στην εμφάνιση της νόσου Alzheimer. Περίπου το 1% - 5% των περιπτώσεων της νόσου κληρονομείται με αυτοσωμικά επικρατή τρόπο (50% - 100% πιθανότητα να νοσήσουν οι απόγονοι).

Η οικογενής μορφή της νόσου Alzheimer οφείλεται σε γενετικές μεταλλάξεις σε τρία γονίδια:

- APP (πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς)
- PS – 1 (πρεσενιλίνη 1)
- PS – 2 (πρεσενιλίνη 2)

Παρόλα αυτά, ο μόνος γνωστός γενετικός παράγοντας κινδύνου για τη νόσο Alzheimer είναι το γονίδιο της απολιποπρωτεΐνης E (ApoE).

Το φύλο

Έχει υποστηριχθεί ότι οι γυναίκες προσβάλλονται συχνότερα από τη νόσο σε σχέση με τους άντρες σε αναλογία 2:1 [16]. Αν και έχουν προταθεί διάφορες θεωρίες για να εξηγηθεί το φαινόμενο (μακροβιότητα των γυναικών, μη καθορισμένοι γενετικοί και ορμονικοί παράγοντες, ύπαρξη περισσότερων προδιαθετικών γονιδίων στο χρωμόσωμα X) δεν υπάρχει κάποια κοινά αποδεκτή που να εξηγεί την αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της νόσου στις γυναίκες.

Κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις

Έχει υποστηριχθεί ότι η ύπαρξη κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων (τραυματικές κακώσεις) αποτελούν παράγοντα κινδύνου [17] για την εμφάνιση της νόσου Alzheimer ιδίως όταν αυτές συνοδεύονται από κώμα, χωρίς όμως να υπάρχει σαφής επιβεβαίωση [14].

Ενδοκρινικοί και ορμονικοί παράγοντες

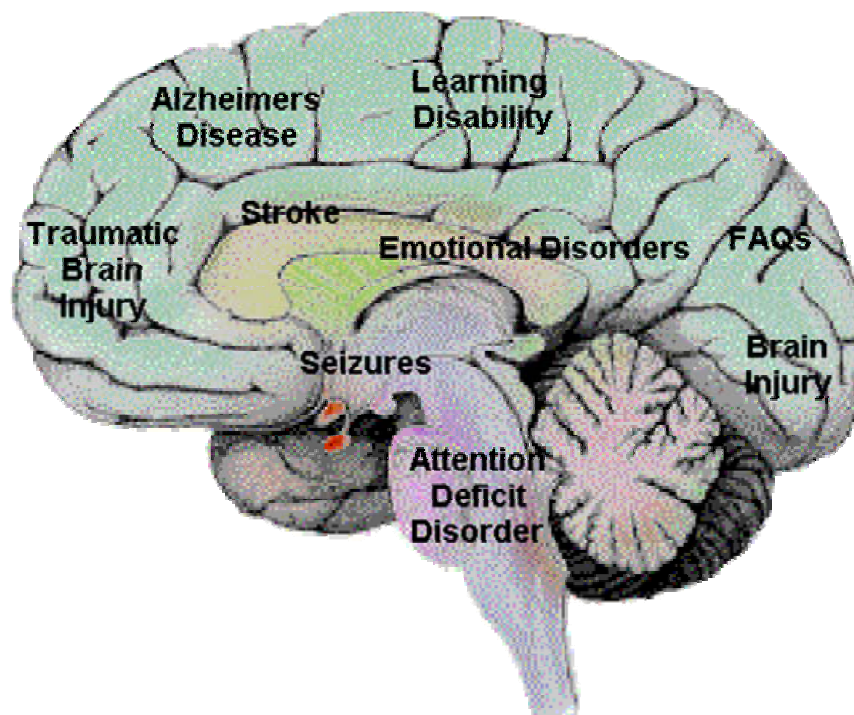
Έχει υποστηριχθεί ότι τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAIDS) συνδέονται με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, χωρίς ωστόσο αυτό να επιβεβαιώνεται από μελέτες [14]. Επίσης αναφέρεται ότι η θεραπεία με οιστρογόνα κατά την κλιμακτηρική περίοδο είναι δυνατό να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου Alzheimer, πιθανόν διότι τα οιστρογόνα μειώνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων και οστεοπόρωσης, καταστάσεων που επηρεάζουν τη νόσο [18].

Τοξικοί παράγοντες

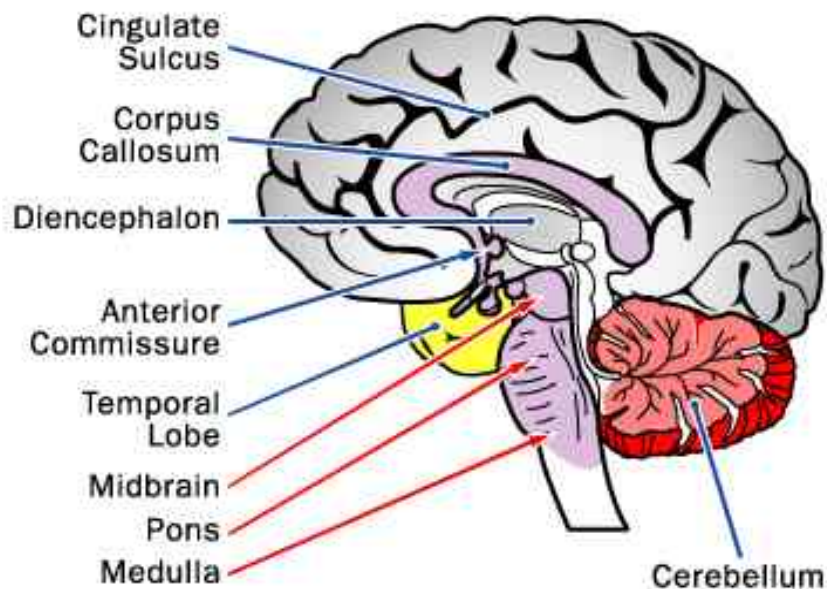
Επιδημιολογικές και τοξικολογικές μελέτες έχουν εντοπίσει το αλουμίνιο, τον άργιλο, τον χαλκό, τον υδράργυρο, τον ψευδάργυρο από τις τοξίνες και τις ουσίες του περιβάλλοντος, που μπορεί να συμβάλλει στην εμφάνιση της νόσου. Παρόλα αυτά, χρειάζονται περαιτέρω έρευνα [19].

Ο αγγειακός παράγοντας

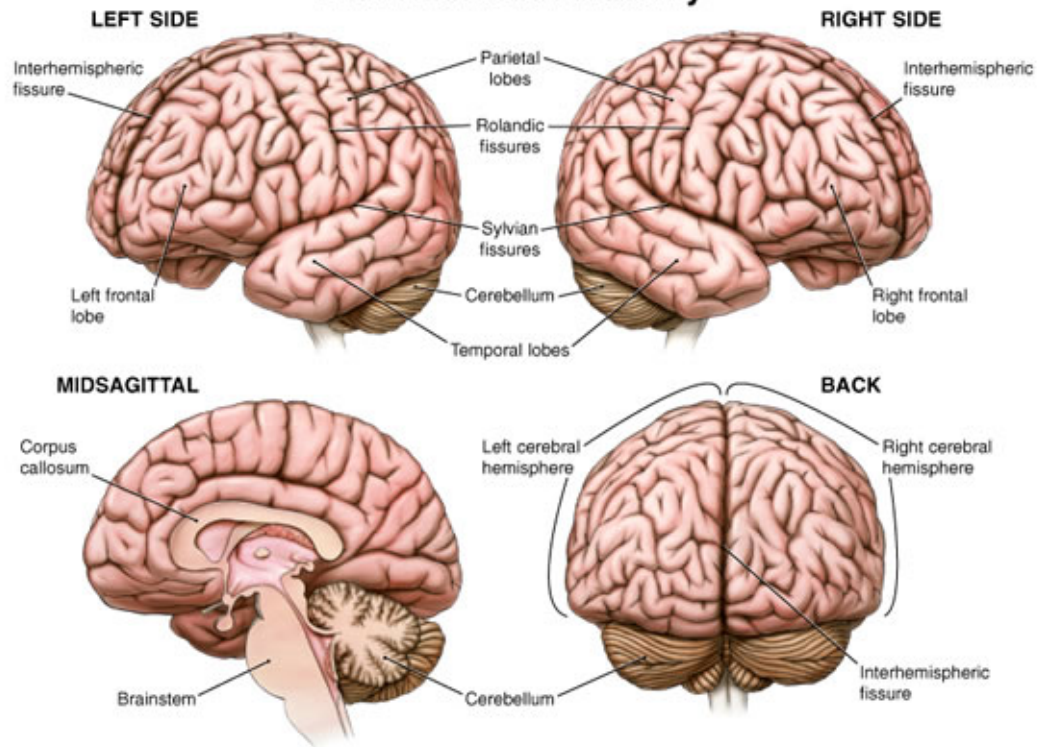
Η εγκεφαλική αγγειακή λειτουργία εξασθενεί με τη γήρανση, όπως αποδεικνύεται από τη μείωση στην εγκεφαλική ροή του αίματος (CBF) , την απώλεια των ενδοθηλιακών μιτοχονδρίων, την πάχυνση της αγγειακής μεμβράνης και την αύξηση των εκφυλιστικών κυττάρων στους ηλικιωμένους. Μια πιο έντονη πτώση είναι παρούσα σε περιπτώσεις της νόσου με μείωση του αριθμού των εγκεφαλικών μικροαγγείων [6].



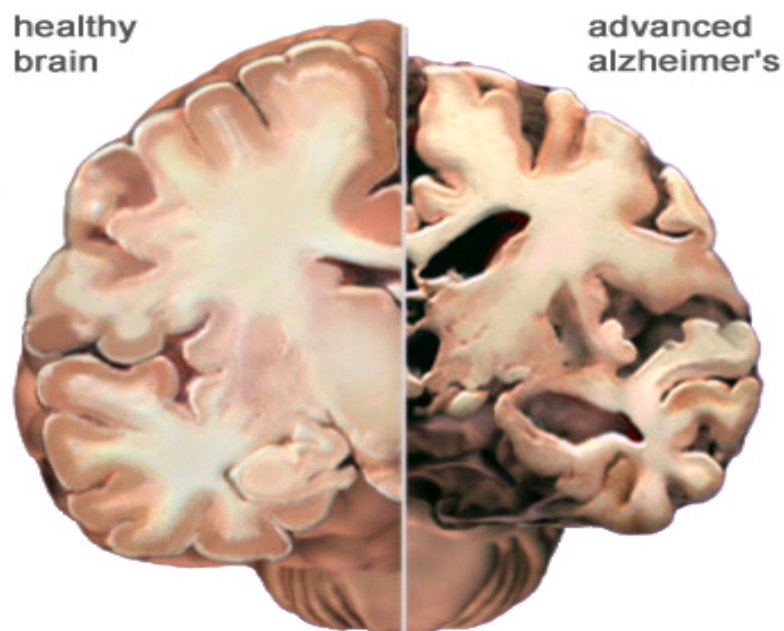
Major Internal Parts of the Human Brain



Brain Surface Anatomy



© MediVisuals Inc.



1.7. Συμπτώματα της νόσου

Με την εξέλιξη τη νόσου Alzheimer, τα κύρια συμπτώματα που έχουν ήδη εμφανιστεί στα αρχικά στάδια επιδεινώνονται και σταδιακά παρουσιάζονται νέα. Παρατηρούνται γνωστικές, λειτουργικές, κινητικές και αισθητικές διαταραχές καθώς και διαταραχές στη συμπεριφορά και την ψυχολογία του πάσχοντος.

Όπως είναι γνωστό, το βασικότερο σύμπτωμα της νόσου είναι η έκπτωση της μνήμης και των άλλων γνωστικών λειτουργιών. Επιπλέον, εμφανίζονται διαταραχές προσανατολισμού στο χώρο και στο χρόνο, της συγκέντρωσης και της προσοχής, έκπτωση στις λειτουργικές ικανότητες του πάσχοντος (ικανότητα να ανταποκρίνεται στις καθημερινές δραστηριότητες), καθώς και συμπτώματα στη συμπεριφορά και την ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς. Με την εξέλιξη της νόσου τα συμπτώματα που ήδη υπάρχουν επιδεινώνονται, ενώ σταδιακά παρουσιάζονται νέα συμπτώματα. Τέλος, σε προχωρημένα στάδια της νόσου εμφανίζονται και κινητικές διαταραχές καθώς και ακράτεια ούρων και κοπράνων. Συνήθως, ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων διακρίνονται τρεις μορφές της νόσου: η ήπια/πρώιμη μορφή, η μέτριας βαρύτητας και η βαριά μορφή της νόσου [3-6].

1.7.1. Γνωστικές διαταραχές

Συνήθως η πρώτη λειτουργία που διαταράσσεται στη νόσο είναι αυτή της μνήμης. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να εντοπιστούν πρώιμα πρόδρομα συμπτώματα, τα οποία πιθανώς να αποτελούν μια πρώιμη έκφραση της νόσου, αρκετά χρόνια πριν εκδηλωθεί και διαγνωστεί η νόσος. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η νόσος μπορεί να αποτελεί μια χρόνια διαδικασία που ξεκινά πολλά χρόνια πριν εκδηλωθεί, ενώ τελευταίες έρευνες δείχνουν ότι η διαταραχή της οπτικής μνήμης (σχετίζεται με τη μνήμη από την παρατήρηση και επεξεργασία οπτικών εικόνων) μπορεί να δείξει την προδιάθεση για τη νόσο περισσότερο από μια δεκαετία πριν από τη διάγνωση.

Στην ήπια γνωστική διαταραχή οι εξεταζόμενοι παρουσιάζουν υποκειμενικές μόνο διαταραχές της μνήμης (οι ίδιοι οι εξεταζόμενοι παραπονούνται για έκπτωση της μνήμης που όμως δε

γίνεται αντιληπτή από τους δικούς τους ή ενδεχομένως και την κλινική εξέταση) ή διαπιστώνεται ήπια μόνο έκπτωση, που αφορά περισσότερο τη λειτουργική μνήμη. Όταν η νόσος έχει πια εγκατασταθεί, είναι διαταραγμένα όλα τα μνημονικά συστήματα, και περισσότερο η επεισοδιακή μνήμη (όταν ο ασθενής δυσκολεύεται να αποθηκεύσει πληροφορίες και γεγονότα που συνέβησαν). Ένα άλλο βασικό χαρακτηριστικό είναι ότι ο ασθενής ξεχνά πολύ γρήγορα πληροφορίες που έλαβε πρόσφατα (ταχεία λήθη). Αντίθετα η παλαιά – προγενέστερη μνήμη (πληροφορίες και γεγονότα που συνέβησαν στο μακρινό παρελθόν) διατηρείται αρχικά και διαταράσσεται σταδιακά κατά την πορεία της νόσου. Το φαινόμενο αυτό είναι πιθανό να σημαίνει ότι η διαταραχή της μνήμης δεν οφείλεται μόνο στην ανάκληση (επαναφορά πληροφοριών και γεγονότων στη μνήμη) αλλά κυρίως στη δυσκολία του ασθενούς να αποθηκεύσει πληροφορίες και να τις συγκρατήσει [4,5].

Συστήματα μνήμης

Τα συστήματα της μνήμης είναι δυο: η βραχυπρόθεσμη και η μακροπρόθεσμη μνήμη.

Η βραχυπρόθεσμη περιλαμβάνει:

- α. την άμεση μνήμη, δηλαδή την ικανότητα να θυμάται κανείς για πολύ λίγο (για λίγα δευτερόλεπτα) έναν αριθμό τηλεφώνου και
- β. τη λειτουργική ή εργαζόμενη μνήμη (ο αριθμός τηλεφώνου μπορεί να συγκρατηθεί για αρκετά λεπτά).

Η μακροπρόθεσμη περιλαμβάνει:

- α. τη συνειδητή ή δηλωτική μνήμη: αποτελείται από την επεισοδιακή μνήμη (έχει σχέση με όλα όσα έμαθε το άτομο στη ζωή του και τον αφορούν) και τη σημασιολογική μνήμη, που αποτελεί το υπόστρωμα των γνώσεων του ατόμου που απέκτησε με τη σχολική μόρφωση και του επιτρέπει να συνδέει ένα αντικείμενο με το περιεχόμενο του και,
- β. τη μη συνειδητή μνήμη: γεγονότα που χαράσσονται στη μνήμη μας και με τον ίδιο τρόπο αναδύονται στην επιφάνεια [4,5].

Καθώς η νόσος εξελίσσεται

Διαταραχές της συγκέντρωσης και της προσοχής μπορεί να παρατηρηθούν πολύ νωρίς, πριν ακόμα εκδηλωθεί η νόσος. Αντιθέτως, οι διαταραχές προσανατολισμού στο χώρο και στο χρόνο στα αρχικά στάδια της νόσου είναι ήπιες και γίνονται εντονότερες προοδευτικά όσο αυτή εξελίσσεται. Έτσι στην ήπια μορφή της νόσου ο πάσχων μπορεί να κάνει λάθος στον προσδιορισμό της ημέρας, του μήνα ή του έτους, ενώ είναι σε θέση να θυμηθεί τη διεύθυνση του ή σημαντικά γεγονότα, όπως μεγάλες γιορτές του έτους. Στη μέτριας βαρύτητας μορφή της νόσου υπάρχει δυσκολία στο να θυμηθεί τη διεύθυνση της οικίας του και ακόμη δυσκολεύεται στο να βρει τον προσανατολισμό του και να επιστρέψει σε αυτήν αν βρεθεί σε απομακρυσμένη μη οικεία περιοχή [4].

Συμπτώματα

Ήπια μορφή

- Ο ασθενής χάνει τα προσωπικά του αντικείμενα, τα οποία δε θυμάται που τα έβαλε.
- Ξεχνά τα ραντεβού του.
- Επαναλαμβάνει συχνά τηλεφωνήματα στους οικείους του, μερικές φορές σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα, ρωτώντας συνεχώς τα ίδια πράγματα.
- Γράφει καταλόγους για πράγματα που πρέπει να κάνει ή να αγοράσει.

Μέτριας βαρύτητας

- Ξεχνά πρόσωπα, αρχικά επώνυμων (ηθοποιών, πολιτικών) και γνωστών του, αργότερα και των οικείων του.
- Είναι ανίκανος να χρησιμοποιήσει τους καταλόγους
- Ξεχνά πρόσφατα γεγονότα
- Αδυνατεί να τηρήσει οποιαδήποτε ραντεβού.

Βαριά μορφή

- Ο λόγος του δεν έχει ειρμό.
- Το λεξιλόγιό του περιορίζεται σε ελάχιστες λέξεις, οι οποίες δεν είναι πάντα κατανοητές, και σταδιακά ο λόγος χάνεται πλήρως [5].

1.7.2. Λειτουργικές διαταραχές

Δυσκολία στις καθημερινές δραστηριότητες

Η δυσκολία του ασθενούς να ανταποκριθεί στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (έκπτωση λειτουργικότητας) είναι μια βασική κατηγορία συμπτωμάτων της νόσου, για αυτό και συμπεριλαμβάνεται στα κριτήρια για τη διάγνωση της. Καθώς η νόσος εξελίσσεται, ο ασθενής δυσκολεύεται ακόμα περισσότερο, με αποτέλεσμα να χάνει προοδευτικά την ανεξαρτησία του και να επιβαρύνει τους φροντιστές αλλά και το κοινωνικό σύνολο γενικότερα [6].

Απλές και σύνθετες καθημερινές δραστηριότητες

Διακρίνονται δυο κατηγορίες λειτουργικών διαταραχών: αυτές που σχετίζονται με τις σύνθετες δραστηριότητες της καθημερινής ζωής και αυτές που έχουν σχέση με την αυτοεξυπηρέτηση του ατόμου. Οι πρώτες παρουσιάζονται στα πρώιμα στάδια, ενώ οι δεύτερες στα βαρύτερα στάδια της νόσου.

Συμπτώματα

Ο ασθενής παρουσιάζει διαταραχές στις εξής σύνθετες δραστηριότητες:

- Απόδοση στην εργασία, η οποία είναι πολλές φορές η πρώτη διαταραχή που παρουσιάζεται.
- Ικανότητα διαχείρισης των οικονομικών του.

- Ικανότητα διαχείρισης της αλληλογραφίας του.
- Ικανότητα χρησιμοποίησης του αυτοκινήτου του ή των μέσων μαζικής μεταφοράς.
- Ικανότητα παρασκευής γευμάτων.
- Διατήρηση των προσφιλών του ασχολιών.
- Χρήση τηλεφώνου.
- Λήψη της φαρμακευτικής αγωγής χωρίς υπενθύμιση.

Ο ασθενής παρουσιάζει διαταραχές στις εξής βασικές δραστηριότητες:

- Ικανότητα ένδυσης.
- Ικανότητα να επιμελείται την τουαλέτα του και την καθαριότητά του.
- Ικανότητα να τρώει χωρίς βοήθεια [3].

Όταν ο ασθενής δεν συνειδητοποιεί το πρόβλημά του

Συχνά, ο πάσχων από τη νόσο δεν συνειδητοποιεί το πρόβλημά του. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να προκαλέσει σημαντικά πρακτικά προβλήματα όπως την άρνησή του για θεραπεία ή την άρνηση να προσαρμόσει στις απαιτήσεις της ασθένειας την καθημερινή του ζωή για λόγους ασφαλείας. Τυπικά, η μη συνειδητοποίηση χειροτερεύει με την εξέλιξη της πάθησης. Για τον πάσχοντα που δεν συνειδητοποιεί την κατάσταση του δεν υπάρχει λογική και επιχειρηματολογία και μπορεί ορισμένες αποφάσεις να πρέπει να του επιβληθούν από τους φροντιστές για τη δική του ασφάλεια [4].

Λειτουργικές διαταραχές ανάλογα με τα στάδια

Οι λειτουργικές ικανότητες του πάσχοντος από τη νόσο περιορίζονται προοδευτικά με την εξέλιξη της νόσου.

Ήπια μορφή

- Λιγότερο προσεγμένη αμφίεση.
- Αποφυγή σύνθετων δραστηριοτήτων στο σπίτι (π.χ. μια νοικοκυρά αποφεύγει να παρασκευάζει σύνθετα φαγητά και περιορίζεται σε απλούστερες συνταγές).
- Μειωμένη απόδοση στην ατομική υγιεινή και καθαριότητα.
- Δυσκολία σε σύνθετους οικονομικούς χειρισμούς (π.χ. να συμπληρώσει μόνος του τη φορολογική του δήλωση, αν βέβαια συνήθιζε να κάνει κάτι τέτοιο).
- Μειωμένη ικανότητα οδήγησης.
- Κοινωνική απόσυρση.
- Μειωμένος χρόνος που αφιερώνεται σε αγαπημένες ασχολίες.
- Δυσκολία στον προσανατολισμό σε μη γνωστό περιβάλλον.
- Ο πάσχων μπορεί να ζει ακόμα ανεξάρτητα, είναι όμως εμφανείς οι δυσκολίες που αντιμετωπίζει στην καθημερινότητά του.

Μέτριας βαρύτητας

- Είναι απαραίτητη η βοήθεια από τον φροντιστή.
- Έχει ανάγκη καθοδήγησης ή βοήθειας για την ένδυση και την καθαριότητα.
- Υπάρχει εμφανής αδυναμία για τις εργασίες στο σπίτι.
- Δυσκολεύεται με κάθε είδους οικονομικούς χειρισμούς (π.χ. με τη διαχείριση των χρημάτων όταν ψωνίζει).
- Αισθάνεται πανικό όταν ο φροντιστής του δεν είναι κοντά.
- Είναι ανίκανος να κυκλοφορεί εκτός του σπιτιού μόνος του.

Βαριά μορφή

- Εξαρτάται αποκλειστικά από τον φροντιστή.
- Δεν μπορεί να φροντίσει για την καθαριότητα του και ντυθεί μόνος του.
- Δεν μπορεί να χειριστεί το μαχαίρι και το πιρούνι.
- Έχει υψηλή πιθανότητα να αυτοτραυματιστεί.
- Εκδηλώνει ελάχιστο ενδιαφέρον για τους άλλους.
- Είναι ανίκανος να χρησιμοποιήσει το τηλέφωνο.
- Ενοχλείται πολύ σε αλλαγές της καθημερινότητάς του.
- Υπάρχει σχεδόν ολική εξάρτησης από τον φροντιστή του [3].

1.7.3. Κινητικές & αισθητικές διαταραχές

Προβλήματα στην κίνηση και στις αισθήσεις

Τέτοιες διαταραχές δεν αναφέρονται στη ήπια ή μέτριας βαρύτητας μορφή της νόσου. Ωστόσο, ίσως ο ασθενής να δυσκολεύεται να ανταποκριθεί σε ταυτόχρονα ερεθίσματα (π.χ. να μιλάει ενώ ντύνεται) λόγω της διαταραχής της προσοχής. Σε πιο προχωρημένα στάδια ο ασθενής παρουσιάζει τις παρακάτω διαταραχές:

- Δεν μπορεί να σταθεί όρθιος ή ακόμη και καθιστός αν δεν στηρίζει τα χέρια στα μπράτσα της πολυθρόνας.
- Δεν μπορεί να κρατήσει το κεφάλι του ψηλά.
- Παρουσιάζει υπέρταση (δυσκαμψία) των άκρων και αγκυλώσεις των μεγάλων αρθρώσεων, με αποτέλεσμα τα άκρα να βρίσκονται σχεδόν μόνιμα σε κάμψη. Περίπου το 40% των ασθενών σε αυτό το στάδιο παρουσιάζουν αυτά τα συμπτώματα.

- Στα τελικά στάδια της νόσου αναδύονται παθολογικά αντανακλαστικά, δηλαδή αντανακλαστικές κινήσεις σαν ανταπόκριση σε κάποιο δικό μας ερέθισμα, οι οποίες είναι φυσιολογικές στα μωρά, σταματούν να υπάρχουν μετά την ηλικία των 4 – 6 ετών που αναπτύσσεται και ωριμάζει ο εγκέφαλος και μπορεί να εμφανιστούν σε ασθενείς με τη νόσο. Τέτοια αντανακλαστικά είναι το αντανακλαστικό Grasping (όταν βάλει κανείς το δάχτυλο στην παλάμη ενός μωρού, εκείνο αντανακλαστικά θα κάνει την κίνηση να θηλάσει) και το σημείο Babinski (αν εφαρμόσει κανείς ένα ερέθισμα, π.χ. σύρει μια παραμάνα κατά μήκος της πατούσας ενός ενήλικα, εκείνος φυσιολογικά θα κάμψει τα δάχτυλα, ενώ στα μωρά και στους ασθενείς με τη νόσο τα δάχτυλα κάνουν έκταση). Λόγω της πολύ μεγαλύτερης φυσικής δύναμης των ασθενών με τη νόσο σε σύγκριση με τα μωρά, τα αντανακλαστικά αυτά μπορεί να είναι πολύ ισχυρά και μπορεί να έχουν τόσο θετικό όσο και αρνητικό αποτέλεσμα στη φροντίδα που παρέχεται στους πάσχοντες.

- Στα τελικά στάδια της νόσου παρατηρούνται και ορθοκυστικές διαταραχές, με την ακράτεια και την απώλεια ούρων και προηγούνται αυτών των κοπράνων.
- Συχνά στη νόσο εμφανίζονται τα συμπτώματα της νόσου Πάρκινσον και γίνονται πιο έντονα με την εξέλιξη της νόσου. Τα πιο συχνά συμπτώματα είναι η βραδυκίνηση και η υπερτονία (δυσκαμψία), ενώ ο τρόμος (τρέμουλο) των άκρων είναι σπάνιος [4, 5, 6].

1.7.4. Ψυχολογικά συμπτώματα

Τα κύρια ψυχολογικά συμπτώματα που παρατηρούνται σε ασθενείς με τη νόσο είναι:

- **Παραισθήσεις – Ψευδαισθήσεις – Παρανοϊκές ιδέες**

Τα άτομα που πάσχουν από τη νόσο συχνά έχουν παραισθήσεις, ψευδαισθήσεις και παρανοϊκές ιδέες. Συνήθως πιστεύουν ότι τους έκλεψαν το πορτοφόλι, απλώς γιατί έχουν ξεχάσει που το έχουν βάλει. Ακόμη, επειδή θεωρούν ότι δεν είναι πια τόσο ελκυστικοί, όταν π.χ. ο/η σύζυγος λείπει για δουλειές, πιστεύουν ότι τους απατά.

- **Κατάθλιψη και άγχος**

Η κατάθλιψη εμφανίζεται κυρίως στα αρχικά στάδια της νόσου με ξεσπάσματα σε κλάμα και συναισθηματική αστάθεια. Ο ασθενής μπορεί να φαίνεται δυστυχισμένος, να αποσύρεται και να μην ενδιαφέρεται για το φαγητό, την υγιεινή, το ύπνο κλπ. Νιώθει άγχος για το αν θα μπορέσει να ανταπεξέλθει στις υποχρεώσεις του, στις απαιτήσεις των άλλων κλπ. [3 – 6].

1.7.5. Συμπεριφορικά συμπτώματα

- Ανησυχία

Ο ασθενής παρουσιάζει ανήσυχη συμπεριφορά, η οποία συνήθως επιδεινώνεται όσο η νόσος εξελίσσεται.

- Αδιαφορία και απάθεια

Ο ασθενής αδιαφορεί για συνηθισμένες δραστηριότητες οι οποίες ίσως παλιότερα τον ενδιέφεραν. Επίσης, παρουσιάζει έλλειψη πρωτοβουλίας και επικοινωνίας.

- Περιπλάνηση

Εμφανίζεται στα ενδιάμεσα και προχωρημένα στάδια. Είναι μια άσκοπη περιπλάνηση ή έχει σκοπό π.χ. ο ασθενής πάει να βρει τον/την σύζυγο.

- Διαταραχές ύπνου

Ο ασθενής μπορεί όλη τη νύχτα να μην κοιμάται ή να ξυπνάει, να περιφέρεται στο σπίτι ή και να κάνει φασαρία.

- Επιθετικότητα

Ο ασθενής μπορεί να γίνει επιθετικός είτε εξαιτίας των παραισθήσεων και των παρανοϊκών ιδεών ή εξαιτίας του θυμού που νιώθει για τον εαυτό του επειδή δε μπορεί να καταφέρει κάποια πράγματα.

- Άρση σεξουαλικών αναστολών

Είναι σπάνια στη νόσο, αλλά κάποιες φορές συμβαίνει.

- Διαταραχές λήψης τροφής

Ο ασθενής δυσκολεύεται ή και αρνείται να φάει, είτε επειδή δεν μπορεί να χρησιμοποιήσει τα σκεύη του φαγητού, είτε επειδή δεν μπορεί να καταλάβει το φαγητό που του έχουν σερβίρει [5, 6, 20].

1.8. Τα στάδια της νόσου

Η ασθένεια χωρίζεται σε τέσσερα στάδια, με βάση συγκεκριμένες εξετάσεις.

Αρχική άνοια

Η ασθένεια ξεκινά με αργούς ρυθμούς, περίπου 2 – 3 χρόνια πριν την εμφάνισή των διαγνωστικών κριτηρίων της διάγνωσης. Το κυριότερο χαρακτηριστικό της είναι η απώλεια της βραχύχρονης μνήμης και η συνακόλουθη αδυναμία για αφομοίωση νέων πληροφοριών. Είναι, επίσης, πιθανή η εμφάνιση απάθειας, που εκδηλώνεται με τη μορφή της έλλειψης ενδιαφέροντος για πράγματα που παλιότερα κατείχαν σημαντική θέση στη ζωή του. Συγκεκριμένα, αναγνωρίζονται η δυσκολία του ατόμου να θυμηθεί ονόματα ανθρώπων και τοποθεσιών, να φέρει στο μυαλό του πρόσφατα γεγονότα και να λύσει απλά μαθηματικά προβλήματα [20].

Πρώιμη άνοια

Κατά το στάδιο αυτό επηρεάζεται περισσότερο η μνήμη, καθώς και η ικανότητα γραφής και μάθησης, ενώ λιγότερο αλλοιώνεται η μνήμη εκτέλεσης καθημερινών διαδικασιών, όπως η χρήση του πιρουνιού, της οδοντόβουρτσας ή του χτενιού. Εκτός από τη γραφή, μπορεί να εμφανιστεί, ακόμη, συρρίκνωση του λεξιλογίου και ήπια δυσκολία στην επικοινωνία με τους ανθρώπους του περιβάλλοντος του. Στο στάδιο της πρώιμης άνοιας ο ασθενής μπορεί να ζει

αυτόνομα και να χρειάζεται περιοδικά βοήθεια ή εποπτεία στην εκτέλεση περίπλοκων δραστηριοτήτων [20].

Μέτρια άνοια

Χαρακτηρίζεται από την προοδευτική επιδείνωση της δυνατότητας ανεξαρτησίας του ασθενή. Τα προβλήματα στην ομιλία είναι εύκολα αντιληπτά, υπάρχει αδυναμία εξεύρεσης της κατάλληλης λέξης και οι εκφράσεις δεν έχουν συνοχή. Η μακρόχρονη μνήμη και η συμπεριφορά αρχίζουν πια να επηρεάζονται, σε τέτοιο σημείο ώστε ορισμένα άτομα που ήταν σε όλη τους τη ζωή ήρεμα, να παρουσιάζουν τώρα απρόβλεπτες εκρήξεις βίας και επιθετικότητας. Μπορεί ακόμη να εμφανιστεί ακράτεια ούρων και άρνηση λήψης βοήθειας από τους οικείους του, η οποία μπορεί να οδηγήσει τα μέλη της οικογένειας του σε αναζήτηση επαγγελματικής βοήθειας ή και νοσηλείας σε νοσοκομείο [20].

Προχωρημένη άνοια

Στο τελευταίο στάδιο της νόσου, η αλλαγή στη συμπεριφορά του ασθενή είναι ριζική. Η γλωσσική επικοινωνία περιορίζεται σε απλές φράσεις ή ακόμη και μεμονωμένες λέξεις, ενώ είναι πιθανόν ακόμη και να χαθεί εντελώς, η αυξημένη επιθετικότητα είναι συχνή, το αίσθημα εξάντλησης και η απάθεια κυριαρχούν, το άτομο με τη νόσο δεν μπορεί να εκτελέσει μόνο του ακόμη και τις πιο απλές εργασίες, ενώ συνήθως καταλήγει μόνιμα στο κρεβάτι, εξαιτίας της ατονίας του μυϊκού συστήματος. Από το σημείο αυτό και πέρα δεν είναι απίθανη η μοιραία κατάληξη του ασθενή από πιθανές μολύνσεις, κατακλίσεις, πνευμονία ή άλλα παθολογική αίτια [20].

1.9. Διαγνωστικές εξετάσεις

Η διάγνωση της νόσου γίνεται από ειδικό νευρολόγο. Τα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο Alzheimer με βάση τα κριτήρια του NINCDS – ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – The Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association) είναι τα κάτωθι:

- Άνοια που καθιερώνεται με τη βοήθεια της κλινικής διάγνωσης και γνωστικής εξέτασης.
- Προοδευτική επιδείνωση της μνήμης και άλλες γνωστικές δυσλειτουργίες.
- Καμία διαταραχή της συνείδησης.
- Απουσία συστηματικών ανωμαλιών ή άλλων ασθενειών του εγκεφάλου που θα μπορούσαν να αποτελέσουν την προοδευτική γνωστική πτώση.
- Ενθαρρυντικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα περιλαμβάνουν:
 - εναλλακτικά συμπεριφορικά σχέδια
 - οικογενειακό ιστορικό των ίδιων ανωμαλιών, ιδιαίτερα εάν επιβεβαιώνεται νευροπαθολογικά.
- Στοιχεία που διαγιγνώσκουν τη νόσο Alzheimer αβέβαια ή απίθανα περιλαμβάνουν:
 - ξαφνική αρχή
 - εστιακά νευρολογικά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένου ημιπάρεση, απώλεια αισθήσεων, ελλείμματα οπτικών πεδίων,
 - πρόωρη παρουσία αναταραχής βηματισμού [21].

Διάφορες άλλες συστάσεις για τη διάγνωση της νόσου είναι:

- Γνωστικές εξετάσεις
- Κλινικές εξετάσεις
- Εργαστηριακές έρευνες
 - γενική αίματος
 - έλεγχος θυρεοειδούς (T3, T4, TSH)
 - ηλεκτρολύτες και ασβέστιο ορού
 - γλυκόζη ορού

- έλεγχος ορού της βιταμίνης B12
 - έλεγχος φυλλικού οξέος
 - έλεγχος επιπέδου ορού ομοκυστεΐνης
 - γενετικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένου της ApoE γονιδίου
- Απεικονιστικός έλεγχος
- Αξονική ή μαγνητική τομογραφία του εγκεφάλου της ατροφίας, αγγειακών αλλοιώσεων ή εγκεφαλικών επεισοδίων και όγκων του εγκεφάλου.
- Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα για αποκλεισμό εγκεφαλοπαθειών, όπως η ηπατική εγκεφαλοπάθεια. [22].
 - Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), η οποία επιτρέπει την οπτική απεικόνιση της δραστηριότητας και των αλληλεπιδράσεων των διαφόρων τμημάτων του εγκεφάλου μεταξύ τους, καθώς αυτά χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια των νοητικών διεργασιών, συμμετέχοντας στην επεξεργασία πληροφοριών.

1.9.1. Μοντέλα Γνωστικών Εξετάσεων

- **Κλίμακα Mini Mental State Examination.**

Για κάθε σωστή απάντηση ο ασθενής παίρνει ένα (1) βαθμό:

Έλεγχος προσανατολισμού

1. τι έτος έχουμε;
2. τι μήνα;
3. τι εποχή;
4. ποια ημερομηνία;
5. ποια μέρα της εβδομάδας;

6. σε ποια χώρα βρισκόμαστε;
7. σε ποια πόλη;
8. σε ποια περιοχή ή διεύθυνση;
9. σε ποιο νοσοκομείο;
10. σε ποιο όροφο;

Καταγραφή

Λέμε τρεις λέξεις που θα επαναλαμβάνει ο ασθενής μετά από εμάς και θα τις θυμάστε όταν ξαναρωτηθεί:

11. λουλούδι
12. τσιγάρο
13. πόρτα

Συγκέντρωση/δυνατότητα αριθμητικών πράξεων

Αφαιρούνται από το 100 διαδοχικά 7 μονάδες κάθε φορά:

14. $100 - 7 =$
15. $93 - 7 =$
16. $86 - 7 =$
17. $79 - 7 =$
18. $72 - 7 =$

Ανάκληση

Ο ασθενής επαναλαμβάνει τις 3 λέξεις που είχαμε ζητήσει παραπάνω

19. τσιγάρο
20. λουλούδι
21. πόρτα

Κατονομασία

Δείχνουμε στον ασθενή 2 αντικείμενα και ζητάμε να τα κατονομάσει:

22. ρολόι

23. μολύβι

Επανάληψη

Ζητάμε από τον ασθενή να επαναλάβει μετά από σας

24. «το 'να χέρι νίβει τ' άλλο»

Εκτέλεση εντολής 3 σταδίων

25. πάρτε το χαρτί στο δεξί σας χέρι

26. διπλώστε το στη μέση

27. αφήστε το στο πάτωμα

Αντίδραση

28. Δείξτε στον ασθενή ένα χαρτί που να γράφει με κεφαλαία «ΚΛΕΙΣΕ ΤΑ ΜΑΤΙΑ ΣΟΥ» και πείτε: παρακαλώ κάντε ότι γράφει στο χαρτί που σας δείχνω αυτόματη γραφή

29. Δίνουμε στον ασθενή χαρτί και μολύβι και πείτε: παρακαλώ γράψετε μια ολοκληρωμένη πρόταση, όποια θέλετε (πρέπει να περιέχει υποκείμενο – ρήμα) αντιγραφής.

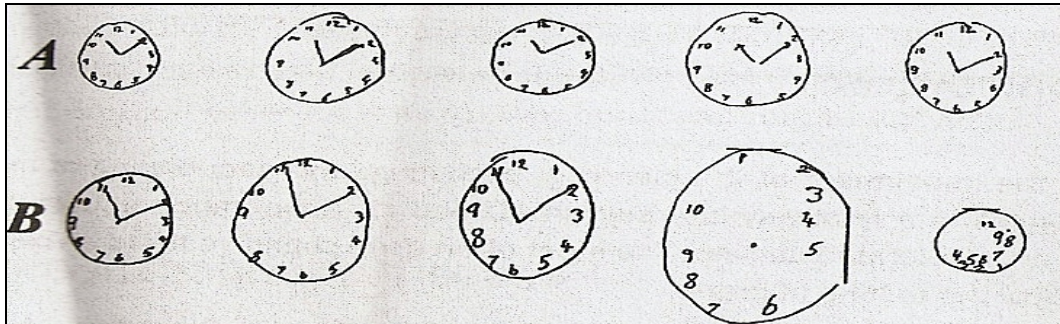
30. Ζητάμε από τον ασθενή να αντιγράψει ένα σχήμα 2 πεντάγωνα που τέμνονται (πρέπει να διακρίνονται 10 γωνίες εκ των οποίων οι 2 να τέμνονται)^{5,6}

Συνολικό άθροισμα

Έχει καθοριστεί σαν όριο άνοιας η βαθμολογία 23 (σε σύνολο 300 σε άτομα με 8 χρόνια εκπαίδευσης. Επίσης πρέπει να αφορά το αποτέλεσμα ανάπτυξη πολλαπλών γνωσιακών ελλειμμάτων και όχι μόνο για παράδειγμα, διαταραχές συγκέντρωσης, δυνατότητα αριθμητικών πράξεων και ανάκλησης που μπορεί να οφείλονται π.χ. σε κατάθλιψη (ψευδοάνοια).

- **Δοκιμασία του ρολογιού**

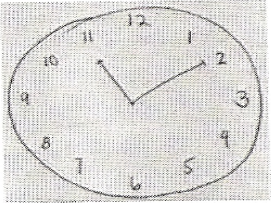
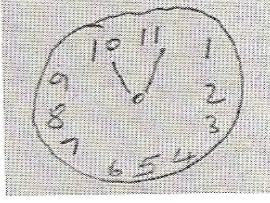
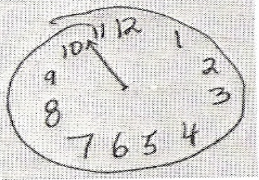
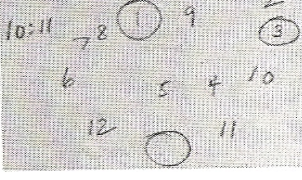
Στο παρακάτω σχέδιο φαίνονται τα αποτελέσματα μεταξύ (Α) υγιών ηλικιωμένων και (Β) ασθενείς με τη νόσο Alzheimer [23].



Εικόνα 12 [23]

- **Δοκιμασία του ρολογιού σε συνδυασμό με επίδοση του MMSE.**

Οι ασθενείς καθοδηγήθηκαν να σχεδιάσουν ένα ρολόι με όλα τα νούμερα μέσα σε αυτό και οι δείκτες να δείχνουν 11 και 10 .

No dementia  Clock-drawing test score = 15/15 (Mini-Mental State Examination score = 30/30)	Alzheimer disease  Clock-drawing test score = 11/15 (Mini-Mental State Examination score = 21/30) • Numbers 1 to 12 incorrect (-1 point) • Hour and minute target incorrect (-2 points) • Numbers in incorrect position (-1 point)
Alzheimer disease  Clock-drawing test score = 8/15 (Mini-Mental State Examination score = 25/30) • Numbers in incorrect position (-1 point) • Hour and minute targets incorrect (-2 points) • Clock has only 1 hand (-4 points)	Suspected frontotemporal dementia  Clock-drawing test score = 3/15 (Mini-Mental State Examination score = 25/30) • No contour (-2 points) • Superfluous markings (-1 point) • Hour and minute targets incorrect (-2 points) • Numbers in incorrect order / incorrect position / outside contour (-3 points) • Clock has no centre or hands / hands not joined / length of hour and minute hands cannot be compared (-4 points)

Εικόνα 13 [24]

- Ένας αριθμός νέων γνωστικών εξετάσεων έχουν αναπτυχθεί να παράσχουν ευαισθησία.

Από αυτές, αξίζει να αναφερθούν οι:

- Montréal Cognitive Assessment
- Dem Test
- The 7-Minute Screen
- The General Practitioner Assessment of Cognition
- The Behavioural neurology Assessment short form

Test	Cognitive domains evaluated	Time to administer, min	Score range	Validation samples	Accuracy estimates	Comments
Mini-Mental State Examination (MMSE)	Memory (immediate recall), orientation, attention, language, visuo-construction, praxis	10-15	0-30	Community and clinic samples: dementia patients v. normal controls	Sensitivity 44%-100% ¹⁶ Specificity 46%-100% ¹⁶	Widely used in research and clinic settings but lacks sensitivity to detect mild cognitive impairment levels
Modified Mini-Mental State Examination	Memory (immediate and delayed recall), orientation, attention, language, visuo-construction, praxis	20-25	0-100	Large community sample: Alzheimer patients v. normal controls	Area under the curve 0.93 ¹⁷	Widely used in research and clinic settings but lacks sensitivity to detect mild cognitive impairment levels
Clock-drawing test	Executive functioning, visuo-construction	5-10	0-4 to 0-20*	Research clinic sample: dementia patients v. patients without dementia	Sensitivity 20%-60% ¹⁸ Specificity 60%-93% ¹⁸	Widely used in research and clinic settings but lacks sensitivity to detect mild cognitive impairment levels
Montréal Cognitive Assessment	Memory (immediate and delayed recall), orientation, attention, executive functioning, language, visuo-construction	15-25	0-30	Clinic samples: Alzheimer patients v. normal controls	Sensitivity 100% ² Specificity 87% ²	More sensitive than MMSE in detecting Alzheimer disease and mild cognitive impairment
DemTect	Memory (immediate and delayed recall), attention, executive functioning, language	10-20	0-18	Clinic samples: 1. Alzheimer patients v. normal controls 2. Alzheimer patients v. patients with mild cognitive impairment	1. Sensitivity 100%; specificity 92% ³ 2. Sensitivity 85%; specificity 81% ³	More sensitive than MMSE in detecting Alzheimer disease and mild cognitive impairment; discriminates between Alzheimer disease and mild cognitive impairment
7-Minute Screen	Memory (immediate and delayed recall), orientation, language, visuo-construction	10-15	-†	Clinic and community samples: Alzheimer patients v. normal controls	Sensitivity 92% ⁴ Specificity 96% ⁴	More sensitive than MMSE in detecting mild Alzheimer disease; validated in primary care setting
General Practitioner Assessment of Cognition	Memory (immediate and delayed recall), orientation, visuo-construction, activities of daily living	5-10	0-15	Family physician office sample: dementia patients v. patients without dementia	Sensitivity 82%-85% ⁵ Specificity 83%-86% ⁵	More sensitive and specific than MMSE; developed and validated for use by family physicians; requires informant
Behavioural Neurology Assessment Short Form	Memory (immediate and delayed recall), orientation, attention, executive functioning, language, visuo-construction	20-30	0-114	Clinic sample: dementia patients v. normal controls	Sensitivity 93% ⁶ Specificity 93% ⁶	More sensitive than MMSE in detecting dementia

Πίνακας 3. [23]

Όλα τα παραπάνω γνωστικά test έδειξαν να είναι περισσότερο ακριβέστερα από ότι το MMSE στη διάκριση μεταξύ άνοιας και της φυσιολογικής γνωστικής λειτουργίας και πιο συγκεκριμένα σε περιπτώσεις πολύ ήπιας άνοιας [22].

1.9.2. Απεικονιστικός έλεγχος

Η απεικόνιση του εγκεφάλου με απεικονιστική (CT) ή μαγνητική τομογραφία (MRI), αναδεικνύουν, όχι πάντοτε, φλοιώδη ατροφία ιδίως μετωπιαία και κροταφικά, με πιθανή διάταση του κοιλιακού συστήματος. Δεν πρόκειται περί ειδικής εξέτασης για τη νόσο Alzheimer γιατί ατροφία παρουσιάζεται και σε φυσιολογικά άτομα των ίδιων ηλικιών, ενώ είναι δυνατό να μην απεικονιστεί ατροφία σε αληθή νόσο Alzheimer. Είναι όμως σημαντικές εξετάσεις για τον εντοπισμό υδροκέφαλου, όγκου εγκεφάλου, αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και συμβάλουν σημαντικά στη διαφοροδιάγνωση και στη θεραπεία. Στα πρώτα στάδια της νόσου, η αξονική τομογραφία μπορεί να μην προσφέρει καμία βοήθεια. Η μαγνητική τομογραφία έχει το ξεχωριστό πλεονέκτημα ότι μπορεί να δείξει όχι μόνο τη διερεύνηση των αυλακών στο φλοιό του εγκεφάλου και τη διάταση του κοιλιακού συστήματος, αλλά ακόμα και τη λέπτυνση του φλοιού που συνοδεύει την ατροφία στη νόσο Alzheimer [20, 24].

SPECT: Είναι η τομογραφία μονήρους φωτονίου που επιτρέπει τη μέτρηση της τοπικής εγκεφαλικής ροής με αποτέλεσμα τη χρησιμοποίησή της στην μελέτη των εγκεφαλικών επεισοδίων, των ανοιών κ.α. Το SPECT στη νόσο Alzheimer συνήθως δείχνει κροταφοβρεγματική ελάττωση της αιματικής ροής και μερικές φορές και μετωπιαία. Εκτός από την αξία του στην πρώιμη διάγνωση το SPECT χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή [20,24].

PET: Είναι η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων και αποτελεί την εξέλιξη της τομογραφίας ανατομικής εικόνας σε τομογραφία λειτουργικής εικόνας με την βοήθεια της πυρηνικής ιατρικής. Η εικόνα λαμβάνεται από μια συσκευή όμοια περίπου με της αξονικής χωρίς όμως πηγή ακτινών X. Η πηγή εδώ είναι τα εκπεμπόμενα ποζιτρόνια που έχουν ενεθεί ή εισπνευσθεί στον οργανισμό. Στις εικόνες που λαμβάνονται είναι δυνατή η τοπική μέτρηση διαφόρων ουσιών σε κάθε σημείο του εγκεφάλου. Οι εικόνες είναι έγχρωμες και τα φωτεινά χρώματα δείχνουν υπερδραστηριότητα, ενώ τα σκοτεινά υποδραστηριότητα.

Το PET στην Alzheimer αναδεικνύει κροταφοβρεγματικό και μετωπιαίο υπομεταβολισμό που έχει τη δυνατότητα να βοηθήσει στη διάγνωση της νόσου ακόμα και σε πολύ πρώιμα στάδια. Αποτελεί εξέταση μεγαλύτερων δυνατοτήτων από το SPECT.

extension: Use of CT and SPECT in the diagnosis of AD

**BOX
7.5**

Researchers from Oxford (OPTIMA) discovered that by tilting the axis of cross-sectional CT imaging, they could produce images of the entire medial temporal lobe, the structure affected very

early in AD. This can be seen by comparing the two images in Figure 7.3.

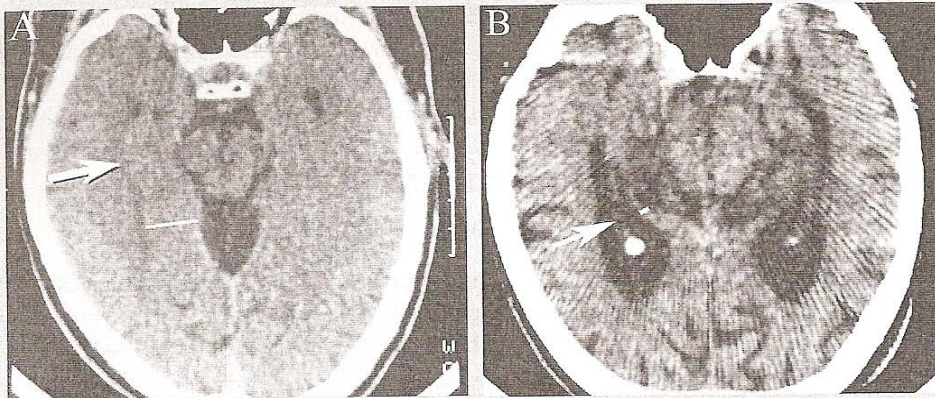


Figure 7.3 CT images using the Oxford Medial temporal lobe angle in a healthy elderly individual (A) and an age-matched AD patient (B). Reproduced with permission from J. H. Morris and Zs. Nagy, 'Alzheimer's disease' in *The Neuropathology of Dementia* (eds M. M. Esiri, V. M-Y. Lee, J. Q. Trojanowski), pp. 161–206. Copyright Cambridge University Press, 2004.

In the healthy elderly individual (A) the medial temporal lobe retains its normal thickness (dotted white line) and the lateral ventricle appears only as a thin black line on the CT scans (arrow). In the AD patient (of the same age) (B) the medial temporal lobe is shrunken (tissue thickness indicated by the white line) and the ventricle appears as an enlarged black cavity (arrow).

SPECT imaging in AD is used to map the changes in the blood flow in the brain. The early reduction of blood flow in the parietotemporal region is a specific sign that can appear in AD. If we look at the two SPECT images in Figure 7.4, we can clearly see the much-reduced blood flow in the AD patient.

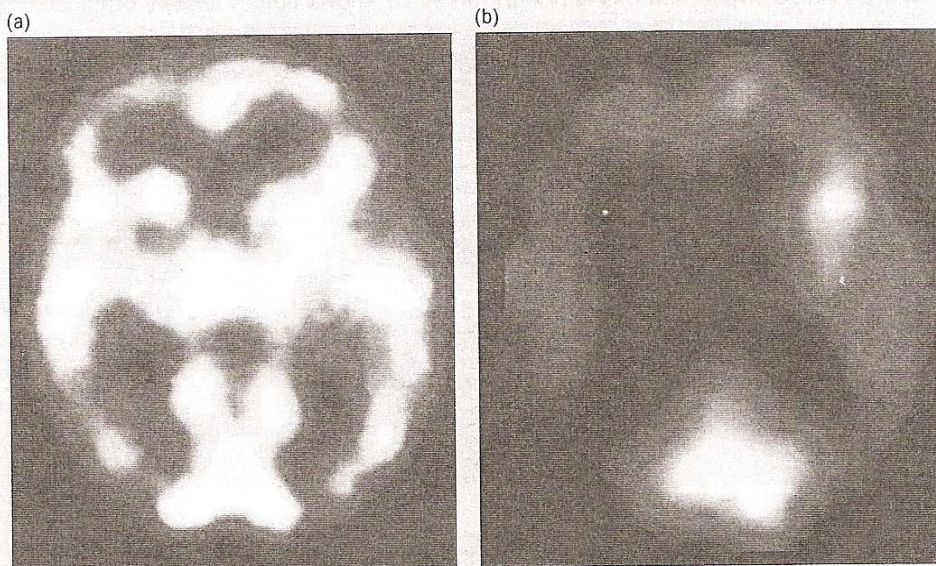


Figure 7.4 SPECT images showing the difference in brain blood flow between a healthy elderly individual (a) and an age-matched AD patient (b). Reproduced with permission from J. H. Morris and Zs. Nagy, 'Alzheimer's disease' in *The Neuropathology of Dementia* (eds M. M. Esiri, V. M-Y. Lee, J. Q. Trojanowski) pp. 161–206. Copyright Cambridge University Press, 2004. A full-colour version of this image is shown in the plates section.

1.9.3. Μέτρηση B-12, φυλλικού οξέος, ομοκυστεΐνης

Πολλές μελέτες έχουν δείξει χαμηλές τιμές στη Βιταμίνη B12 και Folic Acid, σε ασθενείς με νόσο Alzheimer.

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ ενδιάμεσο του μεταβολισμού της μεθειονίνης και θεωρείται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για αρτηριοσκλήρυνση και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο. Δεδομένου ότι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης μπορούν εύκολα να ελαττωθούν με χορήγηση φυλλικού οξέος και βιταμινών B12 και B6, γίνεται κατανοητή η σημασία του προσδιορισμού των επιπέδων της με στόχο τον περιορισμό της εγκεφαλικής νόσου [20,24].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

2.1. Η χολινεργική υπόθεση

Εισαγωγικά

Η ιδανική θεραπευτική αντιμετώπιση οποιασδήποτε νοσολογικής οντότητας, άρα και της νόσου Alzheimer (NA) συνίσταται στην αιτιολογική αντιμετώπιση της υποκείμενης παθολογίας. Ωστόσο, όταν δεν είναι ακριβώς γνωστή η αιτιολογία της νόσου και υπάρχουν μόνο κάποιες υποθέσεις γύρω από την παθοφυσιολογία της η αντιμετώπιση περιορίζεται στη συμπτωματολογία, δεν είναι δηλαδή αιτιολογική, αλλά συμπτωματική. Έτσι και στην NA στην παρούσα φάση περιοριζόμαστε στη θεραπεία των συμπτωμάτων της νόσου με την ελπίδα ότι με αυτόν τον τρόπο θα επιτύχουμε τη σταθεροποίηση του ασθενούς και την πρόληψη της επιδείνωσης της νόσου. Η συμπτωματική θεραπεία της AD βασίζεται προς το παρόν στη χολινεργική υπόθεση, η οποία υποστηρίζει ότι πολλά από τα γνωστικά, λειτουργικά και συμπεριφορικά συμπτώματα προέρχονται από τη μειωμένη δραστηριότητα των συστημάτων της ακετυλοχολίνης του εγκεφάλου, αποτέλεσμα της απώλειας χολινεργικών νευρώνων του βασικού πυρήνα του Maynef και άλλων πυρήνων που προβάλλουν στον ιππόκαμπο και στην έσω κροταφική περιοχή [25].

2.2 Η χολινεργική υπόθεση στη θεραπευτική και νευροπροστατευτική προσέγγιση της νόσου του Alzheimer

Είναι γνωστό ότι στη NA η κυριότερη νευροχημική διαταραχή είναι η έκπτωση του χολινεργικού (ACh) συστήματος. Η πρώτη περιγραφή είχε γίνει από δυο ανεξάρτητες ομάδες ερευνητών, των Davis και Perry (26). Είχε βρεθεί σημαντική μείωση της ακετυλοτρανσφεράσης της χολίνης στο φλοιό του εγκεφάλου και στον ιππόκαμπο σε ασθενείς με NA. Αργότερα

βρέθηκε ότι πρόκειται για προσυναπτική χολινεργική μείωση σε δυο οδούς, μια από τον πυρήνα του Meynert προς το φλοιό και μια άλλη από διάφραγμα προς τον ιππόκαμπο.

Οι φαρμακευτικές ουσίες που εμπλέκονται στη χολινεργική υπόθεση διακρίνονται σε 4 κατηγορίες:

- α. Αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE inhibitors)
- β. Χολινεργικοί αγωνιστές (Cholinergic agonists)
- γ. Ουσίες πρόδρομες της ακετυλοχολίνης (Acetylcholine precursors)
- δ. Παράγοντες απελευθέρωσης ακετυλοχολίνης (ACh- Release-Agents)

Σήμερα είναι γνωστό ότι η μετασυναπτική πλευρά προσβάλλεται λιγότερο στο επίπεδο των μουσκαρινικών υποδοχέων και περισσότερο στο επίπεδο των νικοτινικών που είναι όμως λιγότεροι σε σχέση με τους μουσκαρινικούς υποδοχείς.

Από πολυάριθμες αναφορές είχε φανεί υποευασθησία και υπερευαισθησία των παραπάνω υποδοχέων σε διάφορες φαρμακευτικές ουσίες. Οι μουσκαρινικοί υποδοχείς έγιναν έτσι ο στόχος των θεραπευτικών προσεγγίσεων. Οι πρώτες μελέτες έδειξαν ότι το σύμπλοκο «μουςκαρινικοί υποδοχείς-πρωτεΐνηG» δεν μεταβάλλεται και ότι οι υποδοχείς λειτουργούν κανονικά στη ΝΑ. Έκτοτε η χολινεργική υπόθεση στη θεραπευτική προσέγγιση της άνοιας καθιερώθηκε με βεβαιότητα.

Μεταξύ των μουσκαρινικών υποδοχέων η πυκνότητα των προσυναπτικών, καλούμενων και M1 (mAChR) μειώνεται σημαντικά στη ΝΑ, ενώ οι μετασυναπτικοί, καλούμενοι και M2, δεν μεταβάλλονται. Έχει βρεθεί ότι οι εκλεκτικοί αγωνιστές M1 ενεργοποιούν την υπολειτουργούσα χολινεργική σύναψη στη ΝΑ.

Από νεότερες έρευνες έχει βρεθεί ότι η διαταραχή της πρόδρομης αμυλοειδικής πρωτεΐνης (APP), η οποία οδηγεί στο σχηματισμό του Αβ αμυλοειδούς των γεροντικών πλακών, σχετίζεται με τη μείωση της χολινεργική λειτουργίας στη ΝΑ και ότι η διέγερση των M1 (mAChR) υποδοχέων, αυξάνει την APP η οποία προκαλεί παραγωγή ενός μη αμυλοειδικού παράγοντα, καλούμενο APPS, ο οποίος προλαμβάνει το σχηματισμό του ΑΒ αμυλοειδούς. Η παραγωγή αυτή του APPS προάγεται από μια πρωτεάση τη «β-σεκρετάση».

Έτσι, η αύξηση του APP από κύτταρα που διεγείρονται από ACh αγωνιστές οδηγεί τελικά σε μείωση της ΑΒ πρωτεΐνης που αποτελεί ως γνωστό το κύριο συστατικό των

γεροντικών αμυλοειδικών πλακών. Δηλαδή, η ενεργοποίηση των μουσκαρινικών υποδοχέων mAChR οδηγεί τελικά σε νευροπροστασία. Έχει βρεθεί επίσης ότι η ενεργοποίηση αυτή μειώνει τις αυξημένες φωσφορυλιώσεις της Tau πρωτεΐνης, που ευθύνεται για το σχηματισμό των νευροϊνιδιακών αλλοιώσεων στη ΝΑ, που αποτελούν τη δεύτερη νευροπαθολογική διαταραχή της νόσου αυτής και επίσης αναστέλλει την «απόπτωση».

Τα παραπάνω στοιχεία έχουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον, διότι εκτός από τη θεραπευτική προσέγγιση, περιλαμβάνεται πλέον και η έννοια της νευροπροστασίας.

Συμπερασματικά, μπορεί να λεχθεί ότι η διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων: α) παράγει την APPS που εμποδίζει τον σχηματισμό του AB αμυλοειδούς, β) μειώνει τις φωσφορυλιώσεις της Tau πρωτεΐνης που αποτελεί το βασικό συστατικό των νευροϊνιδιακών αλλοιώσεων και γ) αναστέλλει τη διεργασία της απόπτωσης της οποίας η συμμετοχή στις εκφυλιστικές παθήσεις αναφέρεται ολοένα και περισσότερο στην πρόσφατη βιβλιογραφία. Το γενικότερο συμπέρασμα είναι ότι θα μπορούσε έτσι να ανασταλεί η εξέλιξη της ΝΑ.

Μέχρι τώρα έχουν περιγραφεί 5 τύποι μουσκαρινικών υποδοχέων, οι οποίοι ενεργοποιούνται διαμέσου νευροχημικών συστημάτων που περιλαμβάνουν τις φωσφωλιπάσες και την αδενυλική κυκλάση. Η ενεργοποίηση των m1 AchR υποδοχέων αυξάνει το ενδοκυττάριο Ca και ανοίγει δυναμικό-εξαρτώμενους διόδους K. Κατά κανόνα οι τύποι αυτοί των μουσκαρινικών υποδοχέων έχουν παραπλήσιες ιδιότητες. Το γεγονός αυτό δημιουργεί περισσότερες προϋποθέσεις για έρευνες με φαρμακευτικές ουσίες.

2.3 Θεραπευτικοί στόχοι

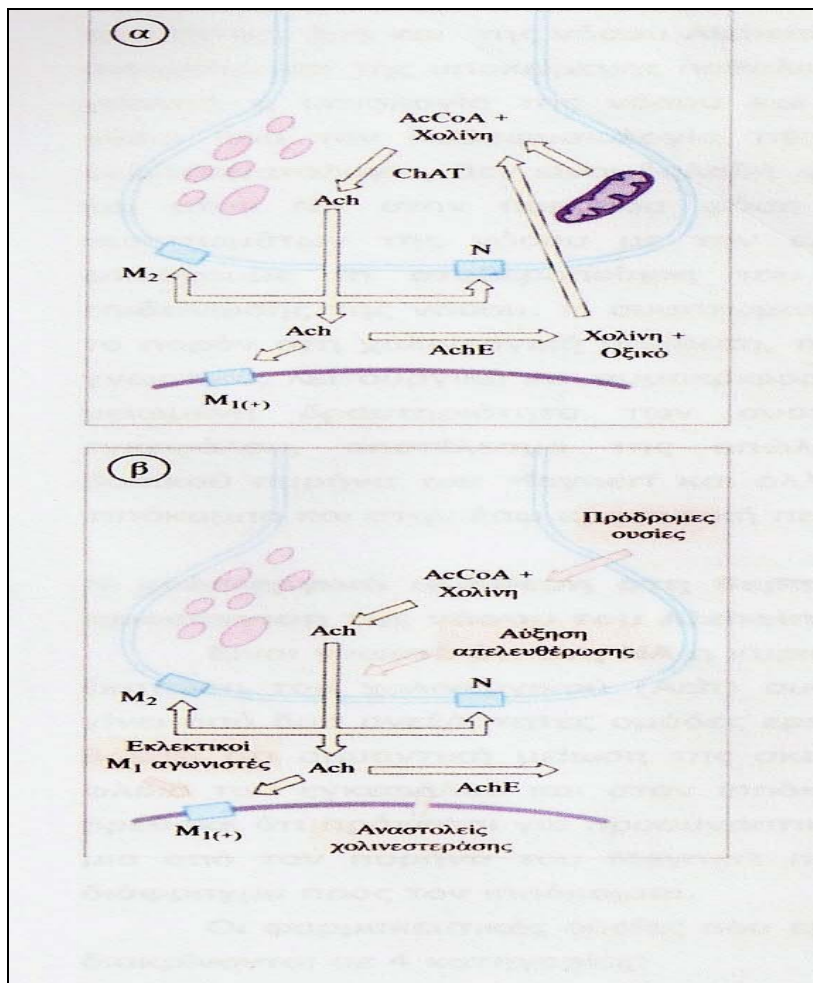
Η στρατηγική βελτίωσης ή επιβράδυνσης της συμπτωματικής επιδείνωσης στη ΝΑ περιλαμβάνει τις ακόλουθες συνιστώσες:

- I. τη θεραπεία ενίσχυση των γνωστικών ελλειμμάτων,
- II. Τη νευροπροστατευτική θεραπεία
- III. Την αντιμετώπιση άλλων νευρολογικών ή ψυχιατρικών συμπτωμάτων της νόσου (εξωπυραμидικά συμπτώματα ή σημεία κατάθλιψης, διαταραχές συμπεριφοράς, ψυχωσική συμπτωματολογία, επιληπτικές κρίσεις)

IV. Τη γενική (μη φαρμακευτική) υποστήριξη προς τον ασθενή

V. Την ενημέρωση και εκπαίδευση των φροντιστών του.

Οι δυο πρώτες συνιστώσες παρουσίαζαν σημαντική αλληλοεπικάλυψη, καθώς μερικά από τα χρησιμοποιούμενα φάρμακα ενισχύουν τις γνωστικές λειτουργίες και παρουσιάζουν ταυτόχρονα νευροπροστατευτική δράση.



Εικόνα 15.

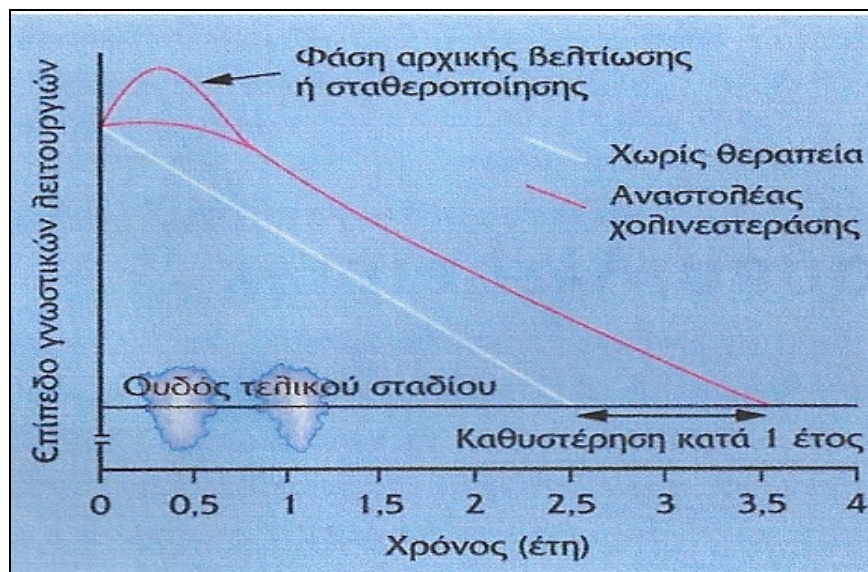
2.4. Ενίσχυση των γνωστικών ελλειμμάτων

2.4.1. Φάρμακα

Αναστολείς της χολινεστεράσης ή αντιχολινεστερασικά φάρμακα

Η πιο σημαντική πρόοδος στη θεραπεία της ΝΑ είναι η ανάπτυξη ουσιών σχεδιασμένων να αυξήσουν τη χολινεργική νευρομεταβίβαση. Όπως ήδη αναφέρθηκε, στο παρελθόν πρόδρομες ουσίες σύνθεσης της Ach αποδείχτηκαν αναποτελεσματικές, ενώ οι αγωνιστές των υποδοχέων της Ach είτε ήταν αναποτελεσματικοί, είτε παρουσίασαν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι νεότερες στρατηγικές παρεμπόδισης της διάσπασης της Ach στη συναπτική σχισμή έδωσαν ώθηση στην ανάπτυξη των αναστολέων της χολινεστεράσης. Οι αναστολείς αυτοί σχεδιαστήκαν για να αυξήσουν την ελαττωμένη Ach στη συναπτική σχισμή. Νεότερες στρατηγικές στοχεύουν επιπρόσθετα στη χολινεργική ενδυνάμωση μέσω αλλοστερικής ενίσχυσης των νικοτινικών υποδοχέων.

Οι αναστολείς της χολινεστεράσης είναι η πιο καλά μελετημένη ομάδα ουσιών στη ΝΑ. Βελτιώνουν τα γνωστικά συμπτώματα και προσωρινά τουλάχιστον, μειώνουν το ρυθμό νοητικής έκπτωσης. Παρουσιάζουν ήπια ή μέτρια μεν, αλλά βεβαιωμένη από πολλές μελέτες αποτελεσματικότητα. Πράγματι, τα διεθνώς χρησιμοποιούμενα σήμερα στην κλινική πράξη αντιχολινεστερασικά φάρμακα επιτυγχάνουν σε ικανό ποσοστό ασθενών βελτίωση ή σταθεροποίηση της κατάστασης των γνωστικών λειτουργικών για 6 – 12 μήνες [27]. Κατά μέσο όρο, σημειώνεται βελτίωση από την αρχική τιμή κατά 1-2 βαθμούς στην κλίμακα MMSE. Η βελτίωση αυτή είναι συνήθως περισσότερο εμφανής κατά το 2^ο – 4^ο μήνα θεραπείας, ενώ αρκετοί ασθενείς εξακολουθούν να παραμένουν στα επίπεδα που βρίσκονται πριν από την έναρξη της θεραπείας για περίπου ένα έτος μετά. Μετά το αρχικό αυτό διάστημα αρχίζει σταδιακή επιδείνωση, όμως το ευνοϊκό αποτέλεσμα σε σχέση με το placebo στις παραπάνω παραμέτρους μπορεί να παραμείνει για τουλάχιστον ένα με δυο χρόνια (28). Μετά από ενδεχόμενη διακοπή του φαρμάκου, το όφελος χάνεται σταδιακά μέσα σε περίπου 6 εβδομάδες [28], ενώ η επανέναρξη επαναφέρει το όφελος, αλλά σε βαθμό μικρότερο του αρχικού [29].

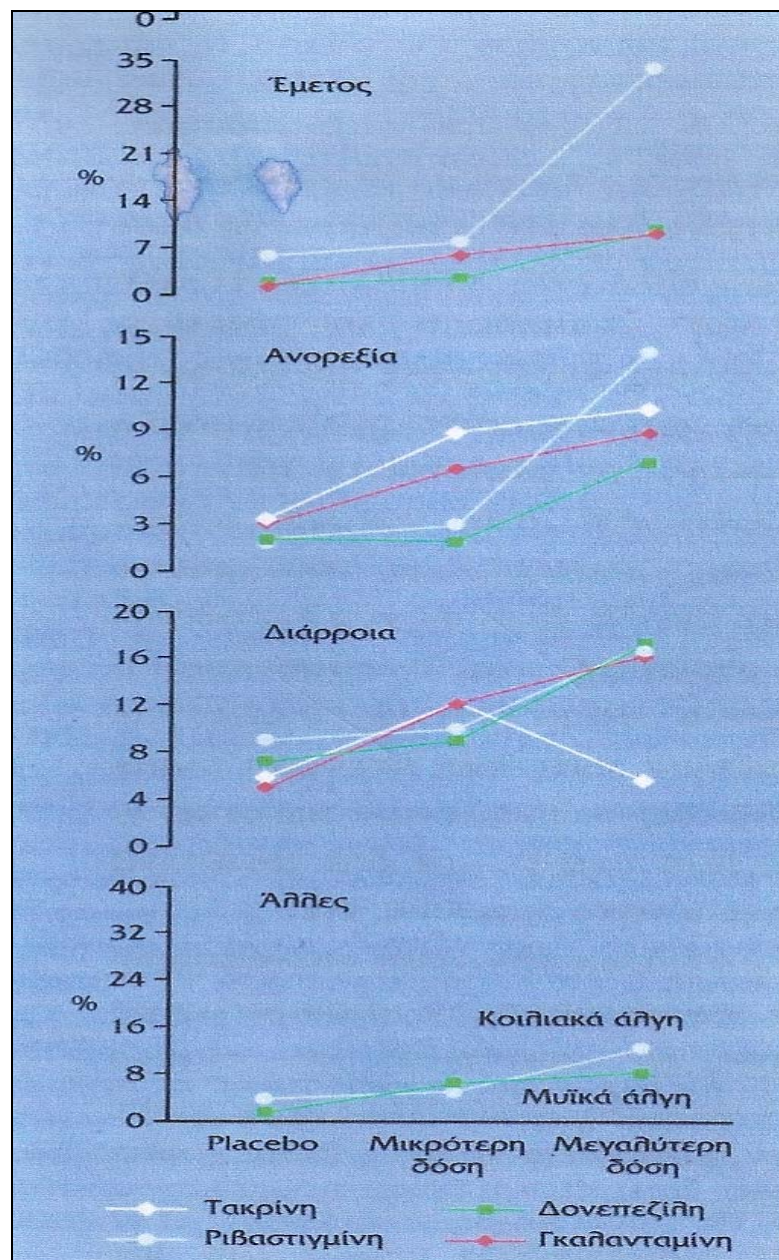


Εικόνα 16. Σχηματική απεικόνιση της επίδρασης των αντιχολινεστερασικών φαρμάκων επί των γνωστικών λειτουργιών στη νόσο Alzheimer.

Τα παραπάνω στατιστικώς σημαντικά αποτελέσματα συνοδεύονται και από κλινικώς σημαντική βελτίωση σε ικανό ποσοστό ασθενών.

Τα φάρμακα αυτά είναι αναστρέψιμοι ή ψευδο-μη αναστρέψιμοι αναστολείς της χολινεστεράσης με δράση κυρίως στο ΚΝΣ. Η περιφερική τους δράση είναι μικρή, συνδέεται όμως με κάποιες «χολινεργικές» ανεπιθύμητες ενέργειες από την επίταση της δράσης του παρασυμπαθητικού, κυρίως όσον αφορά το γαστρεντερικό (ανορεξία, ναυτία, εμετός, διάρροια, κοιλιακά άλγη) [27]. Σπανιότερα, είναι δυνατό να εμφανιστούν μυϊκά συσφικτικά άλγη.

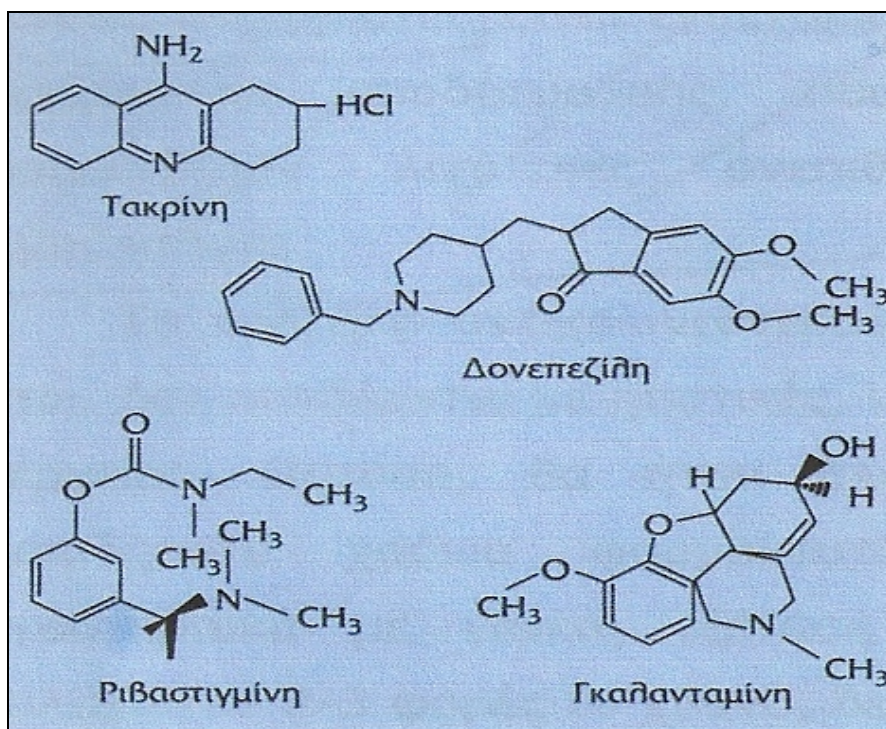
Γενικά, οι προαναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ήπιες και τείνουν να είναι παροδικές και δόσοεξαρτώμενες. Εμφανίζονται πιο συχνά κατά την έναρξη της αγωγής ή τιτλοποίηση. Βελτιώνονται ή υποχωρούν με παράλειψη μιας ενδιάμεσης δόσης ή με μείωση του δοσολογικού σχήματος ή με όσο το δυνατό βραδύτερη τιτλοποίηση, ενώ αν απαιτηθεί, ειδικά η ναυτία και η αυξημένη κινητικότητα του γαστρεντερικού μπορούν να ανακουφιστούν με την περιφερικώς δρώσα αντντοπαμινεργική ουσία δομπεριδόνη (Cilroton, 10 mg-qid, μισή ώρα πριν από τα γεύματα), ενώ αντενδείκνυται η χορήγηση αντιχολινεργικών ουσιών.



Εικόνα 17. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της τακρίνης, δονεπεξιλίης, ριβαστιγμίνης και γκαλανταμίνης σε μικρότερο ή μεγαλύτερο δοσολογικό σχήμα. [63]

2.5 Κατηγορίες Αντιχολινεστερασικών φαρμάκων

Επί του παρόντος, ένας αριθμός αναστολέων της χολινεστεράσης είναι διαθέσιμος ή υπό ανάπτυξη. Κάθε ένα από αυτούς έχει ξεχωριστή χημική δομή, που μεταφράζεται σε διαφορετικές φαρμακοδυναμικές και φαρμακοκινητικές ιδιότητες, οι οποίες περιλαμβάνουν: τρόποι μεταβολισμού, οδούς απομάκρυνσης από το σώμα κ.α.



Εικόνα 18. Χημικός τύπος των τεσσάρων αναστολέων της χολινεστεράσης που κυκλοφορούν στην Ελληνική και διεθνή αγορά [63]

Α. Τακρίνη

Είναι χρονολογικά το πρώτο φάρμακο της κατηγορίας που κυκλοφόρησε στην αγορά. Διατίθεται σε δισκία 10, 20, 30 και 40 mg και η αγωγή αρχίζει με δόση 10 mg. Στη συνέχεια, ανά έξι εβδομάδες, και εφόσον το φάρμακο γίνεται αρκετά ανεκτό, γίνεται σταδιακή αύξηση στα 20, 30 και τελικά 40 mg, που είναι η μέγιστη δόση. Δυστυχώς, εκτός των συνήθως για τα αντιχολινεστερασικά φάρμακα γαστρεντερικών ανεπιθύμητων ενεργειών, η τακρίνη μπορεί να παρουσιάσει ηπατοτοξικότητα. Υπολογίζεται ότι οι μισοί ασθενείς που έλαβαν μέρος στις διαφορετικές κλινικές μελέτες παρουσίασαν αύξηση ALT [31] και στην πλειοψηφία αυτών η αύξηση εμφανίστηκε σε 18 εβδομάδες από την έναρξη της θεραπείας (μέσος χρόνος εμφάνισης 6 εβδομάδες). Στους περισσότερους ασθενείς η αύξηση αυτή είναι ασυμπτωματική και υποχωρεί εντός 3 – 6 εβδομάδων από τη διακοπή της θεραπείας. Έτσι, απαιτείται συχνή μέτρηση τρανσαμινασών και χολερυθρίνης, ιδίως κατά την έναρξη της θεραπείας ανά 1-2 εβδομάδες τις πρώτες 16-18 εβδομάδες, μηνιαίως για τους επόμενους δυο μήνες και ανά τρεις μήνες μετά, εφόσον η αύξηση της ALT δεν ξεπερνά το διπλάσιο της ανώτερης φυσιολογικής τιμής, ή ανά μια εβδομάδα σε αντίθετη περίπτωση.

Τα νεότερα αντοχολινεστερασικά φάρμακα που περιγράφονται πιο κάτω, δεν συνδέονται με ηπατικές, νεφρικές ή αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, θα ήταν χρήσιμο όλοι οι ασθενείς που βρίσκονται σε οποιαδήποτε χρόνια φαρμακευτική αγωγή να παρακολουθούνται εργαστηριακά με γενική εξέταση αίματος, ουρία και τρανσαμινάσες τουλάχιστον 2-3 φορές το χρόνο, δεδομένης και της συνήθως μεγάλης τους ηλικίας [32].

B. Δονεπεζίλη (Aricept/Pfizer)

Διατίθεται σε δισκία των 5 και 10 mg. Αρχικά, χορηγείται στην κλινικά αποτελεσματική δόση των 5 mg μια φορά την ημέρα (κάθε βράδυ με το φαγητό). Μετά από 4-6 εβδομάδες η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 10 mg. Το φάρμακο είναι πολύ καλά ανεκτό. Στα 5 mg, τα ποσοστά ανεπιθύμητων ενεργειών είναι αι παρόμοια με αυτά του placebo. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς ανέχονται ικανοποιητικά την αύξηση της δόσης, εφόσον αυτή γίνει μέσα σε 4- 6 εβδομάδες, αν όμως εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες επιστρέφουμε πάλι στα 5 mg/d και αν κριθεί απαραίτητο, ξαναεπιχειρούμε αύξηση της δόσης μετά από 6-8 εβδομάδες. Με μια τέτοια βραδεία αύξηση της δόσης, τα ποσοστά των ανεπιθύμητων ενεργειών ακόμα και στα 10 mg μειώνονται πολύ ή και ενδέχεται να γίνονται συγκρίσιμα με εκείνα του placebo.

Γ. Ριβαστιγμίνη (Exelon/Novartis)

Διατίθεται σε κάψουλες (1,5,3,4,5 και 6 και 6 mg) και πόσιμο διάλυμα (2mg/ml). Η θεραπεία αρχίζει με 1,5mg (με το πρωινό και το βραδινό γεύμα). Η δόση αυτή δεν είναι αποτελεσματική, αλλά είναι απαραίτητη για τη σταδιακή έναρξη της θεραπείας. Στη συνέχεια, ανά τέσσερις εβδομάδες, γίνεται προοδευτική αύξηση στις κυρίως αποτελεσματικές δόσεις των 3mg, 4.5 mg και τελικά 6 mg, που είναι και η μέγιστη συνιστώμενη δόση. Και εδώ χρησιμοποιείται η μέγιστη ανεκτή δόση, δηλαδή αν σε κάποιο δοσολογικό σχήμα εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, επιστρέφουμε στο αμέσως προηγούμενο σχήμα που ήταν καλά ανεκτό (αν και μετά από 6-8 εβδομάδες μπορεί να ξαναεπιχειρηθεί αύξηση της δόσης).

Όπως και στους άλλους αναστολείς της χολινεστεράσης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι περισσότερες κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης, αλλά μειώνονται στη φάση της συντήρησης, ενώ η βραδεία τιτλοποίηση βελτιώνει την ανοχή [33].

Δ. Γκαλανταμίνη (Reminyl/Janssen- Cilag)

Διατίθεται σε δισκία (4,8,12 mg) και πόσιμο διάλυμα (4mg/mL). Χορηγείται αρχικά σε δόση 4 mg. Η δόση αυτή δεν είναι κλινικά αποτελεσματική, είναι όμως απαραίτητη για τη σταδιακή έναρξη της θεραπείας. Ακολουθεί ανά 4-6 εβδομάδες αύξηση της δόσης σε 8 mg και τελικά σε 12 mg, που είναι και η ανώτερη δόση.

2.6. Νευροπροστασία και νευροπροφύλαξη

Είναι σαφές ότι τουλάχιστον μερικά από τα φάρμακα που περιγράφονται παρακάτω αλλά ενδεχομένως και οι αναστολείς της χολινεστεράσης, εκτός από την όποια ευνοϊκή τους επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες, παρουσιάζουν με τον ένα ή με τον άλλο τρόπο νευροπροστατευτική δράση. Πιο κάτω περιγράφονται φάρμακα που πιστεύεται ότι η κύρια δράση του είναι η νευροπροστασία, αν και πάλι μερικά από αυτά, όπως το ginkgo biloba και ίσως η σελεγγιλίνη, πιθανώς ενισχύουν και τις γνωστικές λειτουργίες.

Αντιοξειδωτικά-νευροπροστατευτικά φάρμακα

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις ότι η οξειδωτική καταπόνηση αποτελεί τον τελικό μηχανισμό νευρωνικής εκφύλισης στη ΝΑ [36] και, επομένως, οι αντιοξειδωτικές ουσίες ενδεχομένως παίζουν σημαντικό ρόλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση [37]. Τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής πιστεύεται ότι δρουν κυρίως μέσω εξουδετέρωσης των ελεύθερων ριζών ή μείωσης της παραγωγής του και περιλαμβάνουν τις εξής ουσίες:

Βιταμίνη Ε

Είναι λιποδιαλυτή βιταμίνη και αποτελεί την κύρια αντιοξειδωτική ουσία των κυτταρικών μεμβρανών, τις οποίες προστατεύει από την υπεροξείδωση των λιπιδίων (Yoshikaza, 1993). Η χορήγηση 2000 IU/d φαίνεται ότι καθυστερεί τη βαριά επιδείνωση/τελικό στάδιο της ΝΑ (αδυναμία αυτοεξυπηρέτησης, ιδρυματοποίηση, θάνατος) κατά 7,4 μήνες, χωρίς όμως βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες [38]. Στη Ελλάδα, η βιταμίνη Ε κυκλοφορεί σε

κάψουλες των 100 mg, δηλαδή ποσότητα μικρή σε σχέση με τη δόση επιβεβαιωμένης αποτελεσματικότητας, ή σε σκευάσματα από εταιρείες που παράγουν είδη «φυσικής διατροφής» (1000IUqd).

Σελιγιλίνη (Procythol/Sanofi)

Είναι μη αναστρέψιμος αναστολέας της MAO-B που ενισχύει την κατεχολαμινεργική νευρομεταβίβαση και, επιπλέον, πιστεύεται ότι ασκεί νευροπροστατευτική δράση μέσω πολύπλοκων αντιοξειδωτικών και αντιαποπρωτικών μηχανισμών [39]. Χορηγείται αρχικά σε δόση 5 mg το πρωί και μετά από μια εβδομάδα 5 mg πρωί-μεσημέρι ή 10mg εφάπαξ το πρωί.

Ginkgo biloba 9Tebokan/Schwabe)

Κυκλοφορεί σε δισκία των 40 mg και χορηγείται σε ημερήσια δόση 120-140mg. Είναι φυτικό εκχύλισμα, που περιέχει φλαβονοειδή και τερπενοειδή με αντιοξειδωτική δράση [40]. Παράλληλα, φαίνεται ότι ασκεί ευνοϊκή επίδραση σε πολλά νευρομεταβιβαστικά συστήματα, συμπεριλαμβανομένου και του χολινεργικού [41]. Σε αρκετές τυφλές, ελεγχόμενες με placebo μελέτες διάρκειας μέχρι και 52 εβδομάδων [42] αναφέρεται στατιστικώς σημαντική βελτίωση των γνωστικών λειτουργιών, αλλά και της δυνατότητας για επιτέλεση των καθημερινών δραστηριοτήτων και μερικών ψυχοσυμπεριφορικών παραμέτρων, κάτι που από κλινικής πλευράς μεταφράζεται σε σταθεροποίηση της κατάστασης ή, σε μερικούς ασθενείς, σε βελτίωση αυτής για ένα διάστημα 6-12 μηνών, ήδη από τη δόση των 120mg[41]. Το φάρμακο είναι καλά ανεκτό, αν και μερικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν ξηροστομία, επιγαστραλγία, ναυτία, ίλιγγο, κόπωση, ταχυκαρδία, ερυθρότητα δέρματος ή δερματική αλλεργική αντίδραση.

Μεμαντίνη (Ebixa/Lundbeck)

Διατίθεται σε δισκία των 10 mg. Η θεραπεία αρχίζει με 5 mg μια φορά την ημέρα για την πρώτη εβδομάδα και μετά με 5 mg για άλλη μια εβδομάδα. Στη συνέχεια, με εβδομαδιαίες αυξήσεις κατά 5 mg, φθάνουμε στη μέγιστη δόση των 10 mg [27]. Είναι μη ανταγωνιστικό NMDA αναστολέας, που δεν εγκαταλείπει το δίαυλο του MMDA υποδοχέα εύκολα, ιδιαίτερα μετά από παρατεταμένα ερεθίσματα που προκαλούν τοξικότητα από υπερδιέγερση, αλλά παρόλα αυτά, δεν προκαλεί πλήρη αναστολή, αφήνοντας ελεύθερους μέχρι και 20% των

διαύλων [40]. Κατά αυτόν τον τρόπο, προστατεύει από την τοξικότητα, από υπερδιέγερση των NMDA υποδοχέων, αλλά ταυτόχρονα επιτρέπει τη φυσιολογική λειτουργία αυτών και δεν εμποδίζει, αλλά αντίθετα προάγει την LTP. Σε αρκετές κλινικές μελέτες, η μεμαντίνη σε δόση 10-20 mg επέφερε βελτίωση στις γνωστικές λειτουργίες και στη συνολική κατάσταση των ασθενών, αλλά και στην ικανότητα για επιτέλεση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής, σε ελαφρές έως μέτριας βαρύτητας άνοια [43], ή ακόμα και σε προχωρημένη ΝΑ [44].

Γενικά, φαίνεται να είναι καλά ανεκτό φάρμακο, αλλά μερικές φορές μπορεί να εμφανιστούν δόσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ζάλη, ναυτία, αίσθημα πίεσης στο κεφάλι και ανησυχία, ενώ είναι δυνατό να μειώσει τον ουδό εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς με προδιάθεση [43]. Χρειάζεται προσοχή σε συγχορήγηση νευροληπτικών, βαρβιτουρικών, L-dopa, ντοπαμινεργικών αγωνιστών και αμανταδίνης.

Μελατονίνη

Υπάρχουν πειραματικές ενδείξεις ότι προστατεύουν τους νευρώνες από την οξειδωτική καταπόνηση που προκαλείται από την εναπόθεση της αμυλοειδούς Ab [45], αλλά δεν κυκλοφορεί στην ελληνική αγορά.

Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη

Υπάρχουν αρκετές ενδείξεις από επιδημιολογικές μελέτες ότι μη ανοϊκά άτομα που λαμβάνουν μη στεροϊδή αντιφλεγμονώδη για άλλους λόγους (π.χ. ρευματοειδή αρθρίτιδα) παρουσιάζουν μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση ΝΑ [40]. Σε ασθενείς με εγκατεστημένη ΝΑ, είναι ενδεχόμενο η ινδομεθακίνη να επιβραδύνει της εξέλιξη της νόσου [46]. Πρόσφατα πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι μερικά από τα φάρμακα αυτά αναστέλλουν την παραγωγή του αμυλοειδούς AB42, ενδεχομένως αλληλεπιδρώντας με τη γ-σεκρετάση, και ότι η ευνοϊκή τους δράση είναι –εν μέρει τουλάχιστον- ανεξάρτητη από την αναστολή της κυκλοξυγενάσης [47].

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη δεν στερούνται ανεπιθύμητων ενεργειών, ιδίως στους ηλικιωμένους, με συχνότερες αυτές από το γαστρεντερικό. Η ακριβής θέση τους στη θεραπευτική της ΝΑ και η σχέση αποτελεσματικότητα-ασφάλειας δεν έχει ξεκαθαριστεί και αποτελούν αντικείμενο μελέτης [48]. Έτσι, προς το παρόν, δεν μπορεί να συστηθεί η

γενικευμένη χρήση των ουσιών αυτών στη ΝΑ, παρά μόνο εφόσον υπάρχει κάποια από τις κλασικές ενδείξεις (αρθρίτιδα κλπ.). Η ενίοτε παρατηρούμενη πρακτική συνταγογράφηση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών ως «αντίδοτο» για τα μυϊκά συσφικτικά άλγη, που μπορεί να προκαλέσουν μερικά αντιχολινεστερασικά φάρμακα, είναι άγνωστης αξίας.

Οιστρογόνα

Τα οιστρογόνα έχουν θεωρηθεί ως προστατευτικά για τη ΝΑ, καθώς σε αρκετές επιδημιολογικές μελέτες μη ανοϊκές μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που λαμβάνουν τέτοια σκευάσματα, παρουσιάζουν μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση ΝΑ. Στην εγκατεστημένη ΝΑ, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ευνοϊκή επίδραση των οιστρογόνων [49], αλλά σε μια πιο πρόσφατη μελέτη δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντικό όφελος [50]. Έτσι, η ακριβής θέση τους στη θεραπευτική της νόσου δεν είναι ξεκαθαρισμένη και αποτελεί αντικείμενο εξελισσόμενων μελετών. Μέχρι την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων, η υποκατάσταση με οιστρογόνα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο επί γυναικολογικών ενδείξεων.

Αντιμετώπιση παραγόντων κινδύνου και/ή συννοσηρότητας

Στη νευροπροστατευτική-νευροπροφυλακτική αγωγή, υπό την ευρύτερη έννοια, μπορεί να υπαχθεί και η αντιμετώπιση κάποιων καταστάσεων, που τελευταία έχουν ενοχοποιηθεί ως παράγοντες κινδύνου για την ΝΑ ή που, όταν συνυπάρχουν, την επιδεινώνουν.

Πρόσφατα, προτάθηκε ότι η υπερχοληστερολαιμία [51] και ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II [52], αποτελούν, ενδεχομένως, παράγοντες κινδύνου όχι μόνο για την αγγειακή άνοια αλλά και για την ΝΑ. Η αυξημένη χοληστερόλη, μέσω διαφόρων μεταβολικών μηχανισμών, πιθανά οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή ή/και εναπόθεση αμυλοειδούς, ενώ η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη φαίνεται ότι οδηγεί σε υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης τ . Επομένως, η σημασία της διαιτητικής και, όπου είναι αναγκαίο, της φαρμακευτικής αντιμετώπισης των παραπάνω καταστάσεων, δεν πρέπει να παραγνωρίζεται. Σε μια μελέτη, η αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας με στατίνες συνοδεύτηκε από μείωση του κινδύνου για ΝΑ [53]. Επίσης, οι διαταραχές των θυροειδικών ορμονών και οι μειωμένες τιμές βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος, αν και από μόνες τους ενδέχεται να προκαλέσουν διαταραχές των γνωστικών λειτουργιών, μπορεί επίσης να συνυπάρχουν σε μερικούς ασθενείς με ΝΑ,

επιβαρύνοντας την κατάσταση. Για αυτό, η ύπαρξη των παραγόντων αυτών θα πρέπει να ελέγχεται σε όλους τους ασθενείς και να αντιμετωπίζεται κατά το γενικό κανόνα.

Η υπερομοκυστεϊναιμία είναι άλλη μια κατάσταση που συχνά παρατηρείται στη ΝΑ [18] και μερικοί συγγραφείς πιστεύουν ότι αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Υψηλές τιμές ομοκυστεϊνης παρατηρούνται όταν συνυπάρχει έλλειψη B12 ή φυλλικού οξέος, μπορεί όμως να εμφανίζονται και σε αμιγή ΝΑ ή σε ασθενείς με οριακές τιμές των παραπάνω βιταμινών.

2.7. Μελλοντικές προοπτικές

Στόχος της έρευνας που γίνεται για τη νόσο είναι –μέσα από τη εύρεση φαρμάκων που θα προλαμβάνουν, θα αναστέλλουν ή θα τροποποιούν τις παθολογικές διεργασίες που οδηγούν τελικά στις αλλοιώσεις που παρατηρούνται στον εγκέφαλο των ασθενών με τη νόσο και είναι υπεύθυνες για τα συμπτώματα- να τροποποιηθεί η νόσος. Ένας άλλος δρόμος είναι να ενισχυθούν οι παράγοντες που προστατεύουν τα νευρικά κύτταρα του εγκεφάλου από την εκφύλιση που παρατηρείται στη νόσο. Μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν οριστικά αποτελέσματα για καμιά καινούρια φαρμακευτική ουσία, ενώ αρκετές φορές τα αποτελέσματα είναι απογοητευτικά, είτε λόγω ανεπαρκούς αποτελεσματικότητας, είτε επειδή παρουσίασαν πολλές ανεπιθύμητες ενέργειες. Πάντως σήμερα υπάρχουν 2-3 ελπιδοφόρες νέες φαρμακευτικές ουσίες που δοκιμάζονται πειραματικά και στη χώρα μας στα ειδικά κέντρα άνοιας, και τα αποτελέσματα θα ανακοινωθούν μελλοντικά [3,4].

2.7.1. Έρευνες για εμβόλιο

Στο πλαίσιο των ερευνών για την αντιμετώπιση της νόσου έχει αναπτυχθεί ένα εμβόλιο που στοχεύει στη δημιουργία αντισωμάτων κατά της αμυλοειδούς πρωτεΐνης, η οποία είναι μια παθολογική πρωτεΐνη που παράγεται στον εγκέφαλο των ασθενών με τη νόσο. Όταν πειραματόζωα εμβολιάστηκαν με την πρωτεΐνη αυτή, ο αριθμός των πλακών του αμυλοειδούς μειώθηκε σημαντικά. Έτσι έγινε αρχικά η υπόθεση ότι ο εμβολιασμός με αυτήν τη πρωτεΐνη στους ανθρώπους πιθανώς να είχε θεραπευτικά αποτελέσματα της νόσου. Ωστόσο, μεγάλος

αριθμός από τους συμμετέχοντες στα πειράματα ανέπτυξαν εγκεφαλίτιδα. Τα πειράματα άρχισαν εκ νέου, με τροποποιημένο πλέον αμυλοειδές, και τα μελλοντικά αποτελέσματα αναμένονται με ενδιαφέρον [5].

2.7.2. Ελπιδοφόρο αυτοκόλλητο

Εκτός από την έρευνα για τα νέα φάρμακα, γίνεται έρευνα και για τα υπάρχοντα, ώστε να βελτιωθούν τα χαρακτηριστικά τους, με στόχο να είναι πιο εύκολη η χρήση τους, να γίνουν πιο αποτελεσματικά και να έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι αναμένεται να κυκλοφορήσει μια νέα μορφή της ριβαστιγμίνης. Πρόκειται για ένα αυτοκόλλητο μικρού μέγεθος που περιέχει το φάρμακο, το οποίο επικολλάται στο δέρμα και από εκεί γίνεται σταδιακά η απορρόφηση του φαρμάκου. Έχει βρεθεί ότι η νέα αυτή μορφή είναι πιο βολική για τους ασθενείς αλλά και για τους ανθρώπους που τους φροντίζουν, τουλάχιστον εξίσου σημαντική με τα χάπια και συγκριτικά με αυτά έχει λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες [3].

2.8 Μη φαρμακευτικές θεραπείες της νόσου Alzheimer

Η αντιμετώπιση της νόσου επιβάλλει καταρχήν τη φαρμακευτική θεραπεία, αλλά λόγω της ποικιλομορφίας των συμπτωμάτων σημαντικές ρόλο κατέχουν και συνεπώς απαιτούν και οι μη φαρμακευτικές θεραπείες. Οι βασικές μη φαρμακευτικές θεραπείες που απευθύνονται στον ίδιο τον ασθενή είναι η ατομική ψυχοθεραπεία, η ομαδική ψυχοθεραπεία, η γνωστική θεραπεία, η θεραπεία συμπεριφοράς και οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις.

2.8.1. Ατομική ψυχοθεραπεία

Η ατομική ψυχοθεραπεία μπορεί να οριστεί ως μια σχεδιασμένη εφαρμογή, όπου μέσα από εξειδικευμένες ψυχολογικές τεχνικές μπορούμε να βοηθήσουμε τον ασθενή να μειώσει την ψυχολογική του ανεπάρκεια και να λειτουργήσει πιο αποτελεσματικά, ιδίως στα αρχικά στάδια

της νόσου. Στόχος της θεραπείας είναι να προσαρμόσει τα ερεθίσματα του περιβάλλοντος στη γνωστική ικανότητα του ασθενούς και να τα επεξεργαστεί μέσα στο πλαίσιο των δυνατοτήτων που του παρέχει το περιβάλλον αυτό.

Η συνειδητοποίηση της γνωστικής διαταραχής στα αρχικά στάδια προκαλεί άγχος και κινητοποιεί συγκεκριμένους μηχανισμούς άμυνας. Οι μηχανισμοί άμυνας που παρατηρούνται συνήθως στους ασθενείς με τη νόσο είναι:

- α. μηχανισμοί που στοχεύουν στον έλεγχο και στη διατήρηση της αυτονομίας και που εκδηλώνεται με ψυχαναγκαστική συμπεριφορά και υπερανάπληρωση.
- β. μηχανισμοί που στοχεύουν στον αποκλεισμό της απειλής ή της σημασίας της από το συνειδητό, όπως απώθηση, άρνηση και,
- γ. μηχανισμοί της ενεργητικότητας, όπως παλινδρόμηση και απόσυρση.

Η ψυχοθεραπεία στον ασθενή με τη νόσο Alzheimer θα πρέπει να εστιάσει στα εξής σημεία:

- Πρώιμη αναγνώριση και διόρθωση των ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων που επιδεινώνουν τη γνωστική κατάσταση και την επιδείνωση της γενικής υγείας.
- Προσαρμογή του περιβάλλοντος στον ασθενή και όχι προσαρμογή του ασθενούς στο περιβάλλον.
- Αποκατάσταση των διαταγμένων ικανοτήτων.
- Διατήρηση και χρήση των υπάρχουσών άθικτων λειτουργιών. Η διατήρηση των λειτουργιών αυτών εμποδίζει την παλινδρόμηση και συντηρεί την ενεργητικότητα.
- Μείωση των απαιτήσεων από τον ασθενή και προσαρμογή στις διαταγμένες του ικανότητες.
- Ψυχοθεραπευτική αντιμετώπιση του άγχους, της κατάθλιψης και των συναισθηματικών αντιδράσεων που συνοδεύουν τις διαταραχές αυτές (απάθεια, ντροπή, θυμός, ευερεθιστότητα, επιθετικότητα κ.α.) [25].

Αρχικό στάδιο

Η θεραπεία επιχειρεί να «επανακινητοποιήσει» και να «επανακοινωνικοποιήσει» τον ασθενή. Στις ομάδες αυτές οι ασθενείς ενθαρρύνονται να συζητήσουν διάφορα θέματα της σύγχρονης πραγματικότητας, να αλληλεπιδράσουν μεταξύ τους (π.χ. να συμφωνήσουν ή να διαφωνήσουν) και να εκδηλώσουν συναισθηματικές αντιδράσεις (π.χ. να εκφράσουν τη λύπη τους ή τις δυσκολίες που έχουν, να θυμώσουν με τον εαυτό τους ή με του άλλους που δεν τους καταλαβαίνουν). Συζητιούνται θέματα κοινωνικών αξιών, διαπροσωπικών σχέσεων ή επαγγελματικών ενδιαφερόντων, τα οποία βοηθούν τον ασθενή να ανανεώσει το ενδιαφέρον του για το κοινωνικό περιβάλλον.

Μέτριο στάδιο

Αφορά τους ασθενείς που μπορεί να έχουν διαταραχές προσανατολισμού ή να είναι σε σύγχυση, αλλά παραμένουν ικανοί να εμπλακούν σε κάποια δραστηριότητα. Στόχος της θεραπείας είναι να ενημερωθεί ο ασθενής για το περιβάλλον του. Για παράδειγμα οι ασθενείς συγκεντρώνονται σε ομάδες 5- 10 ατόμων και ο θεραπευτής συζητά θέματα που αφορούν προσανατολισμό σε τόπο και χρόνο, υπενθυμίζει τα ονόματα του ίδιου και των μελών της ομάδας, υποδεικνύει τρόπους ένδυσης κλπ. Η μέθοδος αυτή έχει ως αποτέλεσμα με τη βελτίωση της συμπεριφοράς των ασθενών και σε κάποιο βαθμό, η βελτίωση αυτή φαίνεται να επεκτείνεται σε άλλες μορφές κοινωνικής συμπεριφοράς (τον τρόπο με τον οποίο λειτουργούν μέσα στην ομάδα μπορεί να τον προεκτείνουν μέσα στην οικογένεια ή σε μια κοινωνική εκδήλωση). Οι μακροπρόθεσμοι στόχοι αυτής της τεχνικής είναι η αύξηση της κοινωνικής αλληλεπίδρασης, η βελτίωση της ικανότητας να φροντίζει ο ασθενής τον εαυτό του και η αύξηση του εύρους της προσοχής του [56].

Βαρύ στάδιο

Εφαρμόζεται η αισθητηριακή εξάσκηση, μια τεχνική που έχει στόχο να κινητοποιήσει όλες τις αισθήσεις. Οι ασθενείς καλούνται να δρουν, να ακούσουν, να μυρίσουν, να αγγίξουν, να γευτούν διάφορα καθημερινά αντικείμενα. Οι ασθενείς όσο βελτιώνονται προχωρούν σιγά-σιγά σε επόμενο στάδιο. Στο σημείο αυτό θα πρέπει να γίνει προσεχτική αξιολόγηση του επιπέδου του ασθενούς, έτσι ώστε να επιλεγεί ο κατάλληλος θεραπευτικό χειρισμό.

2.8.2. Ομαδική ψυχοθεραπεία

Η χρησιμότητα της ομαδικής ψυχοθεραπείας σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με ανοϊκές διαταραχές σε ανερχόμενα και μέτρια στάδια της νόσου έχει υποστηριχθεί από ορισμένους ερευνητές [54], παρόλο που αρκετοί θεωρούν ότι δεν μπορεί να ωφελήσει [55]. Στην ομαδική ψυχοθεραπεία χρησιμοποιείται συνήθως μια βαθμιαία προσέγγιση, ακριβώς επειδή υπάρχει σημαντική διαβάθμιση του λειτουργικού επιπέδου των ασθενών. έτσι δημιουργούνται ομάδες που αποτελούνται από μέλη που βρίσκονται στο ίδιο στάδιο της νόσου και αντιμετωπίζονται ανάλογα με το στάδιο.

2.8.3. Γνωστική θεραπεία

Η γνωστική θεραπεία έχει ως στόχο τη βελτίωση και τη διατήρηση των γνωστικών λειτουργιών των ασθενών και κυρίως τη βελτίωση και διατήρηση της μνημονικής λειτουργίας, δίνοντας κυρίως έμφαση στην κωδικοποίηση, στην ανάκληση και στην εκμάθηση νέου υλικού [57]. Η χρήση συγκεκριμένων τεχνικών γνωστικής εξάσκησης έχει πράγματι θετική επίδραση στη μνημονική λειτουργία. Για παράδειγμα, η τοποθέτηση πινακίδων έξω από κάθε δωμάτιο που γράφουν πως ονομάζεται ο χώρος ή μεγάλων ημερολογίων που δείχνουν ημερομηνία, μέρα, μήνα και έτος μπορεί να βοηθήσει τον ασθενή να θυμάται τις πληροφορίες αυτές [24].

2.8.4. Θεραπεία συμπεριφοράς

Η θεραπεία συμπεριφοράς, η οποία σε ένα βαθμό περιλαμβάνεται στις προηγούμενες προσεγγίσεις, έχει ως σκοπό να αλλάξει ή να βελτιώσει μια ποικιλία συμπεριφορών, όπως η ομιλία του ασθενούς, η φροντίδα του εαυτού, οι δραστηριότητες της καθημερινής ζωής [24]. Αρκετές μελέτες αναφέρουν ικανοποιητικά αποτελέσματα στη χρήση μεθόδων σωματικής άσκησης, διατροφής, καθώς και τρόπων ένδυσης των ασθενών με νόσο Alzheimer [58].

2.8.5. Ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις

Πρόκειται για μια σημαντική παράμετρο των μη φαρμακευτικών θεραπειών που περιλαμβάνει:

- **Τροποποίηση του περιβάλλοντος**

Κάποιες αλλαγές στο περιβάλλον όπου ζει ο ασθενής μπορούν να τον βοηθήσουν σημαντικά να προσανατολίζεται στο χώρο. Η εγκατάσταση οικείων και βολικών αντικειμένων, ο τονισμός κάποιων ενδεικτικών σημάτων, ρολογιών ή άλλων αντικειμένων, που έχουν και τον ανάλογο φωτισμό, και η αποφυγή αντικειμένων που μπορεί να λειτουργήσουν ως εμπόδια και να προκαλέσουν ατύχημα είναι κάποιες από τις αλλαγές που διευκολύνουν τις δραστηριότητες τους ασθενούς (πχ. οι πόρτες της κουζίνας και του μπάνιου θα μπορούσαν να είναι ανοιχτές για να διευκολύνεται ο προσανατολισμός του ασθενούς και η πόρτα της εισόδου του σπιτιού να είναι ασφαλισμένη για να αποφευχθεί η φυγή και η περιπλάνηση ή, αν υπάρχουν διαταραχές στο ντύσιμο, ο φροντιστής μπορεί να αφήσει τα ρούχα που θα φορέσει ο ασθενής με τη σειρά που θα φορεθούν κ.α.) [59,24].

- **Εργοθεραπεία**

Η εργοθεραπεία έχει στόχο την αποκατάσταση του ασθενούς στο μέγιστο δυνατό βαθμό ώστε να μπορεί να έχει ανεξάρτητη και παραγωγική ζωή. Η εργοθεραπεία ως μέσο αποκατάστασης περιλαμβάνει:

- χειρωνακτικές δημιουργικές δραστηριότητες (χειροτεχνία, ενασχόληση με την κηπουρική ή τη μαγειρική κ.α.)
- βελτίωση των κινητικών δεξιοτήτων με κινητικές ασκήσεις
- ασκήσεις αυτοδιαχείρισης 9π.χ. πώς να ντυθούν οι ασθενείς, πώς να κουμπωθούν, πώς να φάνε κλπ.)

Η εργοθεραπεία μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση της γνωστικής επίδοσης, στη ψυχοκοινωνική λειτουργικότητα και στη συναισθηματική ισορροπία [60].

- **Μουσικοθεραπεία**

Τελευταίες μελέτες έδειξαν ότι βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών, αφού τους βοηθά να νιώθουν αποδεκτοί. Ερευνητές υπογραμμίζουν ότι η μουσική – και συγκεκριμένα το είδος που προτιμά ο ασθενής – μειώνει την ανησυχία, την επιθετικότητα και τη διαταραχή της διάθεσης κατά την εκτέλεση δραστηριοτήτων, και ιδιαίτερα την ώρα του φαγητού ή του μπάνιου. Η μουσικοθεραπεία και η θεραπεία σε σχέση με την τέχνη είναι αποτελεσματικές σε ασθενείς που ζουν σε ξενώνες, γηροκομεία, ιδρύματα κλπ., γιατί συντελούν στη βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους και των κοινωνικών σχέσεων μεταξύ τους [61].

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗ ΝΟΣΟ ALZHEIMER

3.1. Εισαγωγή

Η νόσος AD είναι μία από τις κύριες αιτίες θανάτου σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας. Η ανεξήγητη απώλεια βάρους και η καχεξία είναι συχνά κλινικά ευρήματα σε ασθενείς με τη νόσο. Έτσι, έχει θεωρηθεί ότι η νόσος AD μπορεί να σχετίζεται με δυσλειτουργία στη ρύθμιση του σωματικού βάρους. Πολλές μελέτες διερευνούν κατά πόσον οι αφύσικα υψηλές ημερήσιες ενεργειακές δαπάνες, η χαμηλή πρόσληψη ενέργειας ή και τα δύο συμβάλλουν στην ανεξήγητη απώλεια βάρους και την πτώση της διατροφικής κατάστασης. Συγκεκριμένα, εξετάζουν την πρόσληψη ενέργειας, τη σύσταση του σώματος, τις ημερήσιες ενεργειακές ανάγκες και τα συστατικά τους. Οι μέθοδοι που βοηθούν στο να κατανοηθεί η αιτιολογία της δαπάνης και στο να αυξήσουμε τις γνώσεις μας όσον αφορά τη σχέση μεταξύ των ενεργειακών δαπανών, τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας καθώς επίσης και τη σύσταση του σώματος σε ασθενείς με τη νόσο AD είναι η εφαρμογή του διπλά σημειωμένου νερού και η έμμεση θερμιδομετρία.

Αν και ο αριθμός των μελετών είναι αρκετά περιορισμένος, τα αποτελέσματα δεν υποστηρίζουν την ιδέα ότι ο υπερμεταβολισμός ενοχοποιείται για την ανεξήγητη απώλεια βάρους στη νόσο, ακόμα και σε καχεκτικούς ασθενείς.

Κλινικές στρατηγικές που αποσκοπούν στην ανάπτυξη του τρόπου ζωής και στις διατροφικές παρεμβάσεις για τη διατήρηση επαρκούς πρόσληψης ενέργειας, στην αποκατάσταση ενεργειακής ισορροπίας και στη διατήρηση μυϊκής μάζας των σκελετικών μυών θα πρέπει να είναι ένας μελλοντικός τομέας έρευνας της νόσου του Alzheimer [66].

3.2. Διατροφική παρέμβαση στα στάδια της νόσου

Η διατροφή παρόλο που παίζει σημαντικό ρόλο στη νόσο AD, δεν έχει βρεθεί μέχρι τώρα κάποιος σαφής τρόπος αντιμετώπισης της νόσου και ενδεδειγμένη διατροφική παρέμβαση.

Για το λόγο αυτό είναι αναγκαία η εξατομικευμένη προσέγγιση του ασθενούς, από το σύνολο της θεραπευτικής ομάδας, λαμβάνοντας πάντα υπόψη το στάδιο της νόσου στο οποίο βρίσκεται ο ασθενής στη δεδομένη στιγμή [71].

Αν διαγνωστεί η νόσος στα πρώτα στάδια, ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δοθεί στο σχεδιασμό ενός μακροπρόθεσμου διατροφικού πλάνου, με σκοπό την πλήρη ενημέρωση του ασθενούς αλλά και αυτών που μεριμνούν για τη φροντίδα του, για τις αλλαγές που πρόκειται να πραγματοποιηθούν με την πάροδο του χρόνου, τις επιπτώσεις τους στη διατροφική κατάσταση του ατόμου και τις ενέργειες που πρέπει να γίνονται ούτως ώστε να εξασφαλίζεται η διατήρηση του ασθενούς στη βέλτιστη διατροφική κατάσταση [67]. Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι ασθενείς με τη νόσο Alzheimer συνήθως έχουν χαμηλό ΣΒ ως αποτέλεσμα της εξέλιξης της νόσου ή της ανεπαρκούς διατροφικής πρόσληψης [68].

A) Πρώιμο στάδιο

Οι αλλαγές στη διάθεση και στην ικανότητα συγκέντρωσης μπορεί να έχουν ως αποτέλεσμα τη δυσκολότερη πραγματοποίηση των καθημερινών δραστηριοτήτων όπως το μαγείρεμα, την έξοδο για ψώνια ακόμη και τη σίτιση.

Όταν ο ασθενής μένει μόνος είναι πολύ πιθανόν να παραλείπει τα γεύματά του και αυτό το γεγονός μπορεί να επιφέρει σημαντικά προβλήματα στη διατροφική του κατάσταση εάν και εφόσον δεν γίνει αντιληπτό από τους οικείους του. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου ο ασθενής επιχειρεί να αποκρύψει την κατάσταση της υγείας του από αυτούς. Το πρόβλημα αυτό μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη σταθερή παροχή τροφής από συγκεκριμένους οργανισμούς σε καθημερινή βάση, την τακτική επίσκεψη των συγγενών τους ασθενούς στις ώρες των γευμάτων και την ενθάρρυνσή του να καταναλώσει την ποσότητα τροφής που του αναλογεί, καθώς και την ένταξη τροφίμων εμπλουτισμένων σε θρεπτικά συστατικά στο καθημερινό διαιτολόγιο του ασθενούς.

B) Ενδιάμεσο στάδιο

Στο στάδιο αυτό, η απώλεια μνήμης και οι αλλαγές στη διάθεση γίνονται πιο εμφανείς, ενώ τα διατροφικά προβλήματα πιο σοβαρά λόγω των προβλημάτων που μπορεί να επιφέρει η εξέλιξη της νόσου στην ικανότητα μάσησης και κατάποσης, στην ικανότητα σίτισης χωρίς

βοήθεια ή χρήσης μαχαιροπήρουνων. Στο στάδιο αυτό οι ενεργειακές ανάγκες του ατόμου μπορεί να είναι αυξημένες λόγω της ανησυχίας ή του βαδίσματος [66].

Ένας τρόπος για να εξασφαλίσουμε την παροχή τροφών καθώς και την ανεξαρτησία των ασθενών είναι ο παραδοσιακός τρόπος, δηλαδή τρόφιμα που μπορούν να καταναλωθούν με το χέρι.

Στο στάδιο αυτό απαιτείται η εμπλοκή και άλλων επαγγελματιών υγείας για την αντιμετώπιση προβλημάτων που μπορεί να επηρεάσουν τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς, όπως: λογοθεραπευτής, εργοθεραπευτής και φυσιοθεραπευτής.

- Λογοθεραπευτής: θα αξιολογήσει την ικανότητα κατάποσης του ατόμου, την κατάλληλη υφή και πυκνότητα για τα τρόφιμα που θα του χορηγηθούν καθώς και την κατάλληλη οδό και τον τρόπο χορήγησής τους.
- Εργοθεραπευτής: θα αξιολογήσει την ικανότητα του ασθενούς να αυτοεξυπηρετηθεί, την ανάγκη του για παροχή βοήθειας και τον κατάλληλο εξοπλισμό σίτισης (ειδικά μαχαιροπήρουνα).
- Φυσιοθεραπευτής: θα αξιολογήσει την κινητικότητα του ατόμου και την ασφάλεια του περιβάλλοντος στο οποίο ζει.

Γ) Προχωρημένο/Τελικό στάδιο

Αυτό το στάδιο είναι το δυσκολότερο, τόσο για τον ίδιο τον ασθενή όσο και για την οικογένειά του ή τα άτομα που έχουν αναλάβει τη φροντίδα του, δεδομένου ότι ο ασθενής εξαρτάται πλέον πλήρως από αυτούς και απαιτεί συνεχή φροντίδα καθ'όλη τη διάρκεια του εικοσιτετραώρου.

Σημαντικό ζήτημα για πολλούς ασθενείς είναι η αδυναμία σίτισής τους με τεχνητή διατροφή – εντερική ή παρεντερική είτε λόγω ζητημάτων ηθικής είτε λόγω της απαίτησης των οικείων ασθενών να μη χρησιμοποιηθεί τεχνητή διατροφή για τη σίτισή του.

Ένα συνηθισμένο πρόβλημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί σε αυτό το στάδιο είναι η άρνηση του ασθενούς για τη λήψη τροφής, το γεγονός ότι δεν μπορεί πλέον να αναγνωρίσει τα τρόφιμα που του παρέχονται, η αφασία και η απραξία [70, 70b].

Σημαντικά στοιχεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη είναι:

- Οι ενεργειακές ανάγκες μπορεί να αυξηθούν λόγω: α) λοιμώξεων του αναπνευστικού που προκαλούνται από κακή κατάσταση, β) ακράτειας κοπράνων και αφυδάτωσης, γ) μολύνσεων του ουροποιητικού, λόγω της αφυδάτωσης και δ) ελκών κατάκλισης.
- Οι βασικές αποφάσεις πρέπει να λαμβάνονται από το σύνολο της θεραπευτικής ομάδας, στην οποία ο διαιτολόγος θα πρέπει να έχει σημαντική συμβολή.
- Ηθικά ζητήματα που αφορούν στη χορήγηση εντερικής διατροφής και ενδοφλέβια χορήγηση υγρών πρέπει να εξεταστούν.

3.3. Ενεργειακός μεταβολισμός

Εισαγωγή

Η τρίτη ηλικία αποτελεί σταθμό έναρξης πολλών φυσιολογικών αλλαγών και αφετηρία δημιουργίας παθολογικών προβλημάτων. Μία κύρια παθοφυσιολογική μεταβολή που συμβαίνει με το γήρας είναι η μείωση του λειτουργικών κυττάρων, που οδηγεί σε επιβράδυνση των μεταβολικών διαδικασιών.

Η σημασία όμως της διατροφής στην καθυστέρηση εμφάνισης ή και υποβάθμισης ιδιαίτερα των παθολογικών καταστάσεων είναι καθοριστική. Στα ηλικιωμένα άτομα και πιο ειδικά στους ασθενείς με νόσο Alzheimer εντοπίζονται προβλήματα με το ενεργειακό ισοζύγιο. Σε αυτή την ομάδα ηλικιωμένων παρατηρείται ελάττωση της πρόσληψης τροφής η οποία σχετίζεται με δυναμικές αλλαγές της σύστασης του σώματος, με αύξηση της τάσης απώλειας της άλιπης σωματικής μάζας (FFM), με απώλεια της λειτουργικότητας και κατά συνέπεια όλα αυτά οδηγούν σε υποθρεψία και ελάττωση του σωματικού βάρους. Από την άλλη πλευρά του νομίσματος, παρατηρείται στους ηλικιωμένους τάση αύξησης της λιπώδους μάζας, με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη παχυσαρκίας, καρδιαγγειακής νόσου και μη-ινσουλινοεξαρτώμενου διαβήτη. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι ο διαβήτης τύπου II (NIDDM) και η παχυσαρκία αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την AD.

Ένα σημαντικό εργαλείο στην πρόληψη των σωματικών αλλοιώσεων που εμφανίζονται με την πάροδο της ηλικίας είναι η εξατομίκευση των συστάσεων για κάθε ασθενή για την ολική ενεργειακή πρόσληψη.

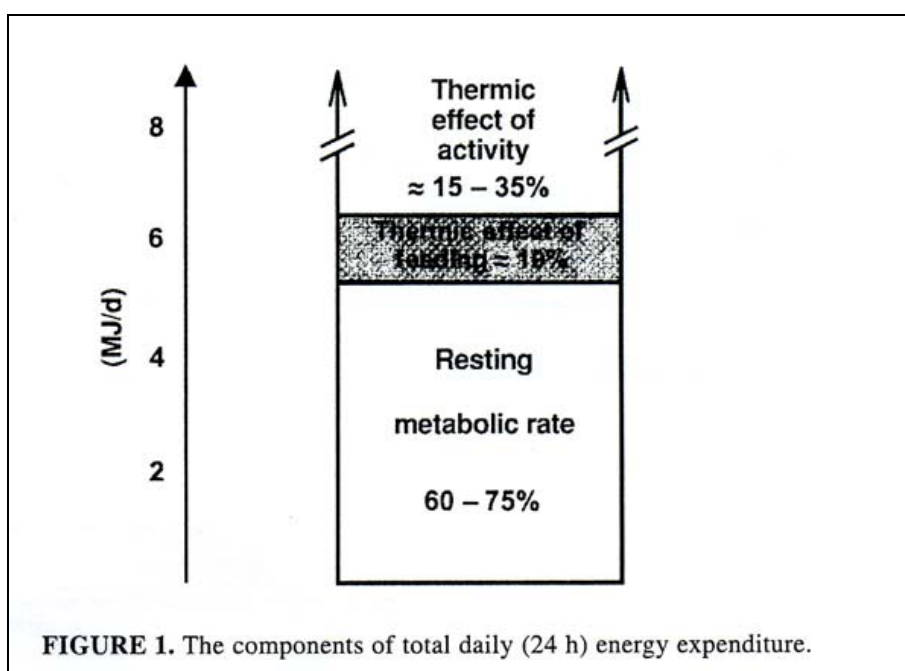
3.3.1. Ενεργειακή πρόσληψη

Ως ενεργειακή πρόσληψη ορίζεται η θερμιδική περιεκτικότητα των τροφών η οποία προέρχεται από τις βασικές πηγές ενέργειας της διατροφής: υδατάνθρακες (4 kcal/γρ), πρωτεΐνη (4 kcal/γρ), λίπος (9 kcal/γρ) και αλκοόλ (7 kcal/γρ).

3.3.2. Ενεργειακή κατανάλωση

Η ενέργεια η οποία προσλαμβάνεται με τη μορφή τροφής είναι απαραίτητη για το σώμα προκειμένου να επιτελέσει μεταβολικό, κυτταρικό και μηχανικό έργο όπως είναι η αναπνοή, ο καρδιακός παλμός και το μυϊκό έργο, γεγονότα που απαιτούν ενέργεια και έχουν ως αποτέλεσμα την παραγωγή θερμότητας. Το σώμα χρειάζεται ενέργεια προκειμένου να επιτελέσει μία ποικιλία λειτουργιών. Το μεγαλύτερο ποσοστό ενέργειας απαιτείται για το βασικό μεταβολισμό (BMR: basal metabolic rate), την ενέργεια δηλαδή που καταναλώνει το σώμα προκειμένου να διατηρήσει τις φυσιολογικές του λειτουργίες. Ο BMR είναι η ελάχιστη ενέργεια που καταναλώνεται από το σώμα προκειμένου να διατηρηθεί η ζωή ενώ το άτομο δεν βρίσκεται σε κατάσταση ύπνου. Ο BMR είναι ελάχιστα πιο αυξημένος από το μεταβολικό ρυθμό κατά τη διάρκεια του ύπνου, καθώς η ενεργειακή κατανάλωση είναι αυξημένη έναντι των οριακών επιπέδων, λόγω του ενεργειακού κόστους της αφύπνισης. Λόγω της δυσκολίας που παρουσιάζει η επίτευξη συνθηκών βασικού μεταβολισμού κατά τη διάρκεια των περισσότερων μετρήσεων, συχνά μετράται ο μεταβολισμός ηρεμίας (RMR: resting metabolic rate) χρησιμοποιώντας τις ίδιες συνθήκες μέτρησης που εφαρμόζονται για τη μέτρηση του BMR. Έτσι οι βασικές διαφορές μεταξύ του BMR και του RMR είναι η ελαφρώς μεγαλύτερη ενέργεια που καταναλώνεται κατά τον RMR (3%) λόγω του ότι το άτομο βρίσκεται σε κατάσταση χαμηλότερης αφύπνισης και σε κατάσταση μη νηστείας.

Έτσι ο βασικός μεταβολισμός ή ο μεταβολισμός ηρεμίας αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος της ενεργειακής κατανάλωσης, καταλαμβάνοντας τα δύο τρίτα της συνολικής ενεργειακής κατανάλωσης [66, 82]. Επιπροσθέτως του RMR, η ενεργειακή κατανάλωση αυξάνει λόγω της ενέργειας που καταναλώνεται σε απάντηση της πρόσληψης τροφής. Η αύξηση αυτή του μεταβολικού ρυθμού μετά την πρόσληψη τροφής συχνά αναφέρεται και ως η θερμική επίδραση ενός γεύματος. Αυτή ανέρχεται στο 10% της θερμιδικής αξίας του προσλαμβανόμενου γεύματος.



Εικόνα 19: Ημερήσια Ενεργειακή Κατανάλωση

Τέλος, μια τρίτη πηγή ενεργειακής κατανάλωσης του σώματος είναι η αύξηση του μεταβολισμού που παρατηρείται κατά τη σημαντική δραστηριότητα η οποία περιλαμβάνει τόσο την άσκηση όσο και όλες τις μορφές σωματικής δραστηριότητας [66, 82].

3.3.3. Παράγοντες που επηρεάζουν την κατανάλωση ενέργειας

- **Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός**

Τα χρόνια νοσήματα μπορούν να επηρεάσουν τον ενεργειακό μεταβολισμό με πολλούς τρόπους. Μπορούν να παράγουν μία αύξηση στο BMR (ειδικά σε καταστάσεις σχετιζόμενες με φλεγμονές) ή μια μείωση στο BMR (μειώνοντας τη μάζα σώματος και ανεξάρτητες επιδράσεις του μεταβολισμού).

- **Θερμιδική επίδραση της πρόσληψης τροφής**

Η θερμιδική επίδραση της διατροφής ορίζεται ως η αύξηση των ενεργειακών δαπανών που συνδέονται με τη λήψη της τροφής. Αυτό αντιπροσωπεύει το 10% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης και περιλαμβάνει το κόστος της ενέργειας της απορρόφησης των τροφίμων, το μεταβολισμό και την αποθήκευση. Το μέγεθος της θερμιδικής επίδρασης της διατροφής εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ενεργειακού περιεχομένου και της σύνθεσης του γεύματος. Μετά τη λήψη του γεύματος, η ενεργειακή δαπάνη αυξάνει για 4-8 ώρες το μέγεθος και τη διάρκειά της ανάλογα με την ποσότητα και το είδος των μικροστοιχείων (δηλαδή υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπη) που καταναλώνονται. Ωστόσο, καμία μελέτη δεν έχει εξετάσει τη θερμική ισχύ της διατροφής των ασθενών με τη νόσο Alzheimer.

- **Ενεργειακή κατανάλωση κατά τη σωματική δραστηριότητα**

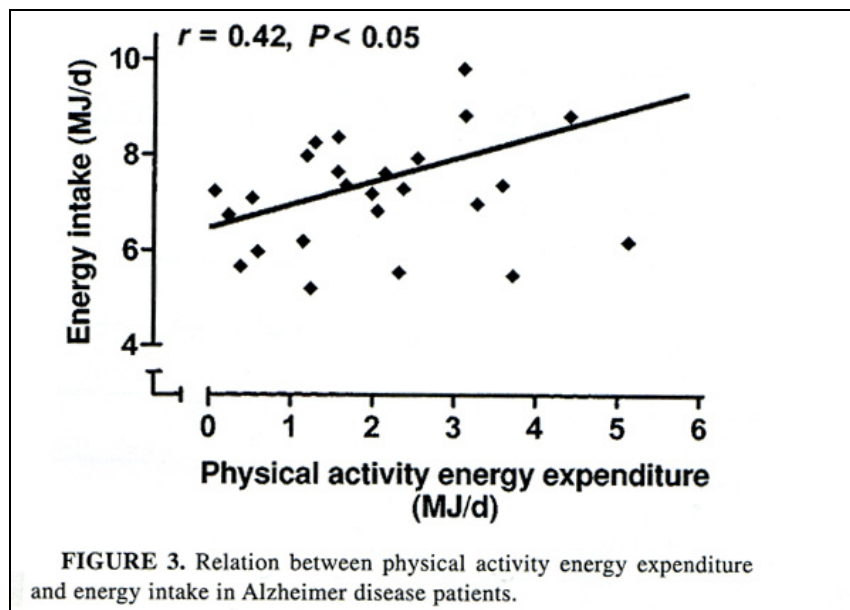
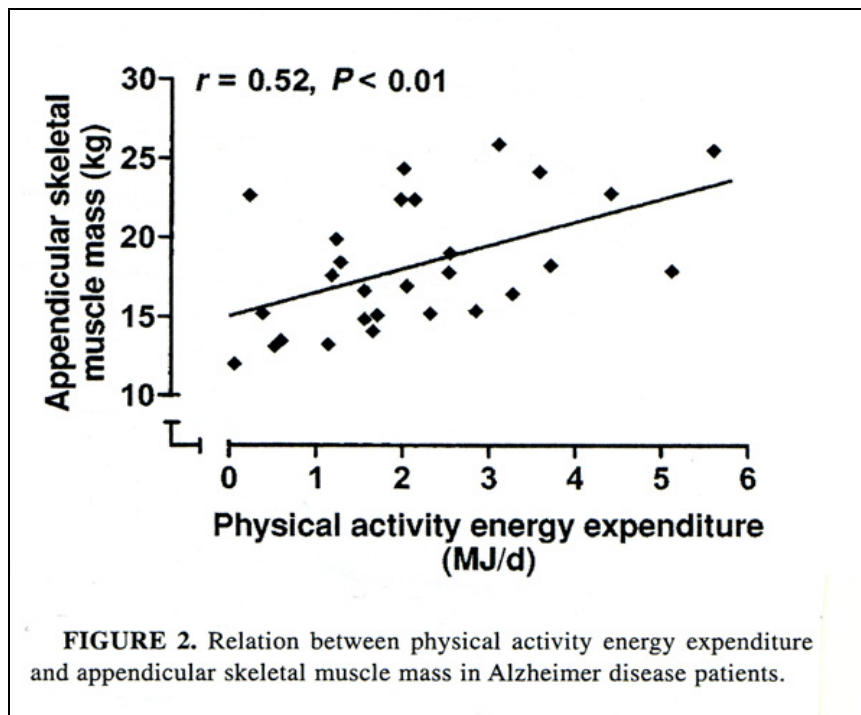
Οι ενεργειακές δαπάνες σωματικής δραστηριότητας αντιπροσωπεύουν την ενεργειακή κατανάλωση πάνω από το RMR και τη θερμική επίδραση της διατροφής και περιλαμβάνουν την ενέργεια που καταναλώνεται μέσω της εθελοντικής άσκησης συν την ενέργεια που οφείλεται σε ακούσια δραστηριότητα όπως το ρίγος. Η σωματική δραστηριότητα αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα που διέπει την καθημερινή κατανάλωση ενέργειας στον άνθρωπο λόγω του ότι είναι εξαιρετικά μεταβλητή και υπόκειται σε εκούσιο έλεγχο. Αυτή η συνιστώσα της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής κατανάλωσης μπορεί να είναι ουσιαστικά αυξημένη σε ασθενείς με AD οι οποίοι επιδεικνύουν ανησυχητική ή περιπλανώμενη συμπεριφορά και επομένως μπορούν να συμβάλλουν στην αφύσικα αυξημένη συνολική ημερήσια ενεργειακή δαπάνη σε αυτά τα άτομα.

Βέβαια, έρχονται άλλες μελέτες οι οποίες προτείνουν ότι η φυσική δραστηριότητα είναι χαμηλότερη σε ασθενείς με AD σε σχέση με υγιείς ηλικιωμένους, όταν μετρήθηκαν με τη μέθοδο του διπλά σημασμένου νερού, και συνεπώς δεν είναι υπεύθυνη για την ανεξήγητη απώλεια βάρους σε ασθενείς με AD [85]. Ως εκ τούτου, επειδή οι ασθενείς με AD έχουν όντως χαμηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ενεργειακών δαπανών σε σχέση με υγιείς ηλικιωμένους, είναι σημαντικό να εξεταστούν παράγοντες που μπορεί να σχετίζονται με χαμηλή σωματική δραστηριότητα των ενεργειακών δαπανών (Βλέπε πίνακα 3).

Daily energy expenditure and its components in Alzheimer disease patients and healthy elderly individuals ¹		
	Alzheimer disease patients (n = 30)	Healthy elderly (n = 103)
Daily energy expenditure (kJ/d)	7952 ± 2163	9257 ± 2146 ²
Resting energy expenditure (kJ/d)	5383 ± 950	5931 ± 1029 ³
Physical activity energy expenditure (kJ/d)	1778 ± 1326	2401 ± 1431 ³
¹ $\bar{x} \pm SD$. Adapted from reference 34.		
^{2,3} Significantly different from Alzheimer disease patients: ² $P < 0.01$, ³ $P < 0.05$.		

Πίνακας 3 [85]

Έχει αναφερθεί ότι η σωματική δραστηριότητα των ενεργειακών δαπανών είναι σημαντικά συσχετιζόμενη με τη μυϊκή μάζα των άκρων του σκελετού και της πρόσληψης ενέργειας σε μία μελέτη με 30 ασθενείς [91].



Η σχέση μεταξύ των ενεργειακών δαπανών της σωματικής δραστηριότητας και της μυϊκής μάζας των άκρων του σκελετού μπορεί να εξηγηθεί, τουλάχιστον εν μέρει, από την υπόθεση ότι η σωματική δραστηριότητα μπορεί να παράσχει τα αναγκαία ερεθίσματα για την πρόληψη της απώλειας της μυϊκής μάζας που συχνά παρατηρείται σε ασθενείς με AD [92]. Έτσι τα υψηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας των ενεργειακών δαπανών, τόσο σε ασθενείς με AD όσο και σε υγιή ηλικιωμένα άτομα, μπορεί να σχετίζονται με μεγαλύτερη μάζα των

σκελετικών μυών. Η συντήρηση της μυϊκής μάζας σε ασθενείς με τη νόσο AD είναι κλινικής σημασίας σημαντική διότι η απώλεια αυτής συμβάλλει με μειωμένη σκελετική δύναμη [93] και η αύξηση συχνότητας πτώσεων είναι επίσης σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην απώλεια λειτουργικής ανεξαρτησίας και τελικά τη θνησιμότητα [94, 75]. Έτσι η σωματική δραστηριότητα μπορεί να αποτελέσει μια απλή παρέμβαση ώστε να σταματήσει την ανεπιθύμητη απώλεια μυϊκής μάζας των άκρων του σκελετού σε ασθενείς με AD.

Διάφορες μελέτες έχουν υπολογίσει το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (PAL: physical activity level) για τους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer. Οι Poehlman et al (1997) υπολόγισαν το PAL το οποίο αντιστοιχεί περίπου στο 1,48 (βλέπε παρακάτω σχήμα).

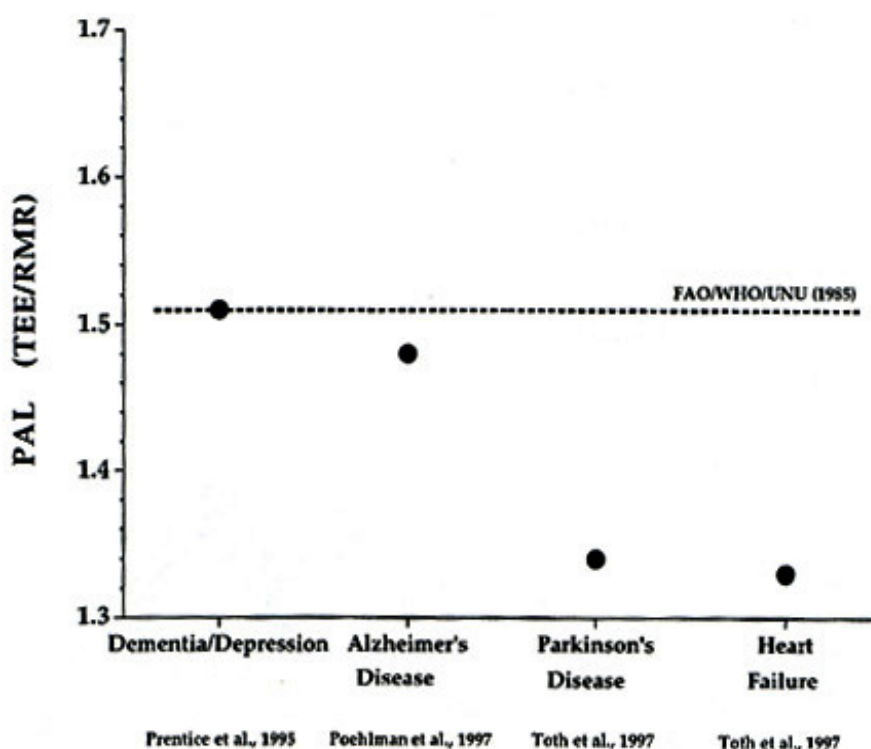


Figure 2 Physical activity level (PAL) ratios for dementia ($n = 14$), Alzheimer's ($n = 30$), Parkinson's ($n = 16$), and heart failure ($n = 26$) patients. TEE = total daily energy expenditure; RMR = resting metabolic rate.

European Journal of Clinical Nutrition

Ομοίως, διάφοροι άλλοι ερευνητές αναφέρθηκαν σε τιμή $PAL \sim 1,51$ για 14 ηλικιωμένες γυναίκες (65-95 χρόνων) με τη νόσο Alzheimer [95]. Τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας εκφρασμένα σε PAL είναι:

TABLE 10: ACTIVITY FACTORS

1.2	for clients confined to bed
1.3	for ambulatory clients
1.5 - 1.75	for most normally active persons
2.0	for extremely active persons

Πίνακας 4 - Πηγή: Nutrition Care of the Older Adult: A handbook for Dietetics Professionals Working Throughout the Continuum of Care. Kathleen C. Niedert, MBA, RD, FADA, Editor.

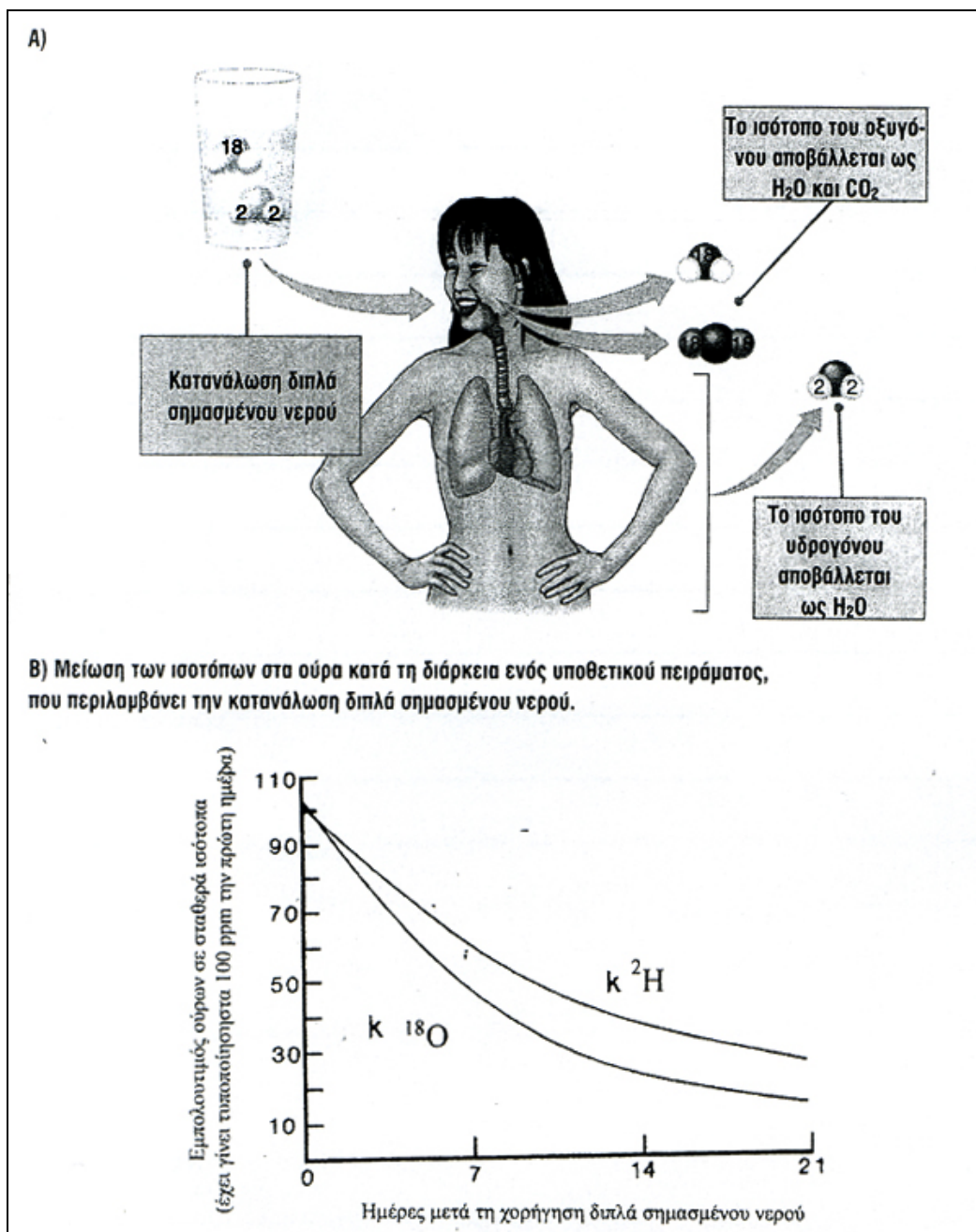
Ένας τελευταίος παράγοντας ο οποίος σχετίζεται με τη σωματική δραστηριότητα ενεργειακών δαπανών είναι η ενεργειακή πρόσληψη. Μία μελέτη παρέμβασης σε ηλικιωμένα άτομα [96] επιβεβαιώνει την υπόθεση ότι η σωματική δραστηριότητα διεγείρει ενεργειακή πρόσληψη. Έτσι, η μελέτη αυτή έδειξε ότι μια μέτρια αύξηση της σωματικής δραστηριότητας (~3,8 MJ/week) προκάλεσε ανάλογη αύξηση στην πρόσληψη ενέργειας σε ηλικιωμένα άτομα. Όλα τα παραπάνω υποδηλώνουν ότι η σωματική δραστηριότητα μπορεί να παρέχει ένα φυσιολογικό πρότυπο που ενθαρρύνει την πρόσληψη ενέργειας και έτσι να αποκαταστήσει το ενεργειακό ισοζύγιο σε ασθενείς με AD. Παρόλα αυτά η υπόθεση αυτή πρέπει να εξεταστεί περαιτέρω.

3.4. Τεχνικές μέτρησης της σύστασης του σώματος

Η χρήση των μεθόδων διπλά σημασμένου νερού και έμμεσης θερμιδομετρίας κάνει να είναι δυνατόν να μετρηθούν με ακρίβεια οι ενεργειακές δαπάνες και τα στοιχεία της σύστασης του σώματος. Αυτά τα εργαλεία μπορούν να δώσουν πειστικές πληροφορίες που απαιτούνται για την εξέταση της ύπαρξης ή της απουσίας μιας διαταραγμένης ρύθμισης ενεργειακού ισοζυγίου των ασθενών με τη νόσο Alzheimer. Για να δούμε μια υπερμεταβολική κατάσταση σε ασθενή με τη νόσο θα ήταν απαραίτητο η συνολική ημερήσια ενεργειακή δαπάνη και οι συνιστώσες της (RMR και φυσική δραστηριότητα) και στη συνέχεια αυτό που καταδεικνύουν ότι οι αξίες των ενεργειακών δαπανών είναι πράγματι υψηλότερες αφού πρώτα ομαλοποιηθούν οι διαφορές σε σύσταση σώματος. Αυτό οφείλεται στο ότι η θερμογένεση είναι μια λειτουργία της μεταβολικά ενεργής μάζας κυττάρων. Επομένως, οι ενεργειακές δαπάνες του ασθενή πρέπει να

αξιολογηθούν σχετικά με τη σύσταση του σώματος και όχι μόνο σχετικά με το συνολικό σωματικό βάρος.

Η τεχνική του διπλά σημασμένου νερού είναι μία αρκετά νέα μέθοδος που έχει χρησιμοποιηθεί για τη μέτρηση συνολικής ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης σε ελεύθερη διαβίωση του ανθρώπου [89].



Η μέθοδος αυτή περιλαμβάνει τη χορήγηση $^2\text{H}_2\text{O}$ και H_2O^{18} από το στόμα και τη συλλογή δειγμάτων αίματος και ούρων για ένα διάστημα 10-20 ημερών μετά την οποία υπολογίζεται ο ρυθμός αποβολής του $^2\text{H}_2$ και του H_2O^{18} . Τα χορηγούμενα ισότοπα δεν εκπέμπουν ραδιενέργεια και μέχρι τώρα δεν έχουν αναφερθεί επιδράσεις τους στην υγεία των εξεταζομένων. [188]

Τελικά, επειδή η ισορροπία μεταξύ και των δύο, δηλαδή συνολική ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη και συνολική ημερήσια ενεργειακή δαπάνη είναι αυτό που ρυθμίζει τη σύσταση του σώματος σε ασθενείς με τη νόσο, η μέθοδος αυτή μπορεί να προσκομίσει αποδείξεις υπέρ ή κατά στην υπόθεση ότι οι ασθενείς με AD είναι υπερμεταβολικοί. Τα κύρια πλεονεκτήματα της μεθόδου αυτής είναι: 1) απαιτεί ελάχιστη συνεργασία από τους εθελοντές 2) μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μεγάλες χρονικές περιόδους σε ελεύθερη διαβίωση των ατόμων (1-3 εβδομάδες) 3) παρέχει μια ολοκληρωμένη μέτρηση και των τριών συνιστωσών της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης (RMR, θερμική επίδραση της διατροφής και ενεργειακές δαπάνες σωματικής δραστηριότητας). Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως σε πολλές μελέτες για τη νόσο Alzheimer.

3.5. Ενεργειακές απαιτήσεις

Παρά το γεγονός ότι υπάρχει σαφής ανάγκη να παρέχουμε στους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer καλά τεκμηριωμένες συστάσεις για τη διαιτητική πρόσληψη, υπήρξαν σημαντικά τεχνικά, φυσιολογικά και εννοιολογικά προβλήματα για να το κάνουμε αυτό. Η καθιέρωση εξατομικευμένων ενεργειακών απαιτήσεων είναι προβληματική για τους παρακάτω λόγους:

- 1) Ο υπολογισμός της ενεργειακής πρόσληψης από ημερολόγια αυτο-καταγραφής ή διαιτητικές συνεντεύξεις, οι οποίες είναι γνωστό ότι είναι ανακριβείς.
- 2) Η χρήση πολλαπλών μέτρων για το Βασικό Μεταβολικό Ρυθμό (BMR ή το RMR) για την πρόβλεψη ενεργειακών δαπανών.
- 3) Η αποτυχία στο να ληφθεί υπόψη η ποικιλομορφία της κατάστασης της νόσου, η σύσταση του σώματος και η φυσική δραστηριότητα στους ηλικιωμένους.

Η μέτρηση των καθημερινών ενεργειακών δαπανών έχει προταθεί ως ένα μέτρο υποκατάστασης των ημερήσιων ενεργειακών δαπανών, όταν τα άτομα είναι γενικά σε ενεργειακή ισορροπία [97, 98].

Οι ενεργειακές ανάγκες ή οι ενεργειακές απαιτήσεις του σώματος προκειμένου να διατηρηθεί το ενεργειακό ισοζύγιο, πρέπει να εξισορροπούν την ολική ημερήσια ενεργειακή κατανάλωση. Η ολική ενεργειακή κατανάλωση είναι το άθροισμα των ξεχωριστών συστατικών της ενεργειακής κατανάλωσης, όπως αναφέρθηκαν και παραπάνω, και αντικατοπτρίζει τις συνολικές ενεργειακές ανάγκες ενός ατόμου προκειμένου να βρίσκεται σε ενεργειακό ισοζύγιο. Η τεχνική του διπλά σημιασμένου νερού (DLW) παρέχει πλέον έναν πραγματικά μη παρεμβατικό, ακριβή τρόπο μέτρησης της ολικής ενεργειακής κατανάλωσης και κατ' επέκταση των ενεργειακών δαπανών του ανθρώπου σε πραγματικές συνθήκες διαβίωσης.

Πριν να έχουμε στη διάθεσή μας την τεχνική του DLW, η εκτίμηση των ενεργειακών δαπανών γινόταν είτε με μετρήσεις είτε πρόβλεψη του RMR, του κυριότερου δηλαδή παράγοντα της ολικής ενεργειακής κατανάλωσης. Παρά ταύτα, ο RMR δεν είναι ακριβής, διότι σχετίζεται κατά κύριο λόγο με την άλιπη μάζα του σώματος (FFM) και επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, τη σύσταση του σώματος καθώς και γενετικούς παράγοντες και απαιτεί την ακριβή γνώση των επιπέδων σωματικής δραστηριότητας.

Η ολική ενεργειακή κατανάλωση συχνά συγκρίνεται τόσο μεταξύ πληθυσμιακών ομάδων όσο και μεταξύ ατόμων χρησιμοποιώντας το λόγο της ενεργειακής δαπάνης προς τον BMR ενός ατόμου. Έτσι, με βάση τον παρακάτω πίνακα (πίνακας 6 στην επόμενη σελίδα) βλέπουμε τα φυσικά χαρακτηριστικά, τις ενεργειακές δαπάνες, τις ενεργειακές προσλήψεις και τη φυσική δραστηριότητα σε ασθενείς με διάφορες ασθένειες και πιο συγκεκριμένα, αυτό που μας ενδιαφέρει, σε ασθενείς με AD [90].

Table 6 Physical characteristics, free-living energy expenditure and energy intake in elderly 'healthy' subjects and patients with different diseases

	No.	(gender)	Age (y)	Weight (kg)	Height (m)	BMI (kg/m ²)	Fat-free mass (kg)	BMR measured (MJ/day)	Energy intake (MJ/day)	TEE ^a (MJ/day)	TEE/BMR	Physical activity EE	
												(MJ/day)	(MJ/kg/day)
'Healthy' subjects													
(Elia <i>et al.</i> , unpublished)	150	(M)	72 ± 8	76 ± 12	1.73 ± 0.07	25.3 ± 3.6	54.5 ± 7.1	6.44 ± 0.89	—	10.79 ± 2.09	1.68 ± 0.28	3.27 ± 1.61	0.044 ± 0.021
	100	(F)	68 ± 6	70 ± 13	1.62 ± 0.07	26.6 ± 5.0	41.5 ± 6.0	5.53 ± 0.08	—	8.85 ± 1.49	1.60 ± 0.25	2.22 ± 1.2	0.033 ± 0.019
Subjects with disease													
Claudication (Gardner & Poehlman, 1998)	22		69 ± 7	89 ± 14	(1.71)	30.2 ± 5.1	61.5	7.12 ± 0.86	—	9.67 ± 1.82	1.36	1.58 ± 0.79	0.018
	(20M/2F)												
Parkinson's disease	16	(M)	62 ± 8	79 ± 15	1.75 ± 0.08	(29.8)	57 ± 6	6.92 ± 1.18	9.49 ± 1.95	9.26 ± 1.92	1.37	1.42 ± 1.53	0.018
Heart failure (Toth <i>et al.</i> , 1997a, 1997b; Poehlman, 1999)	12		73 ± 6	62 ± 14	1.70 ± 0.09	21 ± 5	50 ± 8	5.92 ± 0.88	8.31 ± 2.21	7.82 ± 1.45	1.32	1.13 ± 1.28	0.018
cachectic	(11M/1F)												
non-cachectic	13	(M)	67 ± 5	84 ± 13	1.74 ± 0.06	27 ± 5	59 ± 5	7.10 ± 1.05	7.68 ± 2.12	9.83 ± 2.28	1.38	1.74 ± 1.51	0.021
Alzheimer's disease (Poehlman & Dvorak, 1998; Poehlman <i>et al.</i> , 1997)	30		73 ± 8	63 ± 11	1.64 ± 0.10	23.4	45 ± 9	5.38 ± 0.95	7.52 ± 1.69	7.95 ± 2.16	1.48	1.78 ± 1.32	0.028
(13M/17F)													
	8	(5M/13F)	68 ± 12	69 ± 10	1.65 ± 0.10	25.2 ± 4.4	49 ± 10	6.39 ± 1.04	6.69 ± 1.84	8.73 ± 2.38	1.36 ± 0.22	1.34 ± 1.35	0.019
Lung cancer (Gibney <i>et al.</i> , 1997)	5	(2M/3F)	75 ± 14	62 ± 9	1.60 ± 0.01	24.1 ± 1.0	39 ± 8	5.27 ± 0.57	6.49 ± 1.92	6.92 ± 2.15	1.30 ± 0.30	0.96 ± 1.53	0.015
Swallowing disorder, home ETF (Elia <i>et al.</i> , unpublished)	20												
Chronic obstructive airways disease (Baarends <i>et al.</i> , 1997)	(19M/1F)												
increased REE	10		65	—	—	23.9	46	6.82	8.66	10.85	1.56	2.85	
normal REE	10		69	—	—	24.4	48	5.97	8.88	11.00	1.78	3.69	

^aTotal energy expenditure.

Παρακάτω φαίνεται ο ίδιος πίνακας με τον προηγούμενο με τη διαφορά ότι αναφέρεται αποκλειστικά στις τιμές για τη νόσο Alzheimer και τα MJ έχουν μετατραπεί σε kcal.

Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός	BMR (kcal/day) 1.285 ± 227
Ενεργειακή Πρόσληψη	Energy Intake (kcal/day) 1.797 ± 403
Συνολικές Ενεργειακές Δαπάνες	TEE 1.900 ± 516
Διακύμανση της ολικής ενεργειακής κατανάλωσης (TEE) ως συνάρτηση του βασικού μεταβολισμού (BMR)	TEE/BMR 353
Φυσική Δραστηριότητα Ενεργειακών Δαπανών	Physical Activity EE (kcal/day) 425 ± 315 Physical Activity EE (kcal/kg/day) 6,69

Ένας άλλος πίνακας, ο οποίος έχει επίσης διεξαχθεί από ερευνητές για την συνολική ενεργειακή κατανάλωση, τον μεταβολισμό ηρεμίας και τη φυσική δραστηριότητα στους ασθενείς με AD σε σχέση με τους υγιείς είναι ο παρακάτω:

Variable	Alzheimer's Volunteers (N=30)	Healthy Elderly (N=103)
Daily Energy Expenditure (kcal/day)	1901 ± 517	2203 ± 513
Resting Metabolic Rate (kcal/day)	1287 ± 227	1418 ± 246
Physical Activity Energy Expenditure (kcal/day)	425 ± 317	574 ± 342

Πίνακας 5: Daily Expenditure and its Components in Alzheimer's Patients and Healthy Elderly Persons. Adapted from Poehlman E.T., Toth M.S., Goran M.I., et al, *Neurology* 1997; 997-1002 [85]

Με βάση τους παραπάνω πίνακες ο BMR για τους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer κυμαίνεται μεταξύ 1.285 ± 227 kcal/day ή ο RMR ο οποίος κυμαίνεται μεταξύ 1.207 ± 227 kcal/day. Προσθέτοντας και το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας έχουμε τις Συνολικές Ενεργειακές Δαπάνες που είναι 1.900 ± 516 kcal/day. Ο παράγοντας PAL έχει προαναφερθεί και είναι γνωστός για τους ασθενείς με AD.

Εξυπακούεται ότι οι ενεργειακές απαιτήσεις μπορεί να μεταβάλλονται ανάλογα με το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (PAL), ύψους, βάρους, ηλικίας. Βέβαια, είναι αναγκαίο να γίνουν περαιτέρω έρευνες για τις ενεργειακές απαιτήσεις διότι μέχρι τώρα δεν υπάρχει Μέση Ημερήσια Θερμιδική Πρόσληψη ανά ηλικιακή ομάδα, ανά φύλο, ανά ύψος και βάρος για τους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer.

Συνεπώς, μπορούμε να ανατρέξουμε σε πίνακες για υγιείς ηλικιωμένους, άντρες και γυναίκες. Οι παρακάτω πίνακες είναι βασισμένοι στην εξίσωση Harris-Benedict [99].

TABLE 8: BASAL ENERGY EXPENDITURE (BEE)*: MALES

Weight						Height					Age					
lb	kg	kcal	lb	kg	kcal	ft	in	in	cm	kcal	yr	kcal	yr	kcal	yr	kcal
88.0	40	616	187.0	85	1235	4'	7"	55	139.7	699	18	122	48	324	78	527
90.2	41	630	189.2	86	1249		8	56	142.2	711	19	128	49	331	79	534
92.4	42	644	191.4	87	1263		9	57	144.8	724	20	135	50	331	80	541
94.6	43	658	193.6	88	1276		10	58	147.3	737	21	142	51	345	81	648
96.8	44	671	195.8	89	1290		11	59	149.9	749	22	149	52	352	82	554
99.0	45	685	198.0	90	1304	5'	0"	60	152.4	762	23	155	53	358	83	561
101.2	46	699	200.2	91	1318		1	61	154.9	776	24	162	54	365	84	568
103.4	47	713	202.4	92	1331		2	62	157.5	787	25	169	55	379	85	575
105.6	48	726	204.6	93	1345		3	63	160.0	800	26	176	56	379	86	581
107.8	49	740	206.8	94	1359		4	64	162.6	813	27	183	57	385	87	588
110.0	50	754	209.0	95	1373	5'	5"	65	165.1	825	28	189	58	392	88	595
112.2	51	768	211.2	96	1386		6	66	167.6	838	29	196	59	399	89	602
114.4	52	781	213.4	97	1400		7	67	170.2	851	30	203	60	406	90	608
116.6	53	795	215.6	98	1414		8	68	172.7	864	31	210	61	412	91	615
118.8	54	809	217.8	99	1428		9	69	175.3	876	32	216	62	419	92	622
121.0	55	823	220.0	100	1441	5'	10"	70	177.8	889	33	223	63	426	93	629
123.2	56	836	222.2	101	1455		11	71	180.3	902	34	230	64	433	94	635
125.4	57	850	224.4	102	1469	6'	0"	72	182.9	914	35	237	65	439	95	642
127.6	58	864	226.6	103	1483		1	73	185.4	927	36	243	66	446	96	649
129.8	59	878	228.8	104	1496		2	74	188.0	940	37	250	67	453	97	656
132.0	60	891	231.0	105	1510	6'	3"	75	190.5	953	38	257	68	460		
134.2	61	905	233.2	106	1524		4	76	193.0	965	39	264	69	466		
136.4	62	919	235.4	107	1538		5	77	195.6	978	40	270	70	473		
138.6	63	933	237.6	108	1551		6	78	198.1	991	41	277	71	480		
140.8	64	946	239.8	109	1565		7	79	200.7	1003	42	284	72	487		
143.0	65	960	242.0	110	1579	6'	8"	80	203.2	1016	43	291	73	493		
145.2	66	974	244.2	111	1593		9	81	205.7	1029	44	297	74	500		
147.4	67	988	246.4	112	1606		10	82	208.3	1041	45	304	75	507		
149.6	68	1001	248.6	113	1620		11	83	210.8	1054	46	311	76	514		
151.8	69	1015	250.8	114	1634	7'	0	84	213.4	1067	47	318	77	521		
154.0	70	1029	253.0	115	1648											
156.2	71	1043	255.2	116	1661											
158.4	72	1066	257.4	117	1675											
160.6	73	1070	259.6	118	1689											
162.8	74	1084	261.8	119	1703											
165.0	75	1098	264.0	120	1716											
167.2	76	1111	266.2	121	1730											
169.4	77	1125	268.4	122	1744											
171.6	78	1139	270.6	123	1758											
173.8	79	1153	272.8	124	1771											
176.0	80	1166														
178.2	81	1180														
180.4	82	1194														
182.6	83	1208														
184.8	84	1221														

How to use this table:

Step 1: Obtain weight, height, and age of male subject.

Step 2: BEE = weight kcal + height kcal - age kcal

Example: 70-kg, 178-cm, 45-year-old male

$$\text{BEE} = 1029 + 889 - 304$$

$$\text{BEE} = 1614$$

* Based on the Harris-Benedict equation: $\text{BEE} = 66.47 + (13.75 \times \text{weight in kg}) + (5.0 \times \text{height in cm}) - (6.76 \times \text{age in years})$.

Source: Harris J, Benedict F. A Biometric Study of Basal Metabolism in Man. Washington, DC: Carnegie Institution. 1919:40-44. Publication 279.

Adapted with permission from Guidelines for Nutrition Care, ©1994, reprinted with permission by Nutrition Education Center.

TABLE 9: BASAL ENERGY EXPENDITURE (BEE)*: FEMALES

Weight						Height					Age					
lb	kg	kcal	lb	kg	kcal	ft	in	in	cm	kcal	yr	kcal	yr	kcal	yr	kcal
77.0	35	990	176.0	80	1420	4'	0"	48	121.9	226	18	84	48	225	78	365
79.2	36	999	178.2	81	1429		1	49	124.5	230	19	89	49	229	79	370
81.4	37	1009	180.4	82	1439		2	50	127.0	235	20	94	50	234	80	374
83.6	38	1018	182.6	83	1449		3	51	129.5	240	21	98	51	239	81	379
85.8	39	1028	184.8	84	1458		4	52	132.1	244	22	103	52	243	82	384
88.0	40	1038	187.0	85	1468	4'	5"	53	134.6	249	23	108	53	248	83	388
90.2	41	1047	189.2	86	1477		6	54	137.2	254	24	112	54	253	84	393
92.4	42	1057	191.4	87	1487	4'					25	117	55	257	85	398
94.6	43	1066	193.6	88	1496		7	55	139.7	258	26	122	56	262	86	402
96.8	44	1076	195.8	89	1506		8	56	142.2	263	27	126	57	267	87	407
99.0	45	1085	198.0	90	1516		9	57	144.8	268	28	131	58	271	88	412
101.2	46	1095	200.2	91	1526	4'	10"	58	147.3	273	29	136	59	276	89	417
103.4	47	1104	202.4	92	1535		11	59	149.9	277	30	140	60	281	90	421
105.6	48	1114	204.6	93	1544						31	145	61	285	91	426
107.8	49	1124	206.8	94	1554	5'	0"	60	152.4	282	32	150	62	290	92	431
110.0	50	1133	209.0	95	1563		1	61	154.9	287	33	154	63	295	93	435
112.2	51	1143	211.2	96	1573		2	62	157.5	291	34	159	64	300	94	440
114.4	52	1152	213.4	97	1582	5'	3"	63	160.0	296	35	164	65	304	95	445
116.6	53	1162	215.6	98	1592		4	64	162.6	301	36	168	66	309	96	449
118.8	54	1171	217.8	99	1602		5	65	165.1	305	37	173	67	314	97	454
121.0	55	1181	220.0	100	1611		6	66	167.6	310	38	178	68	318	98	459
123.2	56	1190	222.2	101	1621		7	67	170.2	315	39	183	69	323	99	463
125.4	57	1200	224.4	102	1630	5'	8"	68	172.7	320	40	187	70	328	100	468
127.6	58	1210	226.6	103	1640		9	69	175.3	324	41	192	71	332	101	473
129.8	59	1219	228.8	104	1649		10	70	177.8	329	42	197	72	337	102	477
132.0	60	1229	231.0	105	1659		11	71	180.3	334	43	201	73	342		
134.2	61	1238	233.2	106	1668	6'	0"	72	182.9	338	44	206	74	346		
136.4	62	1248	235.4	107	1678						45	211	75	351		
138.6	63	1257	237.6	108	1688						46	215	76	356		
140.8	64	1267	239.8	109	1697						47	220	77	360		
143.0	65	1277	242.0	110	1707											
145.2	66	1286	244.2	111	1716											
147.4	67	1296	246.4	112	1726											
149.6	68	1305	248.6	113	1735											
151.8	69	1315	250.8	114	1745											
154.0	70	1324	253.0	115	1755											
156.2	71	1334	255.2	116	1764											
158.4	72	1343	257.4	117	1774											
160.6	73	1353	259.6	118	1783											
162.8	74	1363	261.8	119	1793											
165.0	75	1372														
167.2	76	1382														
169.4	77	1391														
171.6	78	1401														
173.8	79	1410														

How to use this table:

Step 1: Obtain weight, height, and age of female subject.

Step 2: BEE = weight kcal + height kcal - age kcal

Example: 55-kg, 163-cm, 45-year-old female

$$\text{BEE} = 1189 + 302 - 211$$

$$\text{BEE} = 1271$$

* Based on the Harris-Benedict equation: $\text{BEE} = 655.19 + (9.56 \times \text{weight in kg}) + (1.85 \times \text{height in cm}) - (4.68 \times \text{age in years})$.

Source: Harris J, Benedict F. *A Biometric Study of Basal Metabolism in Man*. Washington, DC: Carnegie Institution. 1919:40-44. Publication 279.

Adapted with permission from Guidelines for Nutrition Care, ©1994, reprinted with permission by Nutrition Education Center.

Μεγάλη προσοχή πρέπει να δοθεί σε ασθενείς με παράγοντες τραύματος, όπως πνευμονία-αναπνευστικές λοιμώξεις, διότι έχουν υψηλότερες ενεργειακές απαιτήσεις [99].

NUTRITION ASSESSMENT		205
TABLE 11: INJURY FACTORS		
1.00 - 1.05	Postoperative (no complications)	
1.05 - 1.25	Peritonitis	
1.10 - 1.45	Cancer	
1.15 - 1.30	Long bone fracture	
1.20 - 1.60	Wound healing	
1.25 - 1.50	Blunt trauma	
1.30 - 1.55	Severe infection/multiple trauma	
1.50 - 1.70	Multiple trauma with client on ventilator	
1.60 - 1.70	Trauma with steroids	
1.75 - 1.85	Sepsis	
Burns (% total body surface)		
1.00 - 1.50	0% - 20%	
1.50 - 1.85	20% - 40%	
1.85 - 2.05	40% - 100%	
Reprinted from: Consultant Dietitians in Health Care Facilities, Practice Group of The American Dietetic Association. <i>Pocket Resource for Nutrition Assessment</i> . Consultant Dietitians in Health Care Facilities; 1997:30.		

Οι ενεργειακές απαιτήσεις μπορούν να υπολογιστούν και από μία άλλη εξίσωση, την εξίσωση Hamwi (βλέπε box2) [99].

Το βάρος και η σύσταση του σώματος αλλάζει με την πάροδο του χρόνου. Το βάρος τείνει να φτάνει στην κορυφή, στο πικ του, στην έκτη δεκαετία. Στη σύσταση του σώματος έχουν παρατηρηθεί μεταβολές και η αναλογία του σωματικού βάρους δείχνει να αυξάνεται το λίπος, κατά μέσο όρο 30% του συνολικού σωματικού βάρους στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με το 20% σε ενήλικες. Η εξίσωση Hamwi χρησιμοποιείται πιο συχνά για τον υπολογισμό του επιθυμητού σωματικού βάρους για τους ηλικιωμένους.

BOX 2: Ideal Body Weight– Hamwi Formula

Women: 100 lb + 5 lb for each inch of height above 5 ft

Example: height 5'6"

$$100 + (6 \times 5)$$

$$100 + 30 = 130$$

$$\text{IBW} = 130$$

Men: 106 lb + 6 lb for each inch height above 5 ft

Example: 5'10"

$$106 + (10 \times 6)$$

$$106 + 60 = 166$$

$$\text{IBW} = 166$$

10% is added for a large frame and 10% deducted for a small frame.

- Για τις γυναίκες: 45,2 kg για ύψος μέχρι 152cm
0,89 kg για κάθε cm πάνω από τα 152cm
- Για τους άντρες: 48 kg για ύψος μέχρι 152cm
1,06 kg για κάθε cm πάνω από τα 152cm

10% προστίθεται για άτομα με μεγάλο σκελετό ή αφαιρώντας 10% για άτομα με μικρό σκελετό.

3.6. Πρωτεΐνη

Οι πρωτεΐνες αποτελούν τη δομική ύλη των ιστών μας, τη βάση για τα αντισώματα του ανοσοποιητικού συστήματός μας και συνθέτουν τα κατάλληλα και τόσο απαραίτητα ένζυμα για τη διεξαγωγή πολύπλοκων μεταβολικών αντιδράσεων, πέραν του ότι μπορεί να χρησιμοποιηθούν και ως ενέργεια.

Ένα από τα κύρια μεταβολικά χαρακτηριστικά της τρίτης ηλικίας αποτελεί και η μείωση του ρυθμού σύνθεσης και αποικοδόμησης των πρωτεϊνών. Έτσι, με την πάροδο του χρόνου, η άλιπη σωματική μάζα (FFM), η κυρίως μυϊκή μάζα μειώνεται ενώ το σωματικό λίπος αυξάνεται [99]. Οι σκελετικοί μύες είναι υπεύθυνοι σε ένα σημαντικό βαθμό για την απώλεια πρωτεΐνης, ενώ μικρότερα ποσά προέρχονται από άλλα όργανα όπως το ήπαρ και η καρδιά. Η μυϊκή πρωτεΐνη στους ηλικιωμένους απαντά στο 20% σε αντίθεση με τους νεαρούς ενήλικες που υπολογίζεται στο 30%. Να σημειωθεί ότι η μυϊκή μάζα αντιπροσωπεύει το 45% του σωματικού

βάρους στο νεαρό ενήλικα και μόνο το 27% του αντίστοιχου βάρους στο ηλικιωμένο άτομο [100].

Σύμφωνα λοιπόν με αρκετές μελέτες, για να επιτευχθεί ισορροπία στο ισοζύγιο αζώτου σε ηλικιωμένα άτομα απαιτείται διατροφική πρόσληψη 0,8γρ/κίλό σωματικού βάρους [99, 100]. Σύμφωνα όμως με μία άλλη μελέτη των Gersovitz και συνεργατών του, η απαραίτητη ημερήσια πρόσληψη πρωτεϊνών ανέρχεται στο 1 με 1,25 γρ/κίλό σωματικού βάρους [101].

Πάντως, η τρέχουσα επιστημονική παραδοχή προτείνει πρωτεϊνικές προσλήψεις του 1,2γρ/κίλό σωματικού βάρους [102, 103, 104] για τους ασθενείς με νόσο AD. Παρόλα αυτά, η περαιτέρω έρευνα είναι απαραίτητη για να επαναξιολογήσει τις παρούσες πρωτεϊνικές απαιτήσεις μεταξύ ετερογενών ηλικιωμένων πληθυσμών, εξετάζοντας το ρίσκο υψηλότερης πρωτεϊνικής πρόσληψης σχετιζόμενης με τα χρόνια νοσήματα [99] (βλέπε παρακάτω πίνακα).

BOX 3: Protein Needs for Adults²⁶		
Condition	Albumin Level	Protein Requirement
Normal nutrition	3.5 g/dL	0.8 g/kg/day
Mild depletion	2.8 - 3.5 g/dL	1.0 - 1.2 g/kg/day
Moderate depletion	2.1 - 2.7 g/dL	1.2 - 1.5 g/kg/day
Severe depletion	2.1 g/dL	1.5 - 2.0 g/kg/day
COPD 100 g - 125 g protein/day total		
Exceptions:		
Renal failure		
Nondialyzed	0.5 - 0.6 g/kg/day	
Hemo-dialyzed	1.0 - 1.2 g/kg/day	
Peritoneal-dialyzed	1.2 - 1.5 g/kg/day	
Hepatic failure	0.25 - 0.5 g/kg/day	
Pulmonary compromised	1.2 - 1.9 g/kg/day (maintenance)	
	1.6 - 2.5 g/kg/day (repletion)	
Another method to calculate protein needs is as a ratio of grams nitrogen to nonprotein calories (6.25 g protein - 1 g N).		
Patient Conditions	Ratio of Nonprotein kcal: 1 g N	
Adult medical	125 - 150 : 1	
Minor catabolic	125 - 180 : 1	
Severe catabolic	150 - 250 : 1	
Hepatic or renal failure	250 - 400 : 1	

Πρέπει να σημειωθεί ότι τα επίπεδα ορού αλβουμίνης μειώνονται στους ηλικιωμένους ακόμη και σε αυτούς οι οποίοι καταναλώνουν αρκετή ποσότητα πρωτεΐνης στη διατροφή τους. Γίνεται αντιληπτό ότι αυτές οι συστάσεις ισχύουν και για τους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer και κρίνεται αναγκαία περαιτέρω έρευνα για τις πρωτεϊνικές συστάσεις.

3.6.1. Τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες

Αρκετά σημαντική για τα ηλικιωμένα άτομα, υγιείς ή ασθενείς με AD, είναι η ποιότητα της προσλαμβανόμενης πρωτεΐνης με καταλληλότερη πηγή τα τρόφιμα υψηλής βιολογικής αξίας δηλαδή το κοτόπουλο, το χοιρινό, το μοσχάρι, τα όσπρια κλπ. Η υψηλής βιολογικής αξίας πρωτεΐνη παρέχει στον οργανισμό των ηλικιωμένων την απαραίτητη ποσότητα και τον απαραίτητο συνδυασμό των βασικών αμινοξέων.

Πίνακας 8.9. Τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες.		
Τροφή	Μερίδα (γραμ.)	Πρωτεΐνη (γραμ.)
Μοσχάρι	114	24
Τόνος	114	22
Ψάρι	85	17
Γαλοπούλα	85	9
Χοιρινό	114	28
Κοτόπουλο	114	24
Αυγό	1	6
Γιαούρτι	228	11
Τυρί	28	8
Γάλα	228	8
Φιστίκια	28	7
Ζυμαρικά	57	7
Άσπρο ψωμί	57	6
Φασόλια	228	14
Αμύγδαλα (ξηρά)	12	3
Αρακάς	114	20
Φακές	114	9

3.7. Υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες παρέχουν το ίδιο ποσό ενέργειας με τις πρωτεΐνες στην ίδια ποσότητα και αποτελούν το κυριότερο καύσιμο του οργανισμού γενικότερα και φυσικά του εγκεφάλου.

Με την πάροδο της ηλικίας παρουσιάζεται μείωση της ικανότητας ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης. Η γλυκόζη, ένας μονοσακχαρίτης, είναι το αρχικό υπόστρωμα στον εγκέφαλο. Επειδή οι νευρώνες είναι ανίκανοι να συνθέσουν ή να αποθηκεύσουν τη γλυκόζη, είναι πιθανό ότι οι διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης έχουν επιπτώσεις στη γνωστική λειτουργία. Σε περιόδους ανεπάρκειας της γλυκόζης, ο εγκέφαλος είναι ευάλωτος και ο οποίος διαδραματίζει ένα κρίσιμο ρόλο στη συνείδηση και στην ανάκληση νέων πληροφοριών.

Πολλά στοιχεία προτείνουν ότι μία αρχική διαταραχή στη ρύθμιση της γλυκόζης συνοδεύει την άνοια, τύπου Alzheimer και συμβάλλει στην εξασθένηση της μνήμης που είναι σφραγίδα της διαταραχής. Σημειωματικά, έχει προταθεί ότι η γλυκόζη και οι μεταβολές της μπορεί να ενισχύσουν και άλλες γνωστικές λειτουργίες σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer [81], καθώς επίσης μπορεί να αποτελούν την ασφάλεια στη βελτίωση της φυσιολογικής απώλειας της πνευματικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου και το βάνανσο εκφυλισμό της πνευματικής ικανότητας της νόσου Alzheimer.

Οι ενέργειες της γλυκόζης στον εγκέφαλο μπορούν να σχετίζονται με το ρόλο της γλυκόζης ως πρόδρομο για το σχηματισμό της ακετυλοχολίνης και πολλών άλλων νευροδιαβιβαστών [184, 185].

Οι επιστήμονες της διατροφής υποστηρίζουν ότι οι υδατάνθρακες πρέπει να απαρτίζουν τουλάχιστον το 55 με 60% της προσλαμβανόμενης ενέργειας από τη διατροφή και συγκεκριμένα το 45-50% να αποτελείται από σύνθετους υδατάνθρακες και φυσικά σάκχαρα που βρίσκονται σε φρέσκα φρούτα και λαχανικά ενώ κάτω από το 10% από επεξεργασμένα σάκχαρα.

3.8. Λίπος

Με τη λέξη λίπος αναφερόμαστε σε ένα γενικό όρο που περιλαμβάνει τα έλαια, τα λίπη και τις κηρώδεις ουσίες.

Τα διατροφικά λίπη προσλαμβάνονται από εμάς από μία ποικιλία πηγών αλλά κυρίως με τη μορφή των τριγλυκεριδίων. Αυτά είναι τρία μόρια λιπαρών οξέων συνδεδεμένα από ένα μόριο γλυκερίνης (βλέπε σχήμα).



Τα λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται ως ενέργεια από τα κύτταρά μας ή τροποποιούνται σε φωσφολιπίδια για να χρησιμοποιηθούν ως συστατικά κυτταρικών μεμβρανών. Μερικά λιπαρά οξέα χρησιμοποιούνται στα μόρια λιποπρωτεΐνης για να μεταφέρουν χοληστερόλη και λιπίδια προς και από τα κύτταρα. Τα λιπίδια επίσης αποθηκεύονται για μελλοντική χρήση. Τα λιπαρά οξέα είναι μία χορδή μορίων άνθρακα διάφορου μήκους με μία ομάδα καρβοξυλικού οξέος στο ένα άκρο (βλέπε πίνακα πάνω).

Υπάρχουν δύο είδη διατροφικού λίπους:

- 1) Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα
- 2) Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα

Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα δεν έχουν διπλούς δεσμούς και είναι πολύ άκαμπτα και σκληρά. Αυτά ανευρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες σε τροφές όπως το βούτυρο, το λάδι καρύδας, το φοινικέλαιο και το βοδινό λίπος.

Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν διπλούς δεσμούς (μεταξύ δύο μορίων άνθρακα) και ο μονήρης ακόρεστος δεσμός καλείται μονοακόρεστο λιπαρό οξύ (MUFA). Το συχνότερο μονοακόρεστο λιπαρό οξύ είναι το ελαϊκό οξύ. Υψηλές ποσότητες ελαϊκού οξέος ανευρίσκονται στο ελαιόλαδο, το έλαιο Canola, το φυσιτέλαιο, το ηλιέλαιο, το καρδαμέλαιο και το λίπος του κοτόπουλου.

Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) είναι αυτά με δυο ή περισσότερους διπλούς δεσμούς άνθρακα και βρίσκονται κυρίως σε φυτικά έλαια, έλαια ξηρών καρπών (αμύγδαλα φιστίκια) και έλαια ψαριών (βλέπε πίνακα).

ΟΝΟΜΑΤΟΛΟΓΙΑ ΛΙΠΑΡΩΝ ΟΞΕΩΝ

<u>Κοινό όνομα</u>	<u>Συντόμηση</u>
Ελαϊκό	18 : 1 ω9
Λινολεϊκό	18 : 2 ω6

Αριθμός ατόμων άνθρακα

Αριθμός διπλών δεσμών

Εντόπιση διπλού δεσμού

Κορεσμένα Λιπαρά οξέα:

Βουτυρικό οξύ	[4:0]
Καπροϊκό οξύ	[6:0]
Καπρυλικό οξύ	[8:0]
Καπρικό οξύ	[10:0]
Λαυρικό οξύ	[12:0]
Μυριστικό οξύ	[14:0]
Παλμιτικό οξύ	[16:0]
Στεατικό οξύ	[18:0]

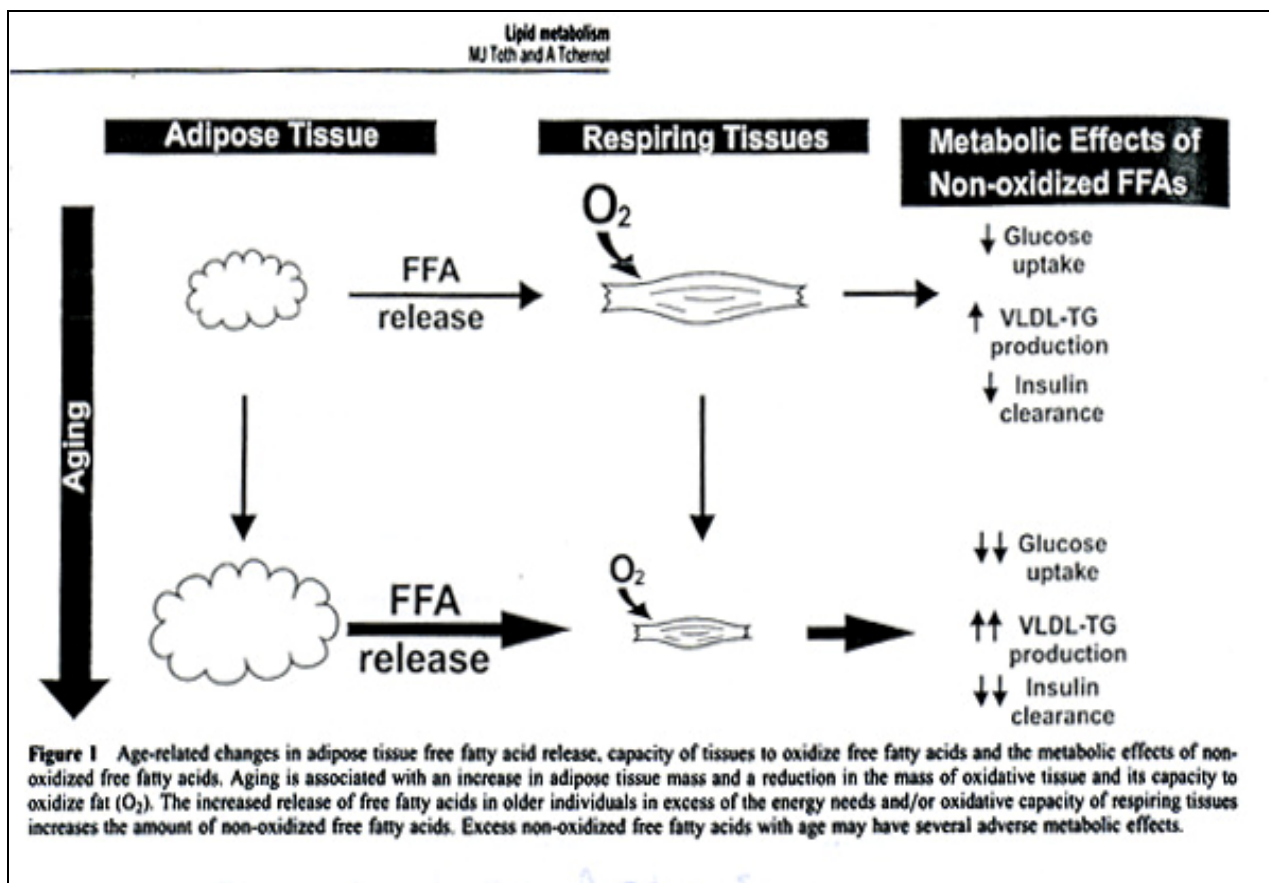
Μονοακόρεστα Λιπαρά οξέα:

Ελαϊκό οξύ	[18:1ω9]
------------	----------

Πολυακόρεστα Λιπαρά Οξέα:

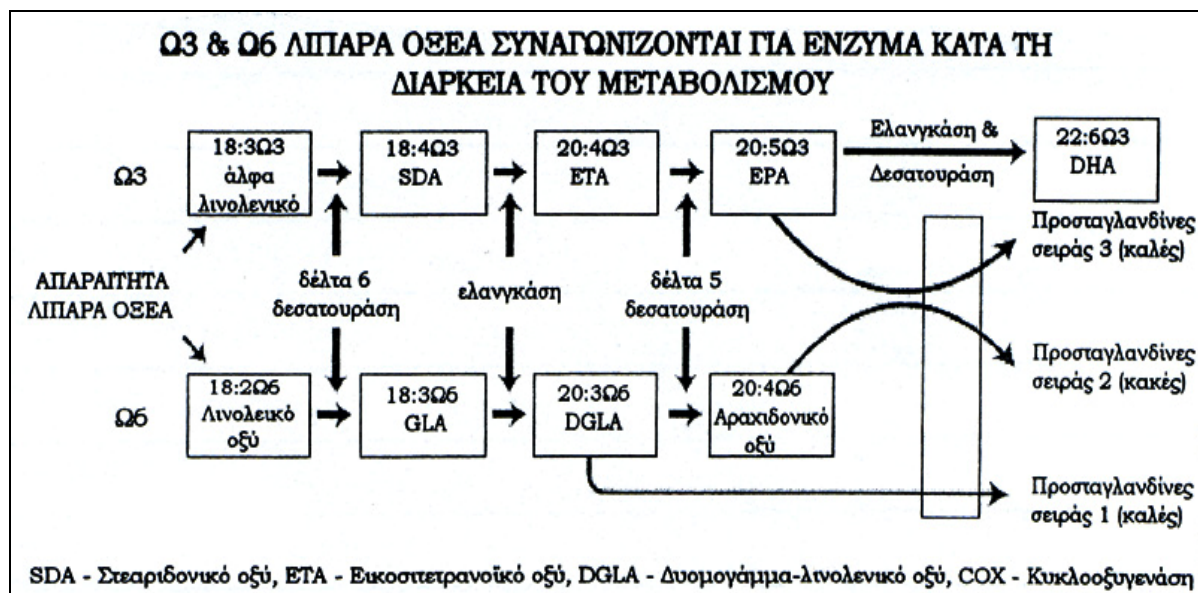
Λινολεϊκό οξύ (LA)	[18:2ω6]
Αλφα-λινολενικό οξύ (LNA)	[18:3ω3]
Γάμμα-λινολενικό οξύ (GLA)	[18:3ω6]
Αραχιδονικό οξύ (AA)	[20:4ω6]
Εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA)	[20:5ω3]
Δοκοσαεξανοϊκό οξύ (DHA)	[22:6ω3]

Ενώ με την πάροδο της ηλικίας παρατηρείται διαταραχή στην απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων, όταν λαμβάνονται υπόψη οι ενεργειακές ανάγκες, τότε η απελευθέρωση ελεύθερων λιπαρών οξέων παρουσιάζεται μεγαλύτερη στους ηλικιωμένους σε σύγκριση με νεαρότερα άτομα. Η μειωμένη οξειδωτική των λιπαρών οξέων φαίνεται να οφείλεται στη μείωση του μεγέθους και της οξειδωτικής ικανότητας του μεταβολικά ενεργού ιστού [100, 187].



Σχήμα: Μεταβολές, που επηρεάζονται από την ηλικία, στην απελευθέρωση λιπαρών οξέων (FFA) από το λιπώδη ιστό (adipose tissue), στην ικανότητα των ιστών να οξειδώνουν ελεύθερα λιπαρά οξέα και στις μεταβολικές επιδράσεις των ελεύθερων λιπαρών οξέων. [187]

Υπάρχουν δύο λιπαρά οξέα που θεωρούνται απαραίτητα. Αυτά είναι το λινολενικό οξύ (LA, 18:2 Ω 6) και το άλφα-λινολενικό οξύ (LNA 18:3 Ω 3). Είναι απαραίτητα επειδή είναι απολύτως αναγκαία για την ανθρώπινη υγεία, αλλά δεν μπορούν να συντεθούν από τους ανθρώπους. Από αυτή την άποψη αυτά τα δύο λιπαρά οξέα μπορούν να θεωρηθούν «βιταμίνες».



3.8.1. Ωμέγα-6 έναντι Ωμέγα-3

Τα τελευταία χρόνια έχει παρουσιαστεί δραματική μεταβολή στη διαίτά μας. Λόγω προπαρασκευασμένων τροφών, η περίοδος διατηρησιμότητας του προϊόντος έγινε υψηλής ποιότητας. Τα ελεύθερα λιπαρά οξέα, από την άλλη, καταστρέφουν την περίοδο διατηρησιμότητας του προϊόντος επειδή έχουν την τάση να αλλοιώνονται όταν εκτίθενται στη θερμότητα, το φως και το οξυγόνο. Για το λόγο αυτό, μεγάλοι έμποροι ελαίων άρχισαν να παράγουν τα κεκαθαρμένα φυτικά έλαια, τα οποία πλέον αντιπροσωπεύουν ένα πολύ μεγάλο ποσοστό της κατανάλωσης. Αυτή η δραματική αλλαγή προς την κατεύθυνση της κατανάλωσης ω-6 ελαίων, μαζί με την τροποποίηση των λιπιδίων μέσω της υδρογονοποίησης και της οξείδωσης, θεωρείται ότι είναι ένας από τους κύριους παράγοντες στην αύξηση των χρόνιων παθήσεων. Ένας μικρός αριθμός μελετών, βάση των δεδομένων τους, υποστηρίζει ότι η υψηλή πρόσληψη λινολενικού οξέος (ω-6) συσχετίστηκε με γνωστική εξασθένηση, μετά από ρύθμιση των μελετών για διάφορους παράγοντες όπως πρόσληψη οινοπνεύματος, ενεργειακή πρόσληψη, κάπνισμα κ.α. [186].

3.8.2. Ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και ψάρια

Ένα κύριο συστατικό της μεμβράνης φωσφολιπιδίων στον εγκέφαλο είναι τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ω-3 poly-unsaturated fatty acids, PUFA), δοκοσοεξονοϊκό οξύ (DHA 22:6).

Τα υψηλά επίπεδα DHA βρέθηκαν στις πιο μεταβολικά ενεργές περιοχές του εγκεφάλου, περιλαμβάνοντας τον εγκεφαλικό φλοιό, τα μιτοχόνδρια και τα συναπτικά κυστίδια [172]. Το DHA είναι επιλεκτικά συσσωρευμένο στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια ανάπτυξης αυτού κατά την εμβρυϊκή ως βρεφική ηλικία. Ωστόσο, αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι είναι πιθανόν να αυξήσουν τα ω-3 λιπαρά οξέα στον εγκέφαλο μέσω της διατροφής και μετά την περίοδο της πρώιμης ανάπτυξης του εγκεφάλου.

Το DHA συντίθεται ενδογενώς μέσω μιας διαδικασίας αποκορεσμού και επιμήκυνσης του πρόδρομου ω-3 λιπαρού οξέος, α-λινολενικού οξέος (18:3) και εικοσιπεντανοϊκού οξέος (EPA 20:5). Σε αντίθεση, τα ψάρια είναι μια άμεση διατροφική πηγή DHA.

Πολυάριθμες είναι οι προοπτικές μελέτες που έχουν ασχοληθεί με την επίδραση της κατανάλωσης ψαριών στη νόσο Alzheimer. Η μελέτη των Martha Clare Morris et al [173] έδειξε ότι η κατανάλωση των ω-3 λιπαρών οξέων και των ψαριών συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου Alzheimer. Συγκεκριμένα, από τα ω-3 λιπαρά οξέα, μόνο το DHA (22:6) ήταν προστατευτικό κατά την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer. Η πρόσληψη α-λινολενικού οξέος ήταν επίσης προστατευτικό αλλά μόνο στα άτομα με το γονότυπο ApoE₄. Αυτές τις προστατευτικές σχέσεις έρχονται να τις υποστηρίξουν και δύο άλλες επιδημιολογικές μελέτες [174, 175].

Μια άλλη μελέτη των Barberget-Gateau επιβεβαίωσε τα παραπάνω αποτελέσματα, δείχνοντας ότι η κατανάλωση ψαριών πάνω από μία φορά εβδομαδιαίως μειώνει τον κίνδυνο για τη νόσο Alzheimer, χωρίς αυτό να αλλάζει μετά από έλεγχο για το γονότυπο ApoE₄ και για τους καρδιαγγειακούς παράγοντες [176]. Βέβαια, σε μια άλλη ανάλυση που έγινε από τους Larrieu et al [177], σε δείγμα 1.416 Γάλλων ηλικίας >65 ετών της προοπτικής μελέτης Personnes Agées QUID (PAQUID) με 7 έτη παρακολούθησης, η προστατευτική σχέση εβδομαδιαίας, τουλάχιστον, κατανάλωσης ψαριών με την επίπτωση της νόσου Alzheimer ήταν οριακά μη σημαντική.

Συμπερασματικά, από τις μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ κατανάλωσης ψαριών και ω-3 λιπαρών οξέων και νόσου Alzheimer, οι περισσότερες διαπίστωσαν προστατευτική σχέση και αυτό παρέχει μια ισχυρή βάση για περαιτέρω μελέτη μέσα από επιδημιολογικές έρευνες και κλινικές δοκιμές.

Συνιστώμενη πρόσληψη σε λίπος και πιο συγκεκριμένα για το λινολενικό οξύ (ω-6) και για το α-λινολενικό οξύ (ω-3) δεν έχει οριστεί ακόμη για τους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer. Παρόλα αυτά τυπικές δυτικού τύπου δίαιτες περιλαμβάνουν το 25-45% της συνολικής ενέργειας ως λίπη.

3.9. Απώλεια βάρους στη νόσο Alzheimer

Η ανεξήγητη απώλεια βάρους είναι ένα συχνό κλινικό φαινόμενο σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer. Το «National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes Task Force» στη νόσο Alzheimer έχει συμπεριλάβει την απώλεια βάρους σαν ένα κλινικό φαινόμενο σε συμφωνία με τη διάγνωση της νόσου [72] και έχει θέσει ότι η νόσος AD μπορεί να χαρακτηριστεί από δυσλειτουργία στην κανονικότητα του σωματικού βάρους [73]. Μία κοινή κλινική παρατήρηση είναι ότι οι περισσότεροι ασθενείς με AD, χάνουν βάρος κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου και πιο συγκεκριμένα στο τελικό στάδιο. Οι White et al παρουσίασαν στην έρευνά τους σχεδόν διπλάσιο αριθμό ατόμων με τη νόσο που παρουσίασαν απώλεια βάρους >5% σε σύγκριση με άτομα ελέγχου [74].

Η απώλεια βάρους οφείλεται στο συναγωνισμό της ενεργειακής πρόσληψης με την ενεργειακή κατανάλωση, το οποίο οδηγεί σε χαμηλό σωματικό βάρος, ατροφία της μυϊκής μάζας και επιτάχυνση της απώλειας λειτουργικής ανεξαρτησίας σε ανθρώπου με τη νόσο Alzheimer.

Αρκετοί ερευνητές εξέτασαν την επάρκεια της διατροφής που προσφέρεται στους ασθενείς και διαπίστωσαν ότι η πρόσληψη ενέργειας είναι επαρκής, ενώ άλλοι ερευνητές διαπίστωσαν ότι οι δίαιτες είναι ανεπαρκείς [75, 76]. Αυτά τα αντιφατικά αποτελέσματα δεν προκαλούν έκπληξη για αρκετούς πιθανούς λόγους.

3.9.1. Μερικές υποθέσεις για εξήγηση της απώλειας βάρους

A) Ατροφία του μέσου φλοιού του εγκεφάλου (Mesial Temporal Cortex – MTC)

Ο MTC, ο οποίος εμπλέκεται στη γνωστική συμπεριφορά και στον έλεγχο διατροφικής συμπεριφοράς προσβάλλεται στα πρώιμα στάδια της νόσου.

Οι Grundman et al [77] έδειξαν στη μελέτη τους μια σημαντική σχέση μεταξύ χαμηλού σωματικού βάρους και ατροφίας του μέσου φλοιού του εγκεφάλου. Η ατροφία του MTC μπορεί να συμβάλλει στην απώλεια βάρους μέσω επιπρόσθετων μηχανισμών, διαφορετικών από τις γνωστικές δυσλειτουργίες (π.χ. μειωμένη όρεξη, αύξηση φυσικής δραστηριότητας, μειωμένες ικανότητες). Επιπροσθέτως, μερικές άλλες διαταραχές που σχετίζονται με την απώλεια βάρους είναι οι αυξημένες συγκεντρώσεις κορτιζόλης [78], μειωμένες συγκεντρώσεις οιστρογόνων [79] με επιδείνωση της ατροφίας του MTC και ως αποτέλεσμα την ίδια την άνοια.

B) Υψηλότερες ενεργειακές απαιτήσεις

Αυτή η χρόνια ασθένεια που, όπως προείπαμε, χαρακτηρίζεται από ανεξήγητη απώλεια βάρους, έχει συσχετιστεί «ανεκδοτικά» με μια υπερμεταβολική κατάσταση. Αυτό προτείνει ότι ενεργειακές απαιτήσεις των ασθενών με AD θα πρέπει να είναι υψηλότερες από τις τωρινές παγκόσμιες συστάσεις. Στην πραγματικότητα όμως, οι καθημερινές ενεργειακές ανάγκες είναι ανεξακρίβωτες λόγω του ότι λίγες έρευνες έχουν εκτιμήσει τις καθημερινές ενεργειακές δαπάνες στους ασθενείς με AD [80, 81, 82, 88]. Προς αναζήτηση για προσδιορισμό των συνολικών ενεργειακών δαπανών απευθυνθήκαμε σε πολλαπλές έρευνες.

Έτσι, πολλοί ερευνητές εξέτασαν το δείκτη RMR (Resting Metabolic Rate) σε ασθενείς με τη νόσο και σε υγιείς ηλικιωμένους [83]. Ο δείκτης RMR είναι το μεγαλύτερο μέρος των ενεργειακών δαπανών (60-75%) και αντιπροσωπεύει την ενέργεια που δαπανήθηκε για τη διατήρηση των φυσιολογικών λειτουργιών του σώματος κατά την ομοιόσταση. Οι διαδικασίες αυτές περιλαμβάνουν το ενεργειακό κόστος ηρεμίας καρδιαγγειακών και πνευμονικών λειτουργιών, την ενέργεια που καταναλώνεται από το Κ.Ν.Σ, την ενέργεια που απαιτείται για τη διατήρηση κυτταρικής ομοιόστασης και άλλες βιοχημικές αντιδράσεις που εμπλέκονται στη διατήρηση των λειτουργιών του σώματος. Ο RMR σχετίζεται κατά κύριο λόγο με την άλιπη

μάζα του σώματος και επίσης επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, τη σύσταση του σώματος καθώς και γενετικούς παράγοντες [82].

Τα αποτελέσματα της έρευνας του Donalson et al έδειξαν ότι ο RMR δεν ήταν σημαντικά διαφορετικός μεταξύ των ασθενών και των υγιών ηλικιωμένων. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο RMR είναι υψηλότερος σε ασθενείς σε σύγκριση με υγιείς ηλικιωμένους όταν η μέτρηση ομαλοποιήθηκε για το σωματικό βάρος αλλά όχι για την ποσότητα της άλιπης μάζας [84]. Ωστόσο, το μικρό σε μέγεθος δείγμα σε αυτές τις προαναφερθείσες μελέτες, απαγορεύει οριστικά συμπεράσματα.

Σε μία άλλη έρευνα του Poehlman et al 1997 [85], τα αποτελέσματα έδειξαν, ανάμεσα σε 30 ηλικιωμένους άντρες και γυναίκες με AD (57-87 χρόνων) και σε περίπου 103 υγιείς ηλικιωμένους, ότι η συνολική ενεργειακή δαπάνη που εκτιμήθηκε με τη μέθοδο διπλά σημασμένου νερού, ήταν 14% χαμηλότερη στους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer (1.901 ± 517 kcal/day) σε σχέση με τους υγιείς ηλικιωμένους (2.231 ± 513 kcal/day). Εξαιτίας του χαμηλότερου RMR (1.287 ± 227 vs 1.418 ± 246 kcal/day) και της φυσικής δραστηριότητας (425 ± 317 vs 574 ± 342 kcal/day). Αυτή η διαφορά στην καθημερινή ενεργειακή δαπάνη στους ασθενείς με AD είναι κατάλληλη για το μέγεθος και τη σύσταση του σώματος. Συνεπώς, τα ευρήματα αυτά δεν υποστηρίζουν τη θεωρία ότι μια «υπερμεταβολική κατάσταση» συμβάλλει στην ανεξήγητη απώλεια βάρους.

Γ) Βιολογικές διαταραχές

Η υπερινσουλιναμία και η αντίσταση στην ινσουλίνη έχουν αναφερθεί σε άρθρα σχετικά με τη νόσο Alzheimer. Παρόλα αυτά αυτές οι μεταβολικές διαταραχές μπορεί να είναι εξαιτίας της πρόσληψης βάρους ή της μη φυσικής δραστηριότητας παρά της νόσου AD αυτής καθ' αυτής.

Επιπροσθέτως, το νευροπεπτίδιο Y (NPY) μπορεί άμεσα να επηρεάσει την ενεργειακή ισορροπία εξαιτίας της ισχυρής επίδρασής του στην πρόσληψη φαγητού, στην ενεργειακή δαπάνη και στα σωματικά κιλά [86]. Μία πτώση σε συγκεντρώσεις NPY και νορεπινεφρίνης έχει αναφερθεί σε ασθενείς με AD και μπορεί να εμπλέκονται στην ανορεξία, η οποία συχνά προκύπτει στο τέλος της ασθένειας [87].

3.10. Ανορεξία στη νόσο Alzheimer

Η νόσος Alzheimer είναι γενικά μία νόσος συσχετιζόμενη με μια προοδευτική αλλαγή στη διατροφική συμπεριφορά. Η ανορεξία προκύπτει στα τελευταία στάδια της νόσου και συμβάλλει στη σχετιζόμενη απώλεια βάρους. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε φυσικές αλλαγές (όπως μειωμένη γεύση και όσφρηση, μειωμένη όρεξη σχετιζόμενη με πτώση των ενδογενών οπιοειδών και αυξημένο κορεσμό σχετιζόμενο με αύξηση της ευαισθησίας της χολοκυστοκινίνης), σε νευροψυχιατρικές διαταραχές σχετιζόμενες με την ασθένεια (π.χ. απώλεια μνήμης, διαταραχές στη διάθεση), σε αλλαγή στην αυτονομία και στις διαιτητικές συνήθειες ή αλλαγές συγκέντρωσης νευροδιαβιβαστών (π.χ. NPY και νορεπινεφρίνη).

Ένας υποσχόμενος θεραπευτικός παράγοντας για να θεραπεύσει την ανορεξία αλλά επίσης να καλυτερεύσει τις ενοχλητικές συμπεριφορές που παρατηρούνται σε ασθενείς με AD είναι το Dronabinol. Το Dronabinol είναι ένα από τα κύρια συστατικά της μαριχουάνας, το οποίο συσχετίζεται με αυξημένη πρόσληψη φαγητού. Επίσης, βελτιώνει την όρεξη και την αίσθηση της ευημερίας και προκαλεί αύξηση του βάρους.

Ο Volicer και οι συνεργάτες του [105] εξέτασαν την επίδραση του Dronabinol σε 12 νοσηλευόμενους ασθενείς με AD (MMSE σκορ: $4 \pm 7,4$) οι οποίοι αρνούνταν να φάνε. Το αποτέλεσμα αυτής της μελέτης έδειξε ότι η θεραπεία με Dronabinol μείωσε τη σοβαρότητα της ενοχλητικής συμπεριφοράς και αύξησε το σωματικό βάρος σε σχέση με την περίοδο που χρησιμοποιούσαν placebo και όχι το Dronabinol. Είναι πιθανό, σύμφωνα με τους ερευνητές, ότι η πρόσληψη βάρους προκλήθηκε εν μέρει από μειωμένη ταραχή των ασθενών, οι οποίοι θα μπορούσαν να είχαν μειώσει τις ενεργειακές τους απαιτήσεις.

Συμπερασματικά, πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει συσχετισμούς μεταξύ AD και απώλειας βάρους. Αυτή η απώλεια βάρους μπορεί να προκύψει μέσω της εξέλιξης της νόσου αλλά μπορεί να είναι πιο κοινή καθώς η αρρώστια γίνεται πιο σοβαρή και η ανορεξία εξελίσσεται. Η αιτιολογία της απώλειας βάρους στην AD εμφανίζει πολυπαραγοντικότητα και κάποιες υποθέσεις οι οποίες όμως δεν έχουν ακόμη αποδειχτεί.

3.11. Παχυσαρκία και νόσος Alzheimer

Εισαγωγή

Δεδομένου ότι η AD δεν έχει καμία προληπτική θεραπεία, υπάρχει επείγουσα ανάγκη να βρούμε ένα μέσο πρόληψης το οποίο να μπορεί να καθυστερήσει την έναρξη ή να αντιστρέψει την πορεία της νόσου. Κλινικά και επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι οι παράγοντες του τρόπου ζωής, ιδιαίτερα η διατροφή, μπορεί να είναι ζωτικής σημασίας για τον έλεγχο της νόσου. Ανθυγιεινές επιλογές στον τρόπο ζωής οδηγούν σε αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας και υπέρτασης – συνιστώσες του μεταβολικού συνδρόμου. Αυτές οι διαταραχές μπορεί επίσης να συνδέονται με τη νόσο. Πρόσφατη έρευνα υποστηρίζει την υπόθεση ότι η πρόσληψη θερμίδων, μεταξύ άλλων, καθώς και μη γενετικοί παράγοντες, μπορούν να αυξήσουν την εμφάνιση της κλινικής άνοιας. Συγκεκριμένα, μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η υψηλή πρόσληψη θερμίδων με τη μορφή του κορεσμένου λίπους προωθούν τη νόσο Alzheimer ενώ ο περιορισμός θερμίδων μέσω μειωμένης πρόσληψης υδατανθράκων περιορίζει τη νόσο.

Εν αναμονή περαιτέρω μελέτης, είναι φρόνιμο να συστήσουμε στις ομάδες κινδύνου για τη νόσο Alzheimer – π.χ. με οικογενειακό ιστορικό ή τα χαρακτηριστικά του μεταβολικού συνδρόμου – να αποφεύγουν τα τρόφιμα και τα ποτά με προσθήκη ζάχαρης, να τρώνε ολόκληρα ανεπεξέργαστα τρόφιμα με φυσικά λίπη, ιδιαίτερα τα ψάρια, τους ξηρούς καρπούς, τις ελιές και το ελαιόλαδο και να ελαχιστοποιήσουν τα τρόφιμα που διαταράσσουν την ανισορροπία της ινσουλίνης και της γλυκόζης στο αίμα [106].

3.11.1. Ο ρόλος της παχυσαρκίας

Η παχυσαρκία έχει λάβει μεγάλο μέρος της προσοχής ως παράγοντας κινδύνου για τη νόσο Alzheimer [107, 108, 109]. Όλο και περισσότερες οι ενδείξεις δείχνουν μια πιθανή σύνδεση μεταξύ της παχυσαρκίας στη μέση ηλικία, όπως μετράται με το Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) και δερματοπτυχόμετρων και τον κίνδυνο της άνοιας αργότερα στη ζωή τους [110].

Σε μία έρευνα που έγινε [106], παχύσαρκοι συμμετέχοντες (με BMI μεγαλύτερο ή ίσο από 30 kg/m²) είχαν 35% μεγαλύτερο κίνδυνο άνοιας σε σχέση με τους συμμετέχοντες

φυσιολογικού βάρους (με BMI από 18,6 έως 24,9 kg/m²). Η μελέτη αυτή κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η παχυσαρκία στη μέση ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο της μελλοντικής άνοιας.

Τέλος, σε μια άλλη έρευνα, ο Balakrishnan και οι συνεργάτες του [111] διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ των επιπέδων Αβ στο πλάσμα, του ΔΜΣ και της λιπώδους μάζας (FM). Έτσι, διαπίστωσαν ότι ορισμένοι μοριακοί δείκτες εμπλέκονται σε φλεγμονώδεις διαδικασίες, καρδιαγγειακές παθήσεις και υπεργλυκαιμικές καταστάσεις στο διαβήτη τύπου II, όπου συμβάλλουν στη σύνδεση μεταξύ του ΔΜΣ / FM και των επιπέδων Αβ στο πλάσμα, που συνδέει την παχυσαρκία περαιτέρω μηχανιστικά με την έναρξη και ενδεχομένως την εξέλιξη της νόσου Alzheimer.

Πιο πρόσφατα, η παχυσαρκία έχει συνδεθεί περισσότερο μηχανιστικά με την παθογένεση της νόσου βασισμένη σε ανώμαλο μεταβολισμό της παχυσαρκίας που σχετίζεται με την πρωτεΐνη λεπτίνη [109]. Η λεπτίνη είναι ένα πεπτίδιο-ορμόνη που εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό, η οποία παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα κεντρικών και περιφερειακών δράσεων. Μεταξύ άλλων, προτάθηκε ότι η συμμετοχή της λεπτίνης σε ασθένειες (όπως η παχυσαρκία) οφείλεται, τουλάχιστον εν μέρει, σε μειωμένη μεταφορά του στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (BBB: blood-brain barrier) [112].

Είναι ενδιαφέρον ότι η λεπτίνη έδειξε να μετριάξει τη β-σεκρετάση επεξεργάζοντας τα APP (amyloid precursor protein: αμυλοειδείς πρόδρομες πρωτεΐνες) σε νευρικά κύτταρα, πιθανόν μέσω των μηχανισμών που αφορούν στη σύνθεση των λιπιδίων, των λιπιδικών στρωμάτων της μεμβράνης. Σε μία μελέτη, οι Fewlass και συνεργάτες [109] ισχυρίζονται ότι η χρόνια χορήγηση λεπτίνης σε διαγονιδιακά ζώα με AD, μείωσε στον εγκέφαλο τα επίπεδα Αβ, γεγονός που υποδηλώνει θεραπευτικές ιδιότητες στη νόσο Alzheimer.

Συμπερασματικά, όλες οι παραπάνω πληροφορίες παρέχουν υποστήριξη στην υπόθεση ότι η φαρμακολογική χορήγηση της λεπτίνης θα μπορούσε να αναπτυχθεί σε μια νέα θεραπευτική στρατηγική για τη νόσο Alzheimer.

3.12. Μεταβολικό σύνδρομο ως παράγοντας κινδύνου

Πολλά επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II (μη ινσουλινο-εξαρτώμενη μορφή, NIDDM) συνδέεται με δυο ως τρεις αυξημένους σχετικούς κινδύνους για τη νόσο Alzheimer, ανεξάρτητα του κινδύνου για γεροντική άνοια [113, 114].

Υψηλή ποσότητα θερμίδων και δίαιτες πλούσιες σε ζάχαρη αποτελούν τεράστια ανησυχία για την υγεία στις δυτικές δίαιτες. Μαζί με την καθιστική ζωή, έχουν συνδεθεί με αυξημένο σχετικό κίνδυνο της νόσου. Αυτές οι ανθυγιεινές επιλογές τρόπου ζωής έχουν οδηγήσει σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης της παχυσαρκίας και μεταβάλλεται ο υποδοχέας της ινσουλίνης (IR) σηματοδοτώντας λόγο υπεργλυκαιμικής κατάστασης. Αυτό το σύμπλεγμα των συμπτωμάτων είναι γενικά γνωστό ως μεταβολικό σύνδρομο [115].

Παρόλο που μέχρι τώρα το μεταβολικό σύνδρομο αναγνωρίστηκε για τον επιβαρυντικό του ρόλο σε πολλές ασθένειες – μεταξύ άλλων και καρδιαγγειακές παθήσεις – τα τελευταία στοιχεία δείχνουν έντονα το μεταβολικό σύνδρομο ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου για τη νόσο Alzheimer.

3.13. Αντιοξειδωτικά

Εισαγωγή

Εκτενής είναι η βιβλιογραφία που εστιάζει στη σχέση της συνολικής πρόσληψης συγκεκριμένων αντιοξειδωτικών ουσιών με την άνοια και τη γνωσιακή έκπτωση. Η συμμετοχή ελεύθερων ριζών οξυγόνου στη νευρωνική βλάβη της νόσου Alzheimer, η συσχέτιση της παραγωγής και της εναπόθεσης β-αμυλοειδούς με αυξημένες αντιοξειδωτικές διαδικασίες, αλλά και η συμμετοχή φλεγμονωδών διαδικασιών στην παθοφυσιολογία της νόσου, έχουν καταστεί αντικείμενο ευρείας συζήτησης σήμερα, χωρίς η επιστημονική κοινότητα να έχει καταλήξει αν αυτά παίζουν αντιπαθογενετικό ρόλο ή δημιουργούν δευτερογενή γεγονότα [116, 117, 118]. Οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και η αυξημένη οξείδωση εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου Alzheimer [119,120].

Οι ελεύθερες ρίζες αναπτύσσονται ενδογενώς στον οργανισμό σε ένα σύνολο μεταβολικών διαδικασιών (π.χ. μεταβολισμός των κατεχολαμικών, κυτταρική αναπνοή) και αυξάνονται με εξωτερικούς παράγοντες. Άλλωστε, η εποχή μας χαρακτηρίζεται από πληθώρα για την υγεία παράγοντες, όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση, το κάπνισμα, το άγχος της καθημερινότητας, η σωματική κόπωση, η κακή διατροφή, τα χημικά πρόσθετα των τροφίμων, η έκθεση στην έντονη ηλιακή ακτινοβολία και η χρήση φαρμάκων.

Τα αντιοξειδωτικά είναι ουσίες που δρουν με τέτοιο τρόπο ώστε να δεσμεύουν και να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες, μετατρέποντάς τις σε μη τοξικές, άρα και ακίνδυνες για τον ανθρώπινο οργανισμό. Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί μέσω των οποίων δρουν τα διατροφικά αντιοξειδωτικά, όπως:

- 1) Εξουδετερώνουν άμεσα τις ελεύθερες ρίζες
- 2) Μειώνουν τις συγκεντρώσεις υπεροξειδίων και επισκευάζουν τις οξειδωμένες μεμβράνες
- 3) Αποσβήνουν το σίδηρο για να μειώσουν την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου
- 4) Μέσω του μεταβολισμού των λιπιδίων, ελεύθερα λιπαρά οξέα μικρής αλυσίδας και εστέρες χοληστερόλης εξουδετερώνουν τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου [121].

Η αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού μπορεί να υπάρξει κατά προσέγγιση με τη μέτρηση των επιπέδων στο πλάσμα (μικροστοιχεία, ένζυμα, άλλα αντιοξειδωτικά) έχοντας κατά νου ότι το διαμέρισμα στο οποίο κυκλοφορούν, αντικατοπτρίζει μόνο τη ροή μεταξύ οργάνων και ιστών. Τα επίπεδα των ιστών των διαφόρων αντιοξειδωτικών παραμένουν περιορισμένα σε ερευνητικά πρωτόκολλα λόγω του ότι απαιτούνται βιοψίες ιστών.

Οι σημαντικότερες ενώσεις που έχουν μελετηθεί για την αντιοξειδωτική τους δράση στο ΚΝΣ και τη σχέση τους με τη νόσο Alzheimer είναι οι τοκοφερόλες (βιταμίνη Ε), το ασκορβικό οξύ (Βιταμίνη C), τα καροτενοειδή (κυριότερος εκπρόσωπος το β-καροτένιο), τα φλαβονοειδή, η βιταμίνη Α, το σελήνιο, ο ψευδάργυρος, τα διάφορα είδη λυκοπενίων που περιέχονται στην ώριμη ντομάτα και άλλες ουσίες που περιέχονται στο κόκκινο σταφύλι, στο σκόρδο, στο χαμομήλι και σε άλλα τρόφιμα [116, 117], καθώς και διάφορα αντιοξειδωτικά ένζυμα τα οποία καταλύουν τη διάσπαση των ROS στο ενδοκυττάριο περιβάλλον. Τέτοια είναι η δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD), η καταλάση, τα ένζυμα της οδού της φωσφορικής πεντόξης, η αναγωγή

της γλουταθειόνης (GR), οι υπεροξειδώσεις της γλουταθειόνης (GPxs), η υπεροξείδωση της θειορεδοξίνης και αναγωγή της θειορεδοξίνης και τέλος το συνένζυμο Q [118b].

3.13.1. Ο ρόλος των Αντιοξειδωτικών

- Προστατεύουν τις κυτταρικές μεμβράνες, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου.
- Δρουν καρδιοπροστατευτικά. Αυξάνουν την ανθεκτικότητα των αγγείων, περιορίζουν τους φλεγμονώδεις παράγοντες, αποτρέπουν την οξείδωση LDL χοληστερόλης και συμβάλλουν στον έλεγχο της αρτηριακής πίεσης και της ομοκυστεΐνης.
- Ασκούν αντικαρκινική δράση.
- Διατηρούν το δέρμα ελαστικό και το προφυλάσσουν από την πρόωξη γήρανση, περιορίζοντας τη διάσπαση του κολλαγόνου.
- Προστατεύουν οστά και αρθρώσεις, περιορίζοντας οιδήματα, φλεγμονές και εκφυλιστικές αλλοιώσεις.
- Βελτιώνουν τη λειτουργική κατάσταση του αμφιβληστροειδούς χιτώνα των ματιών και ενισχύουν την όραση.
- Βελτιώνουν τις πνευματικές ικανότητες και την ψυχική διάθεση, προστατεύοντας τους νευροδιαβιβαστές από την οξείδωση και βελτιώνοντας την εγκεφαλική μικροκυκλοφορία.
- Διαφυλάσσουν τα αποθέματα απαραίτητων θρεπτικών ουσιών στον οργανισμό, αποτρέπουν την καταστροφή τους και σε ορισμένες περιπτώσεις ενισχύουν τη δράση τους.

3.13.2. Πηγές αντιοξειδωτικών

ΠΗΓΕΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ	
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α	Αυγό, βούτυρο, γάλα, και γαλακτοκομικά, προϊόντα, συκώτι, ιχθυέλαια
ΒΙΤΑΜΙΝΗ C	Πεπόνι, ντομάτα, λάχανο, πράσινη πιπεριά, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, σταυρανθή, (μπρόκολο, κουνουπίδι), φρούτα, κυρίως εσπεριδοειδή, (πορτοκάλια, μανταρίνια), φραγκοστάφυλα, φράουλες, ακτινίδια, κεράσια, μούρα
B- ΚΑΡΟΤΕΝΙΟ	Φρούτα κυρίως εσπεριδοειδή, (πορτοκάλια, μανταρίνια) λαχανικά πράσινου, κίτρινου και πορτοκαλί χρώματος, ντομάτες, και επίσης (σε μικρές ποσότητες) βερίκοκα, γλυκοπατάτες, καρπούζι, κολοκύθα
ΒΙΤΑΜΙΝΗ Ε	Φυτικά έλαια, (ηλιέλαιο, αραβοσιτέλαιο, βαμβακέλαιο) και κυρίως ελαιόλαδο, δημητριακά ανεπεξέργαστα, σόγια, αμύγδαλα, καρύδια, φουντούκια, λαχανικά σκούρα πράσινα, λαχανικά φυλλώδη, φύτρα σιταριού, αυγά.
ΣΕΛΗΝΙΟ	Κρέας, συκώτι, θαλασσινά, αβοκάντο, ελιές, ξηροί καρποί, δημητριακά, σπόροι, φρούτα, και λαχανικά που φυτρώνουν στο έδαφος
ΦΛΑΒΟΝΟΕΙΔΗ	Αρακάς, βατόμουρα, εσπεριδοειδή, κόκκινο κρασί, κρεμμύδια, μέλι, μήλα, μπρόκολο, πικρή σοκολάτα, σόγια, σταφύλια, πράσινο τσάι φασολάκια πράσινα, και επίσης στους ανθούς λαχανικών και λουλουδιών και στα φύκια
ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ	Δημητριακά, συκώτι, όσπρια, θαλασσινά, σπόροι σιταριού, μαγιά μύρας, αυγά
ΑΝΘΟΚΥΑΝΙΝΕΣ	Κάρδαμο, κουνουπίδι, κεράσια, κραμβολάχανο, λάχανο κατσαρό, μούρα, μπρόκολο, σπαράγγια, σταφύλια, φράουλες
ΛΥΚΟΠΕΝΙΟ	Ντομάτες (φρέσκες, λιαστές και επεξεργασμένα προϊόντα ντομάτας), γκρέιπφρουτ, καρπούζι και πιπεριές
ΦΑΙΝΟΛΕΣ	Ελαιόλαδο, ελιές, εσπεριδοειδή, κακάο, κρασί, λιναρόσπορος, μπρόκολο, σκόρδο, πικρή σοκολάτα, τσάι πράσινο
ΣΥΝΕΝΖΥΜΟ Q10	Σαρδέλα, σκουμπρί, σόγια

3.13.3. Αντιοξειδωτικά συμπληρώματα

Τα τελευταία 50 χρόνια έχουν χαρακτηριστεί από την κατανόηση των επιπτώσεων της διατροφής και των διατροφικών συνηθειών στην υγεία [135]. Ένα σημαντικό μέρος του πληθυσμού είναι εκτεθειμένο στην ανεπάρκεια βιταμινών για πολλούς λόγους (π.χ. αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες, χαμηλότερη συγκέντρωση μικροθρεπτικών συστατικών στα τρόφιμα λόγω εντατικών γεωργικών τεχνικών κ.α.).

Οι ηλικιωμένοι είναι μία από τις ηλικιακές ομάδες που είναι εκτεθειμένοι σε τέτοια φαινόμενα [136, 137]. Οι προσπάθειες για την καταπολέμηση της ανεπάρκειας των θρεπτικών συστατικών, με επίκεντρο τη συμπληρωματική χορήγηση θρεπτικών συστατικών, είναι αξιοσημείωτες.

Η νόσος Alzheimer είναι μία προοδευτική διαταραχή με γνωστικές απώλειες και απώλειες μνήμης, απώλεια ομιλίας, αλλαγές στην προσωπικότητα και απώλεια συνάψεων. Η ανομοιογένεια των αιτιολογικών παραγόντων της νόσου, καθιστά δύσκολο να καθοριστούν σημαντικοί κλινικοί παράγοντες για την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου. Ωστόσο, ολοένα και περισσότερες ενδείξεις εξέφρασαν πρόσφατα την οξειδωτική βλάβη ως πιθανή αιτία της παθογένειας της νόσου [138]. Επιπλέον, άτομα με τη νόσο Alzheimer έχουν δείξει μία τροποποιημένη ισορροπία μεταξύ οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών επιπέδων [139]. Πρόσφατα, μεγάλο ενδιαφέρον έχει εστιαστεί στον προσδιορισμό των διατροφικών ουσιών που μπορούν να εμποδίσουν, να επιβραδύνουν ή να ανατρέψουν τα πολλαπλά παθοφυσιολογικά στάδια της παθολογίας της νόσου. Μοντέλα με ζώα έχουν αποδείξει ότι η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με αντιοξειδωτικές βιταμίνες μπορούν να αποτρέψουν ή να αντιστρέψουν τις αλλαγές της γήρανσης σε αντιοξειδωτικές άμυνες στο Κ.Ν.Σ. και στη μείωση του αντιοξειδωτικού στρες [140]. Οι Vina et al [141] επιβεβαιώνουν την ιδέα ότι η βιταμίνη Ε μπορεί να θεωρηθεί ως μία αποτελεσματική θεραπεία της νόσου. Ωστόσο, η επίδρασή της σε ασθενείς με τη νόσο παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις στην αντιοξειδωτική λειτουργία της και στην ικανότητά της να βελτιώσει τις γνωστικές λειτουργίες.

Ένας σημαντικός περιορισμός παρουσιάζεται στις περισσότερες μελέτες παρέμβασης που διερευνούν επιπτώσεις των αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων (π.χ. βιταμίνη Ε) στη νόσο Alzheimer, τα οποία έχουν διεξαχθεί σε άτομα που έχουν ήδη διαγνωστεί με αυτή την κλινική κατάσταση. Είναι προφανές ότι είναι δύσκολο να εκτιμηθεί πλήρως η δράση των συγκεκριμένων ουσιών στην πρόληψη της νόσου Alzheimer. Επιπλέον, τα αντιοξειδωτικά συχνά εξετάζονται ως

ξεχωριστοί παράγοντες ενώ γίνεται ολοένα και σαφέστερο ότι οι συνδυασμοί των αντιοξειδωτικών είναι πιο αποτελεσματικοί. Όσον αφορά τις αποδείξεις που σχετίζονται με καρδιαγγειακά νοσήματα, ένα μεγάλο μέρος μελετών σχετικά με το θέμα, έχει δείξει ότι τα άτομα που καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες φρούτων και λαχανικών, καθώς είναι χρήστες συμπληρωμάτων βιταμινών, έχουν χαμηλότερα ποσοστά της νόσου Alzheimer. Ορισμένες αντιοξειδωτικές ιδιότητες (όπως βιταμίνη C και E) έχουν δείξει τα μεγαλύτερα οφέλη [142].

3.13.4. Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)

Το ασκορβικό οξύ είναι ένα ισχυρό υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό χωρίς να συντίθεται αυτό στον εγκέφαλο. Ο εγκέφαλος διατηρεί υψηλά επίπεδα βιταμίνης C παρά την κλίση συγκέντρωσης που ευνοεί τη διάχυση από τον εγκέφαλο στους περιφερειακούς ιστούς. Αντιοξειδωτικές ουσίες, συμπεριλαμβανομένου και του ασκορβικού οξέος, φαίνεται να τροποποιούν τον κίνδυνο για τη νόσο Alzheimer.

Στους ανθρώπους, τα περισσότερα συστατικά του πλάσματος είναι διαλυμένα περίπου 100 φορές στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY). Αντίθετα, το ασκορβικό οξύ στο ENY βρίσκεται σε εξαιρετικά υψηλή συγκέντρωση σε σύγκριση με το πλάσμα (ο λόγος ENY:ποσοστό πλάσματος ασκορβικού οξέος είναι 3-4:1), υποστηρίζοντας δηλώσεις ορισμένων ερευνητών που αποκαλούν το ασκορβικό οξύ ως «διατροφικό υγρό» που περιβάλλει συνεχώς τον εγκέφαλο.

Βάσει μίας έρευνας η οποία διεξήχθηκε για να διερευνήσει την υπόθεση της νευροεκφύλισης της νόσου Alzheimer και την τροποποίησή της με τα επίπεδα ασκορβικού οξέος του εγκεφάλου, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο λόγος ENY: ποσοστό ασκορβικού οξέος στο πλάσμα προβλέπει το ποσοστό της μείωσης στη νόσο Alzheimer [191]. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο λόγος ENY: ποσοστό ασκορβικού οξέος στο πλάσμα είναι υψηλότερος σε ασθενείς με τη νόσο AD σε σχέση με υγιείς και αυτό υπέθεσε ότι ήταν μια αντανάκλαση της αυξημένης «κατανάλωσης» του ασκορβικού οξέος από το οξειδωτικό στρες στον εγκέφαλο, οδηγώντας σε χαμηλότερα επίπεδα στο πλάσμα.

Πολλές μελέτες, βασισμένες στα παραπάνω, προβλέπουν και υποθέτουν ότι ασθενείς με τη νόσο Alzheimer με υψηλότερο λόγο ENY: ποσοστό ασκορβικού οξέος θα έχουν ταχύτερα ποσοστά γνωσιακής πτώσης. Βέβαια, αυτά είναι υποθέσεις και τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα με βάση διάφορες μελέτες [192].

3.13.5. Βιταμίνη E

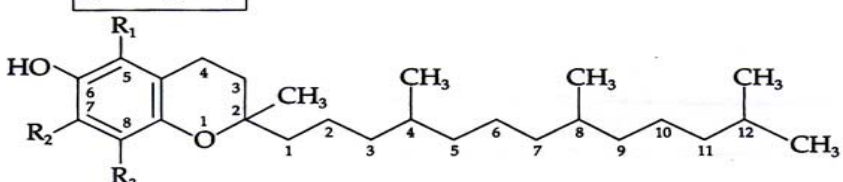
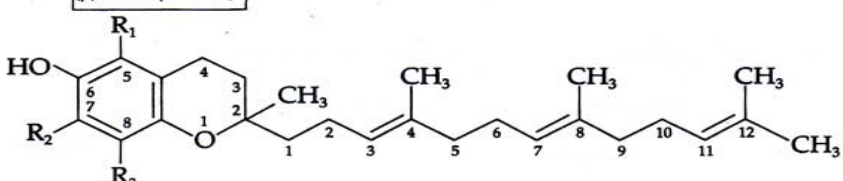
Εισαγωγή

Η βιταμίνη E είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη και βρίσκεται στις κυτταρικές μεμβράνες και στις λιποπρωτεΐνες που κυκλοφορούν. Προστατεύει από οξειδωτική βλάβη ενεργώντας άμεσα με μία ποικιλία οξειδωτικών ριζών. Η αντιοξειδωτική τους λειτουργία υποστηρίζεται από την προωθούμενη αναγέννηση από τη βιταμίνη C [122].

Η βιταμίνη E περιλαμβάνει 8 συστατικά (βιταμερή) που συντίθενται από τα φυτά. Τα συστατικά αυτά διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- 1) Τις τοκοφερόλες, που έχουν κορεσμένες πλευρικές αλυσίδες
- 2) Τις τοκοτριενόλες, που έχουν ακόρεστες πλευρικές αλυσίδες

Η κάθε κατηγορία αποτελείται από 4 βιταμερή, τα οποία διαφέρουν στον αριθμό και τη θέση των μεθυλικών ομάδων στο χρωμανολικό δακτύλιο. Τα βιταμερή και στις δύο αυτές κατηγορίες διακρίνονται σε α, β, γ, δ και συνθέτουν χαρακτηριστική βιολογική δραστηριότητα [123] (βλέπε σχήμα).

Μόριο	Δομή	Σχετική δραστηριότητα
(α) Τοκοφερόλες		
		
α-τοκοφερόλη	R ₁ CH ₃	R ₂ CH ₃
β-τοκοφερόλη	CH ₃	H
γ-τοκοφερόλη	H	CH ₃
δ-τοκοφερόλη	H	H
	R ₃ CH ₃	CH ₃
		CH ₃
		CH ₃
		CH ₃
		1
		0,4
		0,1-0,3
		0,01
(β) Τοκοτριενόλες		
		
α-τοκοτριενόλη	R ₁ CH ₃	R ₂ CH ₃
β-τοκοτριενόλη	CH ₃	H
γ-τοκοτριενόλη	H	CH ₃
δ-τοκοτριενόλη	H	H
	R ₃ CH ₃	CH ₃
		CH ₃
		CH ₃
		CH ₃
		0,3
		? μη σημαντική
		? μη σημαντική
		? μη σημαντική

Η α-τοκοφερόλη είναι ποσοτικά η κύρια μορφή βιταμίνης E σε ανθρώπους και έχει μελετηθεί εκτενώς. Αντιθέτως, η γ-τοκοφερόλη, έστω κι αν αντιπροσωπεύει την πιο άφθονη μορφή της βιταμίνης E στη διατροφή των Η.Π.Α., έχει λάβει μικρότερη προσοχή [124].

Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης E και της νόσου Alzheimer προερχόμενη από το φαγητό και όχι από συμπληρώματα [125, 126]. Από διάφορες μελέτες με κλινική διάγνωση φαίνεται ότι ο προστατευτικός ρόλος της βιταμίνης E είναι εμφανέστερος όταν εξετάζεται η πρόσληψη από τις τροφές και όχι από τα συμπληρώματα. Πιθανές εξηγήσεις για αυτό είναι ότι η αντιφλεγμονώδης δράση γ-τοκοφερόλης και άλλες τοκοφερόλες δεν συναντώνται σε πολλά συμπληρώματα (περιέχουν κυρίως α-τοκοφερόλη).

Σε μια μελέτη που έγινε [127], οι ερευνητές έδειξαν ότι άτομα με υψηλή πρόσληψη α-τοκοφερόλης έτειναν να έχουν ένα ευνοϊκό ρίσκο για τη νόσο, έχοντας καλύτερη μόρφωση, μεγαλύτερη πρόσληψη βιταμίνης C και ω-3 λιπαρών οξέων. Σε αντίθεση με τα άτομα με υψηλή πρόσληψη γ-τοκοφερόλης όπου έτειναν να έχουν λιγότερο ευνοϊκό ρίσκο, με χαμηλότερη πρόσληψη βιταμίνης C και με υψηλότερες προσλήψεις κορεσμένων και trans κορεσμένων λιπών. Γενικά, οι ερευνητές προτείνουν ότι η συνδυασμένη πρόσληψη όλων των μορφών

τοκοφερόλης μπορεί να είναι πιο σημαντική, στις προστατευτικές σχέσεις με τη νόσο Alzheimer, από ότι η πρόσληψη μόνο της α-τοκοφερόλης.

Σε διάφορες άλλες μελέτες [126, 127] οι ερευνητές εξέτασαν την επίδραση αλληλεπίδρασης που παρατηρήθηκε μεταξύ ApoE αλληλίου ε4 και βιταμίνης E, όπου δείχτηκε ότι η διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης E προστατεύει από τη νόσο Alzheimer μόνο σε μη φορείς του ApoE αλληλίου ε4.

Δεδομένου ότι είναι πιθανό ότι η βιταμίνη E μπορεί να είναι ευεργετική για την πρόληψη ή την επιβράδυνση της νόσου Alzheimer, ένα κρίσιμο ζήτημα για την επίλυση του προβλήματος, είναι η βέλτιστη δόση της βιταμίνης E στους ασθενείς με AD.

Μελέτες που αξιολόγησαν τη σχέση μεταξύ δόσης και συγκέντρωσης βιταμίνης E στο πλάσμα, έδειξαν ότι δεν υπάρχει σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις βιταμίνης E στο πλάσμα για δόσεις που κυμαίνονται από 1.600 έως 3.200 IU (1.074-2.147 α-TE) [193]. Οι Pappert και οι συνεργάτες [194] διαπίστωσαν ότι τα συμπληρώματα με 1.600 ή 3.200 IU είχαν σαν αποτέλεσμα την τριπλή με τετραπλή αύξηση της συγκέντρωσης της βιταμίνης E στο πλάσμα πάνω από τις τιμές ελέγχου.

Πειραματικές μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης E αυξάνουν τις συγκεντρώσεις βιταμίνης E στον εγκέφαλο από 30-60% της αύξησης που παρατηρήθηκε στο πλάσμα. Αυξήσεις στις συγκεντρώσεις του εγκεφάλου από 50-100% μπορούν να επιτευχθούν με τα διατροφικά συμπληρώματα. Από τα αποτελέσματα αυτών των μελετών στα ζώα χρησιμοποιώντας συγκεντρώσεις πλάσματος που έχουν μετρηθεί σε ανθρώπους που λαμβάνουν 2.000 IU φαίνεται πιθανό ότι μια τριπλή-τετραπλή αύξηση στις συγκεντρώσεις πλάσματος στη βιταμίνη E μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση $\geq 50\%$ της συγκέντρωσης της βιταμίνης E του εγκεφάλου στους ασθενείς με AD.

Αλληλεπίδραση με άλλες ουσίες

Πολυάριθμες μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη συνεργατική διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C και E. Η μελέτη των Engelhart et al [126] έδειξε – μετά από έλεγχο για το γονότυπο ApoE και τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου – ότι υψηλότερη διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης C και E σχετίζεται οριακά με χαμηλότερο κίνδυνο για τη νόσο Alzheimer.

Η επίδραση της α-τοκοφερόλης με το β-καροτένιο δεν είναι τόσο προφανή, όπως αυτή που αναφέρεται στη βιταμίνη C αλλά παρόλα αυτά έχει αποδειχτεί ότι η α-τοκοφερόλη και το β-καροτένιο ασκούν μια συνεταιριστική επίδραση στη νόσο Alzheimer [127] και κατά της υπεροξειδωσής των λιπιδίων.

Χρήση συμπληρωμάτων

Η χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E φάνηκε να προσφέρει σημαντικό πλεονέκτημα μόνο σε όσους δεν έπαιρναν υψηλές δόσεις από τη διατροφή τους. Τα ευρήματα από διάφορες έρευνες που έχουν διεξαχθεί για τη χρήση συμπληρωμάτων είναι αμφιλεγόμενα. Οι Laurin et al κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η μακροχρόνια ή η βραχυχρόνια χρήση συμπληρωμάτων βιταμίνης E δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο της νόσου Alzheimer [129]. Οι Zandi et al [130] έδειξαν ότι μόνο η συνδυασμένη χρήση συμπληρωμάτων βιταμινών E και C μειώνει τον κίνδυνο για τη νόσο.

Πηγές Βιταμίνης E

Η βιταμίνη E βρίσκεται τόσο σε φυτικά όσο και σε ζωικά τρόφιμα. Τα φυτικά έλαια θεωρούνται οι πλουσιότερες πηγές της βιταμίνης E (ηλιέλαιο, αραβοσιτέλαιο, βαμβακέλαιο, ελαιόλαδο). Τα φρούτα και τα λαχανικά επίσης παρέχουν στην πλειοψηφία τους βιταμίνη E στη δίαιτα. Οι τοκοφερόλες βρίσκονται κυρίως στα φυλλώδη λαχανικά, στα σκούρα πράσινα λαχανικά. Οι τοκοφερόλες βρίσκονται κυρίως στα όσπρια και στους σπόρους των δημητριακών.

Ο παρακάτω πίνακας παρουσιάζει τα ισοδύναμα τοκοφερόλης που περιέχονται στα τρόφιμα. 1 ισοδύναμο τοκοφερόλης έχει δραστηριότητα βιταμίνης E ίση με τη δραστηριότητα 1mg α-τοκοφερόλης [123].

**Πίνακας 4.4 Περιεκτικότητα (κατά προσέγγιση)
Κάποιων Τροφίμων σε Βιταμίνη Ε (ως Ισοδύναμα
Τοκοφερόλης)**

Τρόφιμο	mg/100 g
Έλαια:	192
Έλαιο Φύτρου Σταριού	21
Αραβοσιτέλαιο	38
Βαμβακέλαιο	13
Φυστικέλαιο	43
Καρδαμέλαιο	18
Σογιέλαιο	51
Ηλιέλαιο	15
Μαργαρίνη	0.69-9
Φιστίκια	0.4
Ψωμί	0.1-2.0
Λαχανικά	1.1-1.1
Φρούτα	1
Κρέας, Ψάρι	1
Αυγά	

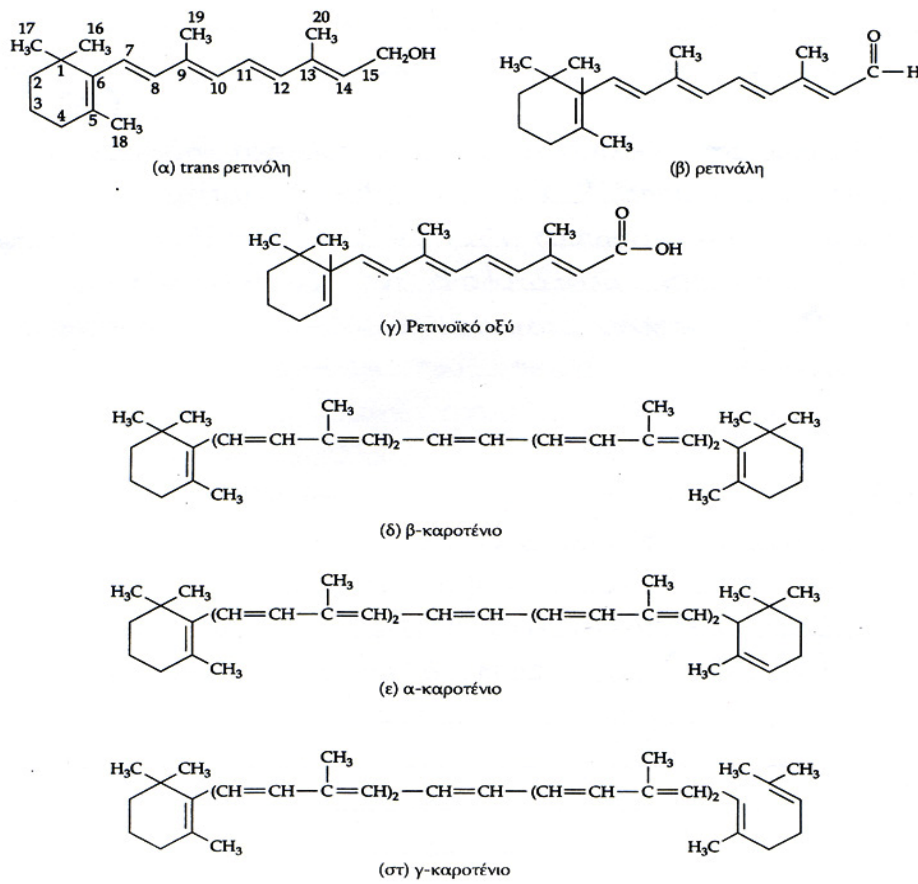
Πίνακας: Πηγές Βιταμίνης Ε

3.13.6. Βιταμίνη Α

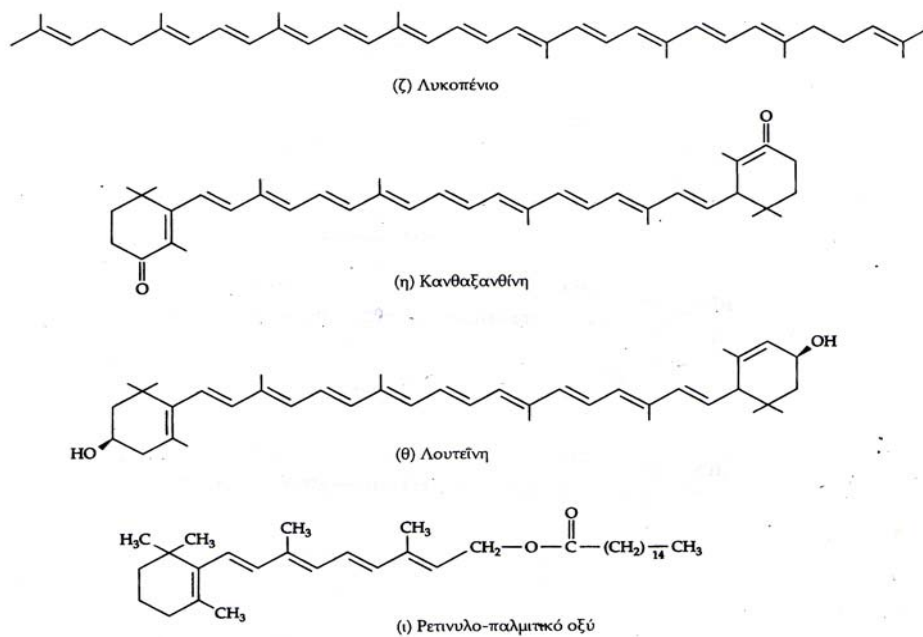
Εισαγωγή

Ο όρος βιταμίνη Α αναφέρεται στη ρετινόλη (μια αλκοόλη) και στη ρετινάλη (μια αλδεΐδη). Το ρετινοϊκό οξύ είναι ένας μεταβολίτης της ρετινάλης (σχήμα α-β-γ).

Ο όρος προβιταμίνη Α αναφέρεται στο β-καροτένιο και άλλα καροτενοειδή που παρουσιάζουν τη βιολογική δράση του β-καροτένιου (σχήμα δ-ε-στ). Το α-καροτένιο, το γ-καροτένιο, το λυκοπένιο (το οποίο είναι ανάλογο του β-καροτένιου με ανοικτή αλυσίδα) και τα οξυκαροτενοειδή όπως η κανθαξανθίνη, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη αποτελούν αντιπροσωπευτικά παραδείγματα περισσότερων από τα 600 καροτενοειδή που απαντούν στη φύση [123].



Σχήμα 4.1 Η δομή της βιταμίνης Α και των καροτενοειδών



Τα καροτενοειδή πιστεύεται ότι είναι παρόντα στο εσωτερικό των μεμβρανών των κυττάρων, καθώς και στις λιποπρωτεΐνες. Δομικά, τα καροτενοειδή διαθέτουν ένα εκτενές σύστημα συζευγμένων διπλών δεσμών οι οποίοι αυξάνουν τη διαλυτότητα στα λιπίδια και την απενεργοποίηση του μονήρους μοριακού οξυγόνου ($^1\text{O}_2$) και των ελεύθερων ριζών, όπως είναι οι ρίζες του υπεροξειδίου. Συνεπώς, τα καροτενοειδή λειτουργούν ως αντιοξειδωτικές ουσίες διότι διαθέτουν την ικανότητα να καταστέλλουν τις αντιδράσεις των ελεύθερων ριζών στις λιποειδικές μεμβράνες σε διάφορα κυτταρικά διαμερίσματα. Μελέτες προτείνουν ότι το β-καροτένιο δρα συνεργατικά με τη βιταμίνη Ε στην εξουδετέρωση των ριζών, αναστέλλοντας έτσι την υπεροξείδωση των λιποειδών, αν και η βιταμίνη Ε έχει μεγαλύτερη δραστικότητα έναντι των ριζών υπεροξειδίου από το β-καροτένιο [128, 131].

Πολυάριθμες μελέτες έχουν διεξαχθεί για τα καροτενοειδή συσχετιζόμενα με φλεγμονές. Μία από αυτές, οι Hu et al [132] έδειξαν ότι τα επίπεδα καροτενοειδών είναι συσχετιζόμενα με τη φλεγμονή. Σε μια άλλη μελέτη οι Kritchevsky et al [133] προτείνουν ότι το β-καροτένιο, το λυκοπένιο και η λουτεΐνη έχουν συσχετιστεί με τη φλεγμονή.

Λήψη συμπληρωμάτων καροτενοειδών

Μετά από λήψη συμπληρωμάτων καροτενοειδών, έχει αποδειχτεί βελτίωση στην αντιοξειδωτική κατάσταση και στη μείωση της υπεροξείδωσης λιπιδίων. Παρόλα αυτά, στις περισσότερες μελέτες παρέμβασης που διερευνούν τις επιπτώσεις των αντιοξειδωτικών συμπληρωμάτων στη νόσο Alzheimer, τα αποτελέσματα που διεξάγουν είναι από άτομα που έχουν ήδη διαγνωστεί με αυτή την κλινική κατάσταση. Συνεπώς, είναι αναγκαίο να γίνει περαιτέρω έρευνα για την αποτελεσματικότητα ή μη των συμπληρωμάτων στους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer.

3.13.7. Νιασίνη

Ο όρος νιασίνη είναι ένας γενικός όρος για το νικοτινικό οξύ και το νικοτιναμίδιο. Οι καλύτερες πηγές της νιασίνης είναι ο τόνος, το μοσχάρι, το κοτόπουλο, η γαλοπούλα, τα όσπρια, τα καρύδια, τα δημητριακά, ο καφές και το τσάι.

Πολλές μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι η νιασίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση και στη διόρθωση ζημιάς στο DNA, στη μυελίνωση και στη δενδριτική αύξηση, στην κυτταρική σηματοδότηση του ασβεστίου και τέλος ως αντιοξειδωτικός παράγοντας στα μιτοχόνδρια του εγκεφάλου.

Υπάρχουν λίγες μελέτες που έχουν εξετάσει τη διαιτητική νιασίνη και την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer. Σε μία προοπτική μελέτη [195], οι ερευνητές παρατήρησαν μια προστατευτική σχέση της νιασίνης κατά της ανάπτυξης της νόσου Alzheimer και της γνωστικής απώλειας, μέσα σε κανονικά επίπεδα διατροφικής πρόσληψης τροφίμων. Ωστόσο, είναι απαραίτητο για πιο έγκυρα αποτελέσματα να γίνουν περισσότερες μελέτες. Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στη σχέση μεταξύ της νόσου Alzheimer με άλλες βιταμίνες του συμπλέγματος B, κυρίως της βιταμίνης B₁₂, B₆ και του φυλλικού οξέος.

3.13.8. Ομοκυστεΐνη και βιταμίνες του συμπλέγματος B

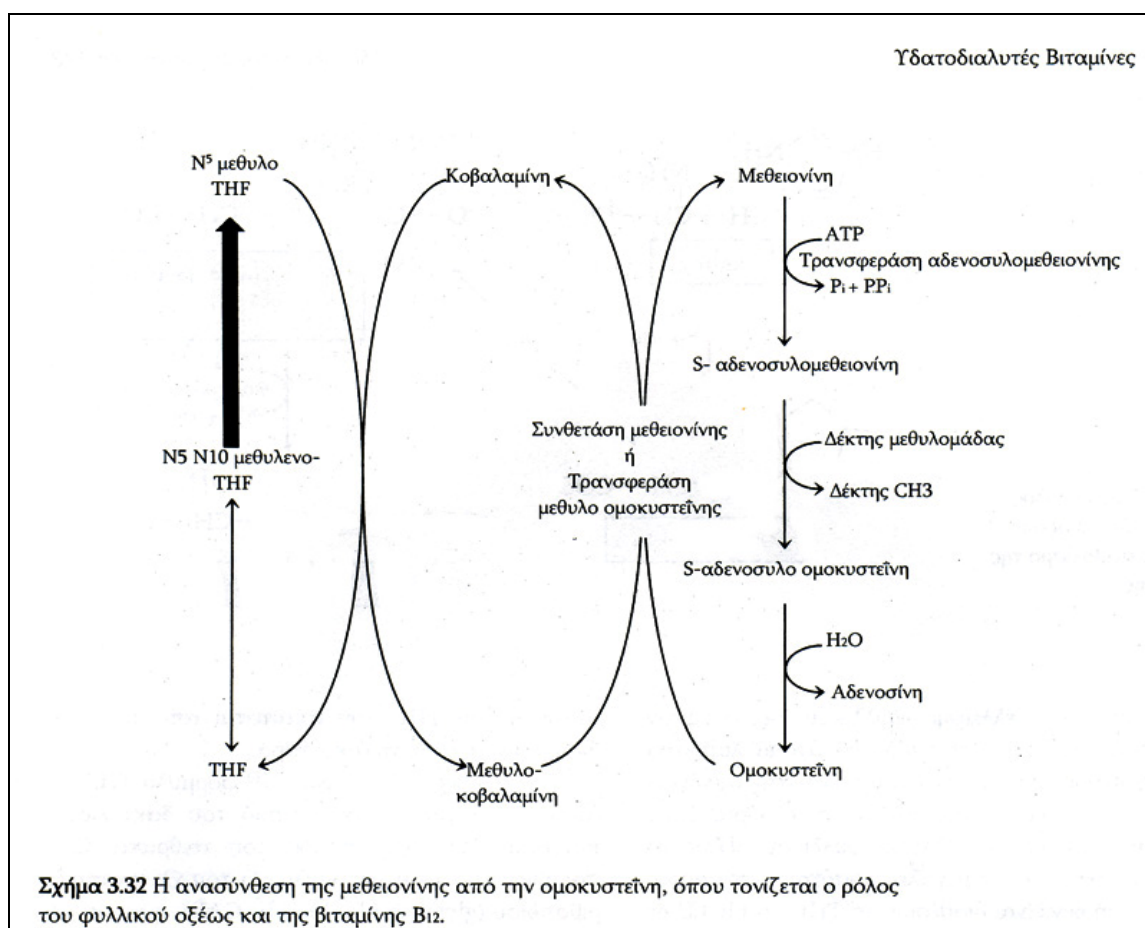
Εισαγωγή

Εκτός από τις αντιοξειδωτικές βιταμίνες έχει εξεταστεί και η σχέση των βιταμινών του συμπλέγματος B, κυρίως των βιταμινών B₁₂, B₆ και του φυλλικού οξέος, με τη ΝΑ και τις γνωστικές λειτουργίες. Είναι γνωστό ότι η έλλειψη βιταμίνης B₁ (θειαμίνη) προκαλεί το νευρολογικό σύνδρομο Wernicke-Korsakoff, η έλλειψη της βιταμίνης B₃ (νιασίνη) το σύνδρομο της πελλάγρας, το οποίο περιλαμβάνει ανοϊκά συμπτώματα, ενώ η έλλειψη B₁₂ (κοβαλαμίνη) αποτελεί, εκτός από αίτιο μεγαλοβλαστικής αναιμίας, αντιστρεπτό σε αρχικά στάδια αίτιο άνοιας, το οποίο πρέπει να αποκλειστεί πριν από τη διάγνωση της ΝΑ.

Τα τελευταία χρόνια έχει τεθεί το ερώτημα κατά πόσο οι υποκλινικές διακυμάνσεις της πρόσληψης και συγκέντρωσης των βιταμινών αυτών επηρεάζουν τον κίνδυνο για τη ΝΑ ή για το βασικό της χαρακτηριστικό, τη γνωστική έκπτωση.

Δείκτης της υποκλινικής ανεπάρκεια της B₁₂ είναι η αυξημένη ομοκυστεΐνη πλάσματος [151, 152]. Η ομοκυστεΐνη είναι ένα αμινοξύ που συμμετέχει σε βασικές μεταβολικές οδούς, συμπεριλαμβανομένων των αντιδράσεων της μεθυλίωσης. Έτσι, τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα οφείλονται συχνότερα σε σχετικά χαμηλά επίπεδα των βιταμινών B₁₂, B₆ και φυλλικού οξέος (με τη σημαντικότερη αντίστροφη συσχέτιση να είναι εκείνη του

φυλλικού οξέος) [144, 145] αλλά και σε άλλους παράγοντες όπως π.χ. η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το οινόπνευμα, η παχυσαρκία, οι νεφρικές παθήσεις, η πρόσληψη πρωτεΐνης και μεθειονίνης, το επίπεδο των οιστρογόνων στις γυναίκες και οι γενετικοί παράγοντες [143, 152].



Αποδεικτικά στοιχεία από διάφορες έρευνες δείχνουν ότι η μείωση της ομοκυστεΐνης μπορεί να προσφέρει μια προσέγγιση στην τροποποίηση της νόσου. Πράγματι, σύμπλεγμα βιταμινών B που επηρεάζουν το μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης έχουν εξεταστεί ως θεραπευτική επιλογή για τη μείωση του κινδύνου της νόσου ή την επιβράδυνση της εξέλιξής της [146].

Δύο προοπτικές μελέτες που εξέτασαν τη σχέση της ομοκυστεΐνης με τον κίνδυνο άνοιας και ΝΑ έδειξαν τη συσχέτιση μεταξύ αυτών [115, 117, 158, 159]. Περισσότερες προοπτικές μελέτες ασχολήθηκαν με τη σχέση ομοκυστεΐνης και γνωσιακών λειτουργιών, με τα αποτελέσματα να είναι αμφιλεγόμενα, καθώς άλλες μελέτες έδειξαν αντίστροφη σχέση [153] και άλλες όχι [147, 159]. Προοπτικές μελέτες έδειξαν επίσης συσχέτιση υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης με ακτινολογικά ευρήματα συνδεόμενα με αυξημένο κίνδυνο για μετέπειτα

εμφάνιση άνοιας, όπως ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού, ατροφία του ιπποκάμπου και βλάβες λευκής ουσίας [123, 124, 125, 154, 155].

Τα αποτελέσματα προοπτικών αναλύσεων που εξέτασαν τη σχέση των επιπέδων των βιταμινών Β στο αίμα με τη ΝΑ, συνολικά δεν αποτυπώνουν σαφείς επιδημιολογικές σχέσεις. Σε ότι αφορά στη βιταμίνη Β₁₂ η ανάλυση των Ravaglia et al έδειξε απουσία συσχέτισης μεταξύ χαμηλής συγκέντρωσης Β₁₂ και επίπτωσης άνοιας και ΝΑ [96, 156].

Σε ότι αφορά στο φυλλικό οξύ, η μελέτη των Ravaglia et al έδειξε ότι χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για άνοια και ΝΑ, ανεξάρτητα από το γονότυπο ApoE και τα επίπεδα ομοκυστεΐνης και Β₁₂ [116, 156] ενώ στη μελέτη των Wang et al δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση για το φυλλικό οξύ [127, 157].

Συμπληρώματα Βιταμινών Β και ομοκυστεΐνης

Πολλές μελέτες έχουν σχεδιαστεί για να εξακριβωθεί αν η χρήση συμπληρωματικών βιταμινών Β και φυλλικού οξέος μπορούν να επηρεάσουν την υψηλή συγκέντρωση ομοκυστεΐνης στο πλάσμα. Σε μια μελέτη, οι Mooijjaart SP et al επιβεβαιώνουν ότι η συγκέντρωση ομοκυστεΐνης είναι τροποποιήσιμη μέσω των συμπληρωμάτων [147]. Μια άλλη μελέτη [148] αναφέρει ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Β μείωσε τα επίπεδα ομοκυστεΐνης σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer. Μία μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε σε 12 τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξε ότι η καθημερινή πρόσληψη συμπληρώματος φυλλικού οξέος (0,5-5mg) και βιταμίνης Β₁₂ (0,5 mg) μείωσε τα επίπεδα της ομοκυστεΐνης.

Παρά τα πιθανά οφέλη των συμπληρωμάτων βιταμίνης Β για τη μείωση της ομοκυστεΐνης, μια αναθεώρηση του φυλλικού οξέος με ή χωρίς συμπληρώματα βιταμίνης Β δεν βρήκε ενδείξεις θετικής σχέσης για τη γνωστική λειτουργία [149, 150]. Συνεπώς, τα ευρήματα αυτά καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης Β επηρεάζουν τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα αλλά δεν επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τον κίνδυνο της γνωστικής λειτουργίας ή των αγγειακών ασθενειών που αποτελούν πιθανές οδούς για τη σχέση μεταξύ της ομοκυστεΐνης και της άνοιας.

Για να είναι πιο σαφή τα αποτελέσματα της σχέσης μεταξύ της ομοκυστεΐνης και άνοιας, κρίνεται αναγκαίο να γίνουν περισσότερες έρευνες στο μέλλον.

3.13.9. Συνιστώμενη Ημερήσια Πρόσληψη Βιταμινών (RDAs)

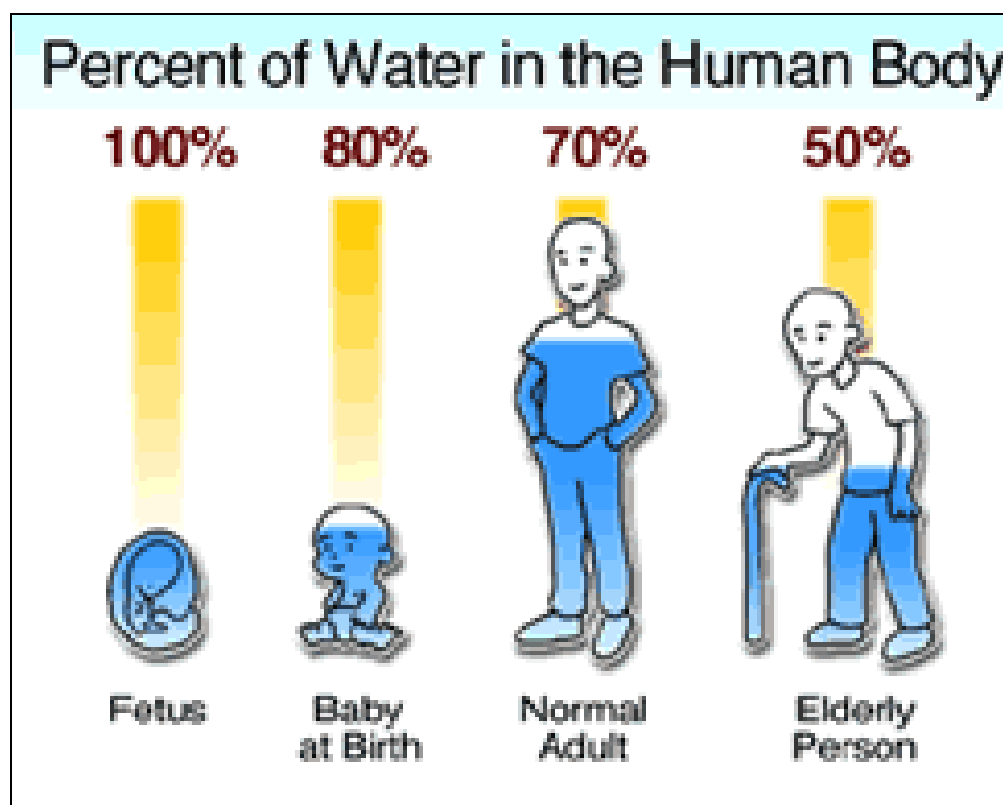
Λόγω του ότι δεν έχουν γίνει εκτενείς έρευνες για τη συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη βιταμινών ανά ημέρα για τους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer, ανατρέχουμε στις τιμές που αντιστοιχούν στους υγιείς ηλικιωμένους.

Πίνακας 8.11. Βιταμίνες- Συνιστώμενες ποσότητες σε ηλικία άνω των 65 ετών και ρόλος τους. Από: Scott-Moncrieff C. The Vitamin Alphabet, Collins and Brown, 1999.				
Βιταμίνη	mg (UK)	Τροφές που ανευρίσκονται	Ρόλος	Ανεπάρκεια
A Ρετινόλη και β- καροτίνη	700	Πράσινα λαχανικά, γαλακτοκομικά.	Υγιή όραση, νυχτερινή όραση.	Ξηροφθαλμία, απώλεια νυχτερινής όρασης, προσωρινή τύφλωση.
D Καλσιφερόλη	10	Αυγά, γαλακτοκομικά, μαργαρίνη, μπουρουνέλαιο.	Ανάπτυξη οστών.	Διαταραχές ανάπτυξης οστών σε παιδιά, οστεοπόρωση σε ενήλικες.
E Τοκοφερόλη	4	Πράσινα φυλλώδη λαχανικά, σπόροι, μαργαρίνη.	Αντιοξειδωτική, προστατεύει τα κύτταρα από τη βλάβη.	Πιθανή αναιμία.
K	1mg/κιλό βάρους σώματος	Πράσινα φυλλώδη λαχανικά, μικρές ποσότητες σε δημητριακά, φρούτα, κρέας.	Σημαντική για την πήξη του αίματος.	Εσωτερική αιμορραγία, σοβαρή απώλεια αίματος
B ₁ Θειαμίνη	0,9	Χοιρινό, όσπρια, ολικής αλέσεως.	Σχετίζεται με την απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα.	Αλλαγές νευρικής λειτουργίας. Οίδημα, καρδιακή ανεπάρκεια.
B ₂ Ριβοφλαβίνη	1,3	Σε αρκετές τροφές.	Σχετίζεται με τον μεταβολισμό της ενέργειας.	Γωνιακή συγγελίτιδα, ρωγμές στη περιοχή των οφθαλμών.
B ₃ Νιασίνη	15	Ήπαρ, άπαχο κρέας, σπόροι, όσπρια.	Σχετίζεται με τον μεταβολισμό.	Γαστρεντερικές και δερματικές βλάβες, διαταραχές πνευματικής λειτουργίας.
B ₆ Πυριδοξίνη	1,2	Κρέας, λαχανικά, δημητριακά ολικής αλέσεως.	Σχετίζεται με τον μεταβολισμό.	Ερεθιστικότητα, μυϊκοί σπασμοί, δερματίτις, νεφρικοί λίθοι.
B ₁₂ Κοβαλαμίνη	1,5	Κρέας, αυγά, γαλακτοκομικά.	Σχετίζεται με τον μεταβολισμό αιμοσφαιρίνης, νευρικού ιστού.	Θανατηφόρα αναιμία μακροκυτταρικού τύπου νευρολογικές διαταραχές.
Βιταμίνη H Βιοτίνη		Όσπρια, λαχανικά, κρέας.	Σχετίζεται με τον μεταβολισμό λιπών και	Κόπωση, κατάθλιψη, ναυτία, δερματίτιδα, μυϊκός πόνος.
Φυλλικό οξύ	200	Όσπρια, πράσινα λαχανικά, προϊόντα ολικής αλέσεως.	Μεταβολισμός πρωτεϊνών	Αναιμία. Διαταραχές γαστρεντερικού συστήματος, διάρροια
B ₅ Παντοθενικό οξύ		Σε αρκετές τροφές (φυσκίκια, συκώτι χοίρου, αυγά).	Σχετίζεται με τον μεταβολισμό.	Κόπωση, διαταραχές ύπνου, ναυτία, διαταραγμένος συντονισμός.
C Ασκορβικό οξύ	> 80	Εσπεριδοειδή, ντομάτες, πράσινες πιπεριές, σαλάτες.	Διατήρηση υγιούς χόνδρου των οστών και σύνθεσης κολλαγόνου.	Διαταραχή επιδερμίδας, οδόντων και αγγείων.

3.14. Νερό & Ιχνοστοιχεία

3.14.1. Νερό

Το νερό είναι απαραίτητο διατροφικό στοιχείο και η αφυδάτωση αποτελεί την πιο συχνή αιτία υδρο-ηλεκτρολυτικών διαταραχών στην τρίτη ηλικία. Η αφετηρία για ανάγκες σε υγρά αποφασίστηκε από ποικίλες μεθόδους. Στους ηλικιωμένους, το περιεχόμενο νερό στο σώμα μειώνεται με την πάροδο του χρόνου από 60% του συνολικού σωματικού βάρους σε κατά προσέγγιση 45%. Με βάση το box 4 μπορούν να υπολογιστούν οι ανάγκες, διαλέγοντας την πιο κατάλληλη μέθοδο για τον ασθενή [99].



BOX 4: Fluid Status

- Congestive heart failure/edema = 25 cc/kg of body weight
- Normal fluid status = 25 - 30 cc/kg of body weight
- 1 mL/kcal
- 100 mL/kg for first 10 kg body weight + 50 mL/kg for second 10 kg body weight + 15 mL/kg for remaining kg body weight

OR shortcut to this method:

$$(\text{Kg body weight} - 20) \times 15 + 1,500 \text{ mL}$$

Source: JC Chidester and AA Spangler, Fluid intake in the institutionalized elderly, *J Am Diet Assoc*, 1997;97:23-28.

Πηγή: Nutrition Care of the Older Adult [99].

3.14.2. Σίδηρος

Ο σίδηρος είναι μέταλλο που απαντάται σε διάφορες καταστάσεις οξείδωσης, από Fe^{6+} μέχρι Fe^{2-} ανάλογα με το χημικό περιβάλλον. Οι μόνες καταστάσεις οι οποίες είναι σταθερές στο υδατικό περιβάλλον του ανθρώπινου σώματος και στις τροφές είναι η δισθενής (Fe^{2+}) και η τρισθενής μορφή (Fe^{3+}).

Πολυάριθμα έγγραφα έχουν αναφερθεί σε εμπλοκή του σιδήρου σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες της γήρανσης, συμπεριλαμβανομένης και της νόσου Alzheimer, καθώς ο σίδηρος είναι εξαιρετικά οξειδοαναγωγικός και συμμετέχει στην παραγωγή ROS (reactive oxygen species, αντιδραστικά είδη οξυγόνου) [196, 197].

Μία δυσλειτουργία των μετάλλων στον εγκέφαλο έχει εμπλακεί στην παθογένεια του AD. Ο σίδηρος στον εγκέφαλο είναι σημαντικός στην νευρική ανάπτυξη και λειτουργία, δεδομένου ότι οι νευρώνες και τα νευρολογικά κύτταρα απαιτούν το σίδηρο για τη μεταφορά ηλεκτρονίων, τη μυελίνωση των νευριτών και ως συμπαραγοντας για τα ένζυμα που περιλαμβάνονται στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών [198]. Ωστόσο, ενώ η έλλειψη του σιδήρου δυσχεραίνει την ανάπτυξη των κυττάρων, η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί να προκαλέσει κυτταρική βλάβη. Ο ενδοκυτταρικός σίδηρος ρυθμίζεται στενά από τις ρυθμιστικές πρωτεΐνες του σιδήρου IRP1 και IRP2, οι οποίες ρυθμίζουν μετα-μεταγραφικά την έκφραση των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην ομοιόσταση του σιδήρου, όπως ο υποδοχέας

τρανσφερρίνης και φερριτίνης, σε απάντηση στις ενδοκυτταρικές «ελεύθερες» συγκεντρώσεις του σιδήρου [199].

Τα αποτελέσματα μιας μελέτης [200] έδειξαν ότι μειωμένη τρανσφερρίνη και μειωμένος σίδηρος στη λευκή ουσία σε AD μπορεί να είναι η αιτία ή η συνέπεια της κατάρρευσης μυελίνης και της ζημιάς των ολιγοδενδροκυττάρων που παρατηρήθηκαν στην AD. Τα ολιγοδενδροκύτταρα έχουν υψηλό βασικό κυτταρικό μεταβολισμό, που χρειάζονται για τη σύνθεση των λιπιδίων και κατά συνέπεια δείχνουν ευαισθησία στο οξειδωτικό στρες. Δεν αποτελεί έκπληξη ότι αυτά τα κύτταρα περιέχουν τα υψηλότερα επίπεδα σιδήρου από όλα τα είδη κυττάρων του εγκεφάλου και μέχρι το 70% του σιδήρου του εγκεφάλου σχετίζεται με τη μυελίνη.

Ο αόριστα συνδεδεμένος σίδηρος (loosely bound iron) είναι μια ασταθής δεξαμενή του μη-αιμικού σιδήρου που μεσολαβεί στη μεταφορά του σιδήρου από τις περιοχές αποθήκευσης της φερριτίνης όπου αυτό χρειάζεται για την ενζυμική και βιοσυνθετική δραστηριότητα και περιλαμβάνει σίδηρο που συνδέεται με φωσφορικούς εστέρες και υδατάνθρακες.

Τα ευρήματα μιας μελέτης [201] έδειξαν ότι τα επίπεδα αόριστα συνδεδεμένου σιδήρου στη λευκή ουσία του ιπποκάμπου, μιας περιοχής που επηρεάζεται γενικά από αρχικά στάδια της νόσου, είναι σε συμφωνία με μια πρόωρη απώλεια ολιγοδενδροκυττάρων στην AD. Η έλλειψη σιδήρου που προκαλεί φτωχή μυελίνωση συνδέεται με ψυχικά ελλείμματα και η μειωμένη βασική πρωτεΐνη της μυελίνης έχει αποδειχτεί ότι συσχετίζεται με την εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών στην AD [202].

Ο μη-αιμικός σίδηρος αποτελείται από σίδηρο στενά συνδεδεμένο με πρωτεΐνες όπως πρωτεΐνες μεταφοράς σιδήρου, τρανσφερρίνη και λακτοφερρίνη και με ενδοκυτταρικές πρωτεΐνες αποθήκευσης, όπως είναι η φερριτίνη [203]. Η πλειοψηφία του σιδήρου στη φαιά ουσία του ιπποκάμπου είναι μη-αιμικός και αυτό έρχεται σε συμφωνία με πολλές μελέτες που δείχνουν ότι το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου στον ιππόκαμπο είναι του είδους της φερριτίνης.

Συμπερασματικά, έχει βρεθεί μειωμένος σίδηρος στον ιππόκαμπο σε ασθενείς με AD. Όλα τα παραπάνω αποτελέσματα κρίνουν αναγκαίο να γίνουν περαιτέρω μελέτες για την υπόθεση της δυσρυθμίας των μετάλλων του εγκεφάλου σε ασθενείς με Alzheimer.

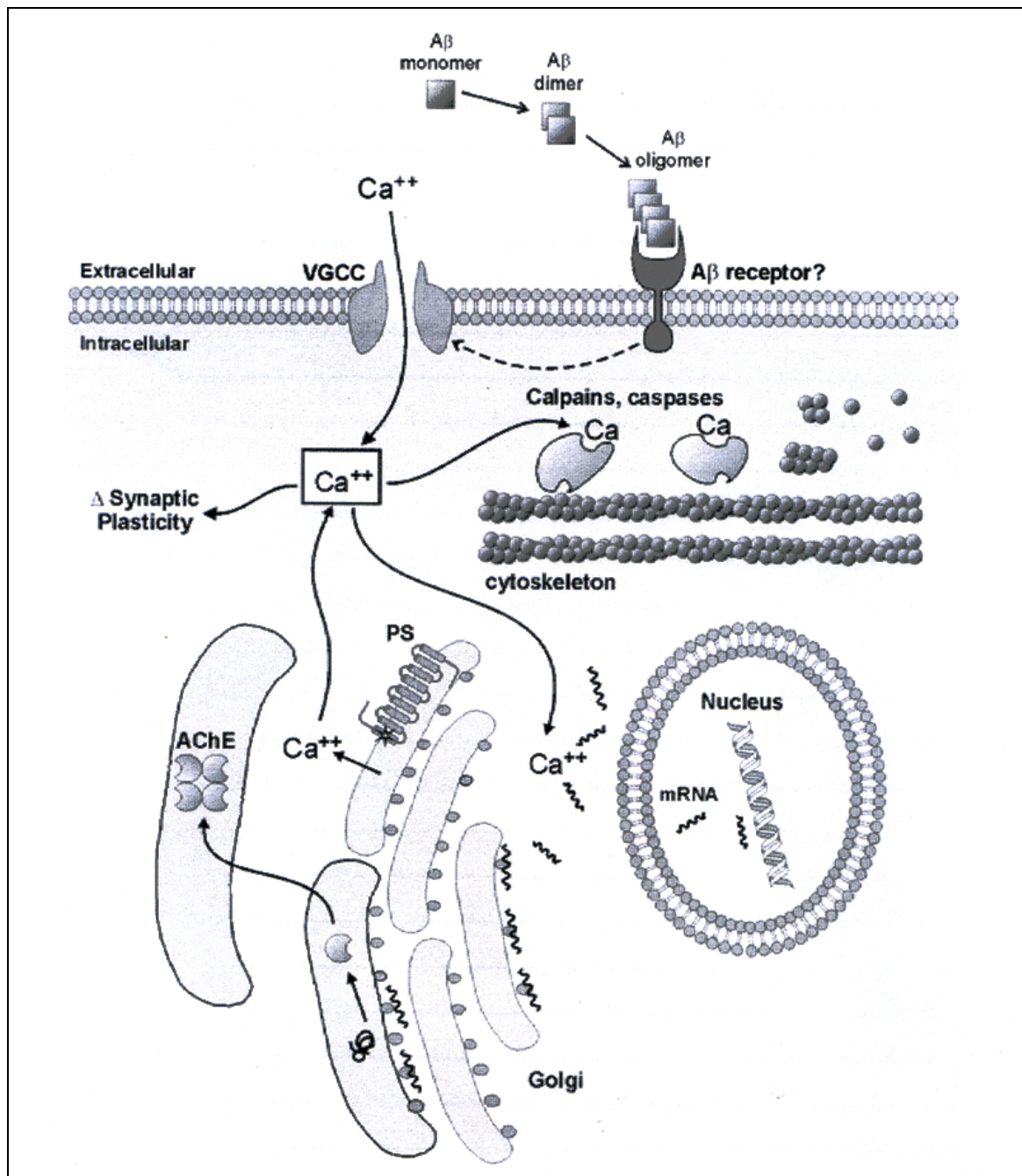
3.14.3. Ασβέστιο - Ομοιόσταση του ασβεστίου (Ca^{2+}) στην παθογένεια της νόσου Alzheimer

Εισαγωγή

Είναι γνωστό πάνω από 20 χρόνια ότι τα επίπεδα ασβεστίου είναι αυξημένα κατά τη γήρανση των νευρώνων. Σύμφωνα λοιπόν με αυτή την παρατήρηση έχει προταθεί ότι η δυσλειτουργία του ασβεστίου μπορεί να αποτελέσει τη βάση του νευροεκφυλισμού που εμφανίζεται στη νόσο Alzheimer.

Το ασβέστιο είναι ένας βασικός ρυθμιστής των συνάψεων και ως εκ τούτου είναι εύκολο να δούμε πώς η δυσλειτουργία του ασβεστίου μπορεί να οδηγήσει σε γνωστικές διαταραχές. Επιπλέον, το ασβέστιο διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην τοξικότητα. Για παράδειγμα, η ενεργοποίηση του ασβεστίου – που εξαρτάται από πρωτεάσες – είναι πιθανώς ένα σημαντικό βήμα για την κατανομή των κυτταροσκελετικών πρωτεϊνών σε απόπτωση (βλέπε σχήμα 2).

Το σχήμα 2 δείχνει πολλούς υποθετικούς μηχανισμούς που πιθανόν μπορούν να αποσταθεροποιήσουν το Ca^{2+} στους νευρώνες. Τα Αβ ολιγομερή συσχετίζονται με έναν μη αναγνωρισμένο, μέχρι στιγμής, υποδοχέα στην κυτταρική επιφάνεια, ο οποίος μπορεί να διεγείρει το άνοιγμα των διαύλων του ασβεστίου (VGCC). Το Ca^{2+} μπορεί να διαρρεύσει από τα ενδοκυτταρικά αποθέματα, σε συνεργασία με νοσογόνες μεταλλάξεις στις πρεσενιλίνες (PS). Αυξημένο κυτταροπλασματικό Ca^{2+} μπορεί να διαταράξει γεγονότα που σχετίζονται με τη συναπτική πλασματικότητα, με την ενεργοποίηση πρωτεασών (calpains, caspases) που μπορούν να υποβαθμίσουν τις κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες και να συμβάλλει σε άλλες εκδηλώσεις, όπως αύξηση των επιπέδων της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE) ενδεχομένως μέσω της σταθεροποίησης της AChE στο RNA.



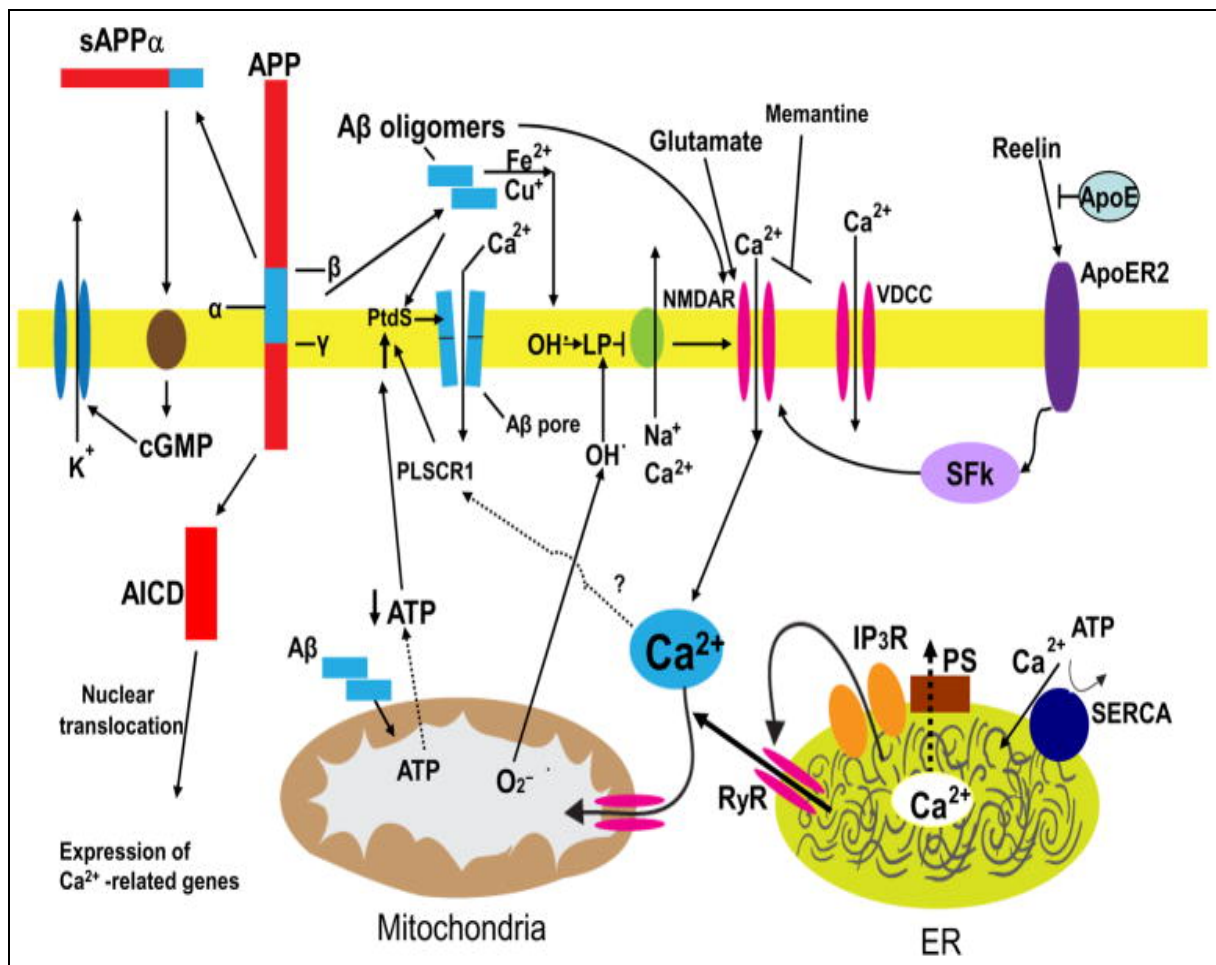
Σχήμα 2: Ο κεντρικός ρόλος του ασβεστίου στην παθογένεια της νόσου Alzheimer.

Πρόσφατα στοιχεία υποστηρίζουν ότι οι αμυλοειδείς πρωτεΐνες προκαλούν εισροή ασβεστίου μέσα στους νευρώνες. Επίσης, μελέτες δείχνουν ότι τα γονίδια πρεσενιλίνες εμπλέκονται στη ρύθμιση του ενδοκυτταρικού ασβεστίου, παρέχοντας συγκλίνουσες ευθείες των αποδεικτικών στοιχείων που υποστηρίζουν την ιδέα ότι η δυσλειτουργία του ασβεστίου είναι ένα σημαντικό βήμα στην παθογένεση της νόσου Alzheimer [204].

Ασβέστιο και παθογένεια της νόσου Alzheimer

Όπως προέχουμε πει, οι αμυλοειδείς πλάκες αποτελούνται από συσσώρευση Αβ-πεπτιδίου που παράγεται από διαδοχικές ενζυμικές διαιρέσεις του APP (αμυλοειδής πρωτεΐνη προδρόμου) από την β- και γ-σεκρετάση (σχήμα 1).

Το Αβ-πεπτίδιο πιστεύεται ότι είναι ένας κύριος μεσολαβητής της νευρωνικής εκφύλισης και διαταραγμένης νοητικής λειτουργίας στη νόσο Alzheimer. Εκτός από την αύξηση της παραγωγής του Αβ, αμυλοειδογενής επεξεργασία του APP μπορεί να διαταράξει τη νευρωνική ομοιόσταση του ασβεστίου, μειώνοντας την παραγωγή μιας εκκρινόμενης μορφής του APP (sAPPa) που ενεργοποιεί τις αντλίες K^+ και δημιουργώντας έναν APP ενδοκυτταρικό τομέα που επηρεάζει την απελευθέρωση Ca^{2+} στο ενδοπλασματικό δίκτυο (ER Ca^{2+}) ρυθμίζοντας την έκφραση των γονιδίων που εμπλέκονται στην ομοιόσταση του ασβεστίου (βλέπε σχήμα 3).



Σχήμα 3. Bezprozvanny I., Mattson M., Neuronal Calcium Mishandling and the Pathogenesis of Alzheimer disease. Trends Neurosci 2008; 31(9): 454-463.

Δύο είναι οι μηχανισμοί με τους οποίους το Αβ διαταράσσει τη νευρωνική ομοιόσταση του ασβεστίου. Ο πρώτος μηχανισμός με τον οποίο το Αβ μπορεί να προκαλέσει εισροή ασβεστίου είναι εισερχόμενο από την πλασματική μεμβράνη και σχηματίζοντας πόρους ιόντων (σχήμα 1). Ο δεύτερος μηχανισμός με τον οποίο το Αβ διαταράσσει τη νευρωνική ομοιόσταση του ασβεστίου είναι προκαλώντας μεμβρανική υπεροξειδωση των λιπιδίων. Κατά τη διάρκεια σχηματισμού Αβ ολιγομερών, το Αβ σχηματίζει υπεροξειδίο του υδρογόνου, μια διαδικασία που ενισχύεται από το σίδηρο (Fe^{2+}) και από το χαλκό (Cu^+). Στη συνέχεια, το υπεροξειδίο του υδρογόνου μετατρέπεται σε ρίζες υδροξυλίου (OH) όπου και αναλαμβάνουν την πρωτοβουλία για υπεροξειδωση των λιπιδίων, με αποτέλεσμα την παραγωγή τοξικών λιπιδίων που εμποδίζουν την ομαλή λειτουργία ιόντων- ΑΤΡασών και γλουταμινικό και μεταφορέων γλυκόζης, με αποτέλεσμα την υπερφόρτωση του ασβεστίου, τη συναπτική δυσλειτουργία, τον εκφυλισμό των νευρώνων και τη γνωστική εξασθένηση. Ιδιαίτερα εντυπωσιακή είναι η ικανότητα του Αβ να αυξάνει την ευαισθησία των νευρώνων σε τοξικότητα μεσολαβώντας από τον υποδοχέα N-μεθυλο-D-ασπαρτικό (NMDA).

Λόγω του ότι η υπερβολική και διαρκής αύξηση του ασβεστίου προκαλεί παραγωγή ελεύθερων ριζών, είναι πιθανό ότι η ανασύσταση της ομοιόστασης του ασβεστίου συμβάλλει στην κατάσταση αυξημένου οξειδωτικού στρες σε νευρώνες στη νόσο Alzheimer, με αποτέλεσμα την ενίσχυση των ελεύθερων ριζών και του ασβεστίου – με τη μεσολάβηση των εκφυλιστικών διεργασιών [205].

3.14.4. Ψευδάργυρος

Εισαγωγή

Ο ψευδάργυρος, μετά το σίδηρο, είναι ένα από τα πιο άφθονα θρεπτικά στοιχεία του ανθρώπινου σώματος.

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι ο μεταβολισμός του ψευδαργύρου μεταβάλλεται στη νόσο Alzheimer και ένας αυξανόμενος αριθμός μελετών επισημαίνουν μία ανωμαλία στην απορρόφηση ή στην κατανομή του ψευδαργύρου στον εγκέφαλο με τη νόσο Alzheimer προκαλώντας ανώμαλα (αφύσικα) εξωκυτταρικά και ενδοκυτταρικά επίπεδα, σε διάφορες

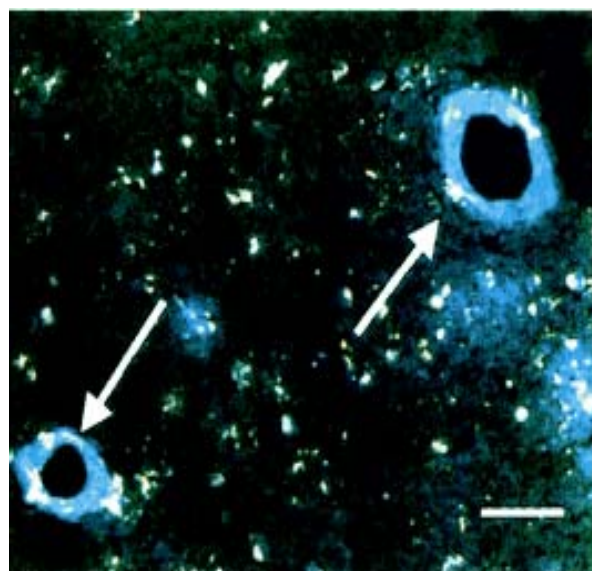
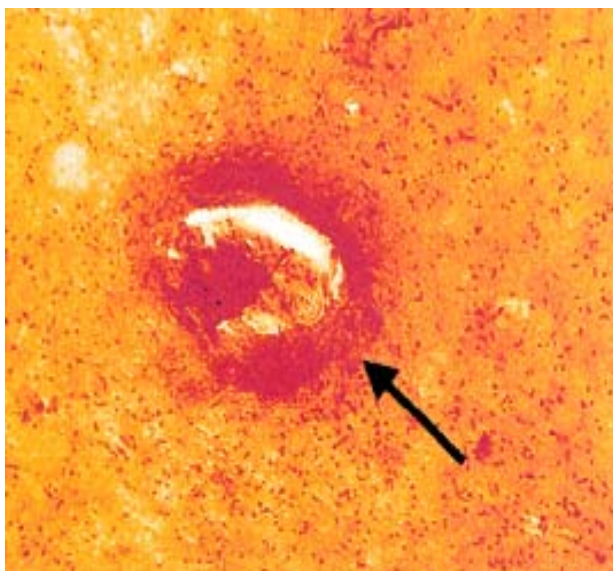
περιοχές του εγκεφάλου. Με λίγες εξαιρέσεις, όπως ο ιππόκαμπος όπου τα επίπεδα ψευδαργύρου στον εγκέφαλο έχουν βρεθεί να είναι αυξημένα. Επίσης, σημαντικές αυξήσεις ψευδαργύρου έχουν βρεθεί στο μετωπικό και στο βρεγματικό φλοιό [208].

Ο ρόλος του ψευδαργύρου στην AD

Ο ρόλος του ψευδαργύρου στην αιτιολογία της νόσου είναι περίπλοκος. Η γενική έννοια που προκύπτει είναι ότι ο απελευθερούμενος ψευδάργυρος μπορεί να αλληλεπιδράσει με τα Αβ-42, αναγκάζοντάς τα να κατακρημνιστούν στις πλάκες και στην περιαγγειακή αγγειοπάθεια. Τα σημαντικότερα σημεία των στοιχείων είναι ότι:

- α) οι πλάκες διαμορφώνονται στις περιοχές του εγκεφάλου,
- β) μικρομοριακά ποσά ψευδαργύρου αποτελούν ίζημα στο Αβ, ενδεχομένως προκαλώντας το σχηματισμό των Αβ-πλακών στους εγκεφάλους ασθενών με AD,
- γ) η χίληση του ψευδαργύρου μπορεί να διαλυτικοποιήσει το υλικό των πλακών από την εγκεφαλική επιφάνεια
- δ) οι πλάκες στον εγκεφαλικό ιστό λαμβάνονται στην αυτοψία, από ασθενείς με τη νόσο Alzheimer, οι οποίες είναι ενισχυμένες με τόσο όσο και 4mmol ψευδαργύρου και
- ε) η διείσδυση του ψευδαργύρου στον ιστό και οι ιστοχημικές κηλίδες για τον ψευδάργυρο στον ιστό, έχουν αναφερθεί ότι είναι διαταραγμένες στη νόσο Alzheimer.

Παρόλα αυτά, δεν έχει επιλυθεί πλήρως εάν η καθίζηση του ψευδαργύρου στην Αβ στις πλάκες είναι νευροπροστατευτική ή νευροκαταστρεπτική [209].



Κηλίδες Ψευδαργύρου σε μικρά αγγεία του 'ιπποκάμπου', σε ασθενή με τη νόσο Alzheimer.

Αριστερή εικόνα: κηλίδες τυπικής αγγειοπάθειας περιβάλλοντας ένα μικρό αγγείο (βέλος)

Δεξιά εικόνα: κηλίδες ψευδαργύρου των αγγειοπαθητικών δακτυλιδιών (βέλος)

Συμπληρώματα ψευδαργύρου

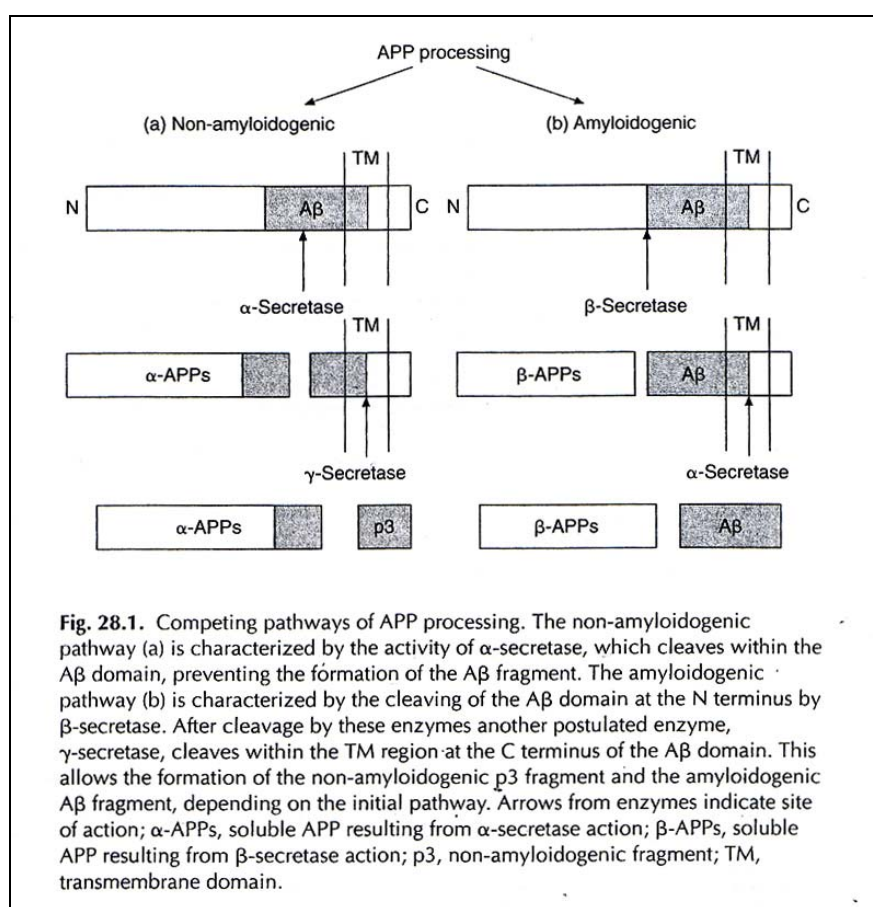
Τα επίπεδα ψευδαργύρου στον εγκέφαλο έχουν δείξει να είναι πολύ ανθεκτικά στην αλλοίωση μέσω οποιουδήποτε διατροφικού χειρισμού. Έτσι, δεν είναι σαφές πώς θα μπορούσε κανείς να ερμηνεύσει τα πρόσφατα στοιχεία, γεγονός που υποδηλώνει ότι ο διατροφικός ψευδάργυρος μπορεί να επηρεάσει την εξέλιξη της νόσου.

Μια μελέτη [206] πρότεινε ότι η καθημερινή πρόσληψη ψευδαργύρου (30mg/kg σωματικού βάρους) επιβράδυνε τη γνωστική εξασθένηση. Μια άλλη μελέτη [207] υποστήριξε ότι τα συμπληρώματα ψευδαργύρου παρέχουν ευεργετικά αποτελέσματα για τους ασθενείς με τη νόσο Alzheimer.

Παρόλα αυτά, ο ψευδάργυρος, ως παράγοντας κινδύνου για τη νόσο, δεν έχει μελετηθεί σε βάθος. Τα βασικά δεδομένα δείχνουν ότι τα συμπληρώματα ψευδαργύρου είναι ενδεχομένως επιβλαβή και ενδεχομένως επωφελή στη νόσο Alzheimer. Ως εκ τούτου, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για τη διερεύνηση του πραγματικού ρόλου του ψευδαργύρου στην Αβ-αμυλοείδωση στη νόσο AD καθώς και στο αν η χορήγηση συμπληρωμάτων είναι ευεργετική ή επιβλαβής στην AD.

3.14.5. Χαλκός

Ο χαλκός πιθανώς να εμπλέκεται σε πολλά στάδια με την παθογένεση της AD. Η β-αμυλοειδής παράγεται από την αμυλοειδή πρόδρομη πρωτεΐνη (APP) από διάσπαση β-σεκρετάσης (βλέπε σχήμα 4). Η αμυλοειδής πρόδρομη πρωτεΐνη έχει ένα δεσμευτικό τομέα του χαλκού (copper-binding domain) που μειώνει το δισθενή χαλκό (Cu^{2+}) σε μονοσθενή χαλκό και στη συνέχεια παράγει οξειδωτική βλάβη [169].



Σχήμα 4: “Antioxidants in Human Health”

Η ίδια η β-σεκρετάση επίσης δεσμεύει το χαλκό για δραστηριότητα. Η β-αμυλοειδής δεσμεύει το χαλκό και τη χοληστερόλη, διευκολύνοντας την οξείδωση του χαλκού της χοληστερόλης σε 7-OH χοληστερόλη, εξαιρετικά τοξική για τους νευρώνες.

Μια μελέτη έχει δείξει ότι οι αμυλοειδείς πλάκες και τα νευροινιδικά τολύπια, συχνά σε εγκεφάλους ασθενών με τη νόσο Alzheimer, είναι περιοχές της καταλυτικής οξειδοαναγωγικής δραστηριότητας. Η δεφεροξαμίνη, ένας χηλικός παράγοντας σιδήρου ή EDTA, ένας γενικός χηλικός παράγοντας μετάλλου καταργεί αυτή την οξειδοαναγωγική δραστηριότητα, ενώ η αναπλήρωση με χαλκό ή σίδηρο επαναφέρει τη δραστηριότητα. Η tau πρωτεΐνη επίσης δεσμεύει το χαλκό και φαίνεται να είναι σημαντικός για την ομαδοποίησή της.

Διάφορες μελέτες που έχουν γίνει σε ζώα, οι Sparks et al [170] διαπίστωσαν ότι μικρές ποσότητες χαλκού που προστίθενται στο πόσιμο νερό, σε ένα μοντέλο κουνελιών με AD, αυξάνουν σημαντικά τη συσσώρευση της Αβ στους εγκεφάλους των κουνελιών και αυξάνουν τα ελλείμματα της μάθησης. Σε μια άλλη μελέτη, η θεραπεία των τρωκτικών με τη νόσο Alzheimer, με χαλκό-ψευδάργυρο ανέστειλε σημαντικά την εναπόθεση Αβ στον εγκέφαλο [171].

Ωστόσο, υπάρχει σημαντική διαμάχη σχετικά με το κατά πόσο μια περίσσεια ποσότητα χαλκού εμπλέκεται στην παθογένεση του AD. Τα προτεινόμενα δεδομένα περιλαμβάνουν μελέτες σε ζώα, όπου η αύξηση του χαλκού στον εγκέφαλο λόγω επαύξησης ενός μεταφορέα του χαλκού οδήγησε σε μείωση της Αβ στον εγκέφαλο και η συμπλήρωση με χαλκό σε ένα μοντέλο ποντικού με AD αύξησε την Αβ παραγωγή και μελέτες σε ανθρώπους με AD, όπου η εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών συσχετίζονται θετικά με χαμηλά επίπεδα χαλκού στο πλάσμα.

Έτσι, αυτή τη στιγμή τα αποδεικτικά στοιχεία είναι αντικρουόμενα σχετικά με το εάν ο περίσσιος χαλκός εμπλέκεται στην παθογένεια της νόσου. Θα πρέπει να επιλυθεί με περαιτέρω πειραματισμό.

Συνιστώμενη ημερήσια ποσότητα

Ο World Health Organization – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) συνιστά πρόσληψη χαλκού κάτω από 10 mg/ημέρα για γυναίκες και 12 mg/ημέρα για τους άντρες με τη νόσο Alzheimer [81].

3.14.6. Αλουμίνιο

Το αλουμίνιο (Al) είναι ένα κοινό μέταλλο στο περιβάλλον και ένα από τα άφθονα μέταλλα στο γήινο φλοιό. Το αλουμίνιο απελευθερώνεται στο περιβάλλον από φυσικές διεργασίες της διάβρωσης του εδάφους από ηφαιστειακές εκρήξεις και ανθρωπογενείς δράσεις.

Το μεγαλύτερο τμήμα της κατάποσης αλουμινίου προέρχεται μέσω των τροφών με διάφορους τρόπους όπως: τρόφιμα που έχουν μολυνθεί από το αλουμίνιο, νερό και διάφορες βιομηχανικές τροφές που περιέχουν αλουμίνιο ως συντηρητικό και/ή χρωστική ουσία. Ακόμη κι αν τα τρόφιμα είναι μια σημαντική πηγή πρόσληψης αλουμινίου, το νερό είναι αυτό που παρουσιάζει την υψηλότερη βιοδιαθεσιμότητα να απορροφηθεί από το έντερο [210]. Τα άλατα αλουμινίου, χρησιμοποιούνται ευρέως ως πηκτικές ουσίες για τη μείωση των οργανικών ουσιών, τη θολούρα και την παρουσία μικροοργανισμών κατά την επεξεργασία του επιφανειακού νερού, το οποίο παρουσιάζει τη μεγαλύτερη ποσότητα σωματιδίων που βρίσκονται σε διασπορά. Αυτή η χρήση των αλάτων αν και είναι χρήσιμη για την επεξεργασία του νερού σε πολλές πόλεις, μπορεί στο τέλος να αυξήσει τη συγκέντρωση του αλουμινίου [211].

Ορισμένες μελέτες ορίζουν την παρουσία του αλουμινίου στο πόσιμο νερό και στα τρόφιμα ως ένα παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου Alzheimer [210]. Σύμφωνα με μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση που πραγματοποιήθηκε από δημοσιεύσεις της χρονολογίας 1990 και 2005 [65] σε 174 μελέτες, από τις οποίες ελήφθησαν υπόψη μόνο οι 34, τα αποτελέσματα που διεξήγαγαν ήταν αντικρουόμενα. Οι 23 μελέτες (το 68%) καθιέρωσαν μια συσχέτιση μεταξύ αλουμινίου και νόσου Alzheimer, οι 8 μελέτες (το 23,5%) δεν παρουσίασαν πειστικά στοιχεία και οι εναπομένουσες 3 μελέτες (8,5%) δεν έδειξαν καμία σχέση μεταξύ αλουμινίου και νόσου Alzheimer (πίνακας 1 και πίνακας 2).

Επίσης, με βάση μια μελέτη, οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι το αλουμίνιο αυξάνει τη νευροτοξικότητα, τη συσσώρευση του Αβ καθώς και ότι η υψηλή συγκέντρωση αλουμινίου ευνοεί το σχηματισμό της Tau πρωτεΐνης [212].

Table 1 - Studies that did not present conclusive data or did not establish any relation between Al and AD

Author and Bibliographic Reference	Title
Am J Clin Nutr 2005 april; 81(4):897-902.	Cognitive impairment and composition of drinking water in women: findings of the EPIDOS Study.
Polizzi et al. Neurotoxicology 2002 December; 23(6):761-74.	Neurotoxic effects of aluminium among foundry workers and Alzheimer's disease.
Belles et al. Alzheimer Dis Assoc Disord 1998; 12(2):83-7.	Silicon reduces aluminum accumulation in rats: relevance to the aluminum hypothesis of Alzheimer disease.
Mundy et al. Mol Chem Neuropathol 1997; 32(1-3):41-57.	Aluminum potentiates glutamate-induced calcium accumulation and iron-induced oxygen free radical formation in primary neuronal cultures.
McLachlan et al. Neurology 1996 February; 46(2):401-5.	Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminum in municipal drinking water employing weighted residential histories.
Forster et al. J Epidemiol Community Health 1995 June; 49(3):253-8.	Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England.
Kuroda & Kawahara. Gerontology 1995; 41(Suppl 1):2-6.	Application of long-term cultured neurons in aging and neurological research: aluminum neurotoxicity, synaptic degeneration and Alzheimer's disease.
Domingo et al. Res Commun Chem Pathol Pharmacol 1993 March; 79(3):377-80.	Effect of various dietary constituents on gastrointestinal absorption of aluminum from drinking water and diet.
Graves J. Clin Epidemiol 1990; 43(1):35-44.	The association between aluminum-containing products and Alzheimer's disease
Graves et al. Occup Environ Med 1998 September; 55(9):627-33.	Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease.
Salib & Hillier. Br J Psychiatry 1996 February; 168(2):244-9.	A case-control study of Alzheimer's disease and aluminium occupation.

Table 2 - Studies that presented a relation between exposure to Al and AD

Author and Bibliographic Reference	Title
Matsuzaki et al. J. Neurochem 2004 March; 88(6):1345-51.	Metals accelerate production of the aberrant splicing isoform of the presenilin-2.
Dave et al. Brain Res Bull 2002 June; 58 (2):225-33.	Effect of long-term aluminum feeding on kinetics attributes of tissue cholinesterases.
Trippi et al. Mutagenesis 2001 July; 16(4):323-7.	Spontaneous and induced chromosome damage in somatic cells of sporadic and familiar Alzheimer's disease patients.
Freitas et al. Cad. Saúde Pública 2001; 17(3):651-60.	The importance of the water analysis for the public health in two regions of Rio de Janeiro: a focus on fecal coliforms, nitrates and aluminum.
Kawahara et al. Brain Res Bull 2001 May; 55(2):211-7.	Effects of aluminum on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of β -amyloid protein.
Bosetti et al. Neuroreport 2001 March; 12(4):721-4.	Mitochondrial cytochrome c oxidase subunit II is selectively down-regulated by aluminum exposure in PC12S cells.
Oshiro et al. Biochim Biophys Acta 2000 November 15; 1502(3):405-14.	Gfai cells contribute more to iron and aluminum accumulation but are more resistant to oxidative stress than neuronal cells.
Rondeau et al. Am J Epidemiol 2000 July; 152(1):59-66.	Relation between aluminum concentrations in drinking water and Alzheimer's disease: an 8-year follow-up study.
Tanino et al. Biochem Biophys Res Commun 2000 May; 271(3):620-5.	Increase in phospholipase C-d1 protein levels in aluminum-treated rat brains.
Campbell et al. Proc Soc Exp Biol Med 2000 April; 223(4):397-402.	Aluminum increases levels of β -amyloid and ubiquitin in neuroblastoma but not in glioma cells.
Swegert et al. Mech Ageing Dev 1999 December; 112(1):27-42.	Effect of aluminium-induced Alzheimer like condition on oxidative energy metabolism in rat liver, brain and heart mitochondria.
Campbell et al. Free Radic Biol Med 1999 May; 26(9-10):1166-71.	Aluminum-induced oxidative events in cell lines: glioma are more responsive than neuroblastoma.
Rogers & Simon. Age Ageing 1999 Mar; 28(2):205-9.	A preliminary study of dietary aluminium intake and risk of Alzheimer's disease.
Mjoberg et al. Acta Orthop Scand 1997 December; 68(6):511-4.	Aluminum, Alzheimer's disease and bone fragility.
Paik et al. Arch Biochem Biophys 1997 August 15; 344(2):325-34.	Aluminum-induced structural alterations of the precursor of the non-A β component of Alzheimer's disease amyloid.
Neiva et al. Braz. J. méd. biol Res 1997; 30(5):599-604.	Aluminium induces lipid peroxidation and aggregation of human blood platelets.
Tokutake et al. Neurosci Lett 1995 February; 185(2):99-102.	Aluminium detected in senile plaques and neurofibrillary tangles is contained in lipofuscin granules with silicon, probably as aluminosilicate.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudo 1 - Al produces an age-dependent learning deficit.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudo 4 - Aluminum intoxication reduces hippocampal acetylcholine overflow.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudo 5 - The Al induce learning deficit is associated with attenuation of hippocampal acetylcholine overflow.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudo 6 - The entry of Al into the brain is rapid and is a function of brain site, animal species, and Al form.
Yokel et al. Cell Mol Neurobiol 1994 December; 14(6):791-808.	Studies of aluminum neurobehavioral toxicity in the intact mammal - Estudo 7 - Steady-state Al brain-blood ratios are <1 for several Al forms, further suggesting active processes at the BBB affect brain Al distribution.
Harrington et al. Lancet 1994 April; 343(8904):993-7.	Alzheimer's disease-like changes in tau protein processing: association with aluminium accumulation in brains of renal dialysis patients.

Πίνακας 1 & 2: Ferreira P.C., Prai K.A., Takayanagui A.M.M. Segura-Nunoz SI Aluminium as a risk factor for Alzheimer's disease. Rev Latino -am Enfermagem 2008; 16(1):151-7 [65]

3.15. Μεσογειακή διατροφή

Εισαγωγή

Η Μεσογειακή διατροφή (MeDi) χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη λαχανικών, όσπρια, δημητριακά, υψηλή πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών οξέων (κυρίως με τη μορφή ελαιολάδου) αλλά χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων, μετρίως υψηλή πρόσληψη ψαριών, χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων (κυρίως τυρί ή γιαούρτι), χαμηλή κατανάλωση κρέατος και πουλερικών και μέτρια ποσότητα αιθανόλης, κυρίως με τη μορφή κρασιού [158].

Συνοψίζοντας, τα χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής είναι:

- Υψηλή κατανάλωση μονοακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά
- Υψηλή κατανάλωση οσπρίων
- Υψηλή κατανάλωση σιτηρών (ψωμί)
- Υψηλή κατανάλωση φρούτων
- Υψηλή κατανάλωση λαχανικών
- Μέτρια ως υψηλή κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών
- Μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων
- Μέτρια κατανάλωση αλκοόλης (κρασί)
- Χαμηλή κατανάλωση κρέατος και συναφών προϊόντων

Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής είναι μια σχηματική απεικόνιση αυτών των διατροφικών οδηγιών. Η βάση της αναφέρεται σε τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά ενώ η κορυφή της σε τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται σπάνια, με όλα τα υπόλοιπα τρόφιμα να βρίσκονται στις ενδιάμεσες θέσεις.



- Υδατάνθρακες και φυτικές ίνες

Στη βάση της Μεσογειακής Πυραμίδας είναι οι τροφές (κυρίως μη επεξεργασμένες) που είναι πλούσιες σε υδατάνθρακες και φυτικές ίνες, όπως ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι, καλαμπόκι, πλιγούρι, πατάτα και δημητριακά. Αυτές οι τροφές είναι πλούσιες σε ενέργεια, βιταμίνες, μέταλλα και φυτικές ίνες.

- Φρούτα λαχανικά και όσπρια

Τα φρούτα, τα λαχανικά και τα όσπρια παρέχουν φυτικές ίνες, ουσιώδη μεταλλικά στοιχεία και βιταμίνες, συμπεριλαμβανομένων και των αντιοξειδωτικών βιταμινών.

- Ελαιόλαδο

Η πηγή λίπους στη Μεσογειακή διατροφή προέρχεται κυρίως από το ελαιόλαδο (μονοακόρεστα λιπαρά οξέα τα οποία αποτελούν το 15-20% των συνολικών ημερήσιων θερμίδων), το 10-15% είναι πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, ενώ λιγότερο από το 10% των λιπαρών είναι κορεσμένα.

- Γαλακτοκομικά

Για την ομάδα των γαλακτοκομικών η Μεσογειακή Διατροφή προτείνει κυρίως γιαούρτι και τυρί, καθημερινά σε μέτρια ποσότητα. Από τα γαλακτοκομικά προσλαμβάνουμε κυρίως ασβέστιο, πρωτεΐνες και βιταμίνες.

- Ψάρια, πουλερικά και Θαλασσινά

Τα ψάρια και τα πουλερικά συνιστώνται να καταναλώνονται και 2 με 4 φορές την εβδομάδα διότι είναι κύρια πηγή πρωτεϊνών και είναι πλούσιες σε βιταμίνη Β και σίδηρο. Τα ω-3 λιπαρά οξέα που προέρχονται από τα λιπαρά ψάρια (σαρδέλα, γαύρος, σκουμπρί, τσιπούρα, ρέγκα, σολομός) είναι λίπος που είναι αποδεδειγμένα ευεργετικό. Τα θαλασσινά (καβούρια, χταπόδι, καλαμαράκια, μύδια, στρείδια) περιέχουν ελάχιστο λίπος, για αυτό και η περιεκτικότητά τους σε ω-3 λιπαρά είναι αμελητέα. Ωστόσο, περιέχουν βιταμίνη Β₁₂, φώσφορο καθώς και χοληστερόλη.

- Κόκκινο κρέας

Στη Μεσογειακή Διατροφή το κόκκινο κρέας βρίσκεται στη κορυφή της πυραμίδας, παρόλο που είναι εξαιρετική πηγή σιδήρου και πρωτεΐνης υψηλής βιολογικής αξίας. Η μειωμένη κατανάλωση του κόκκινου κρέατος (ελάχιστες φορές το μήνα) οφείλεται στο ότι το κόκκινο κρέας έχει συνδεθεί με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, τον καρκίνο του παχέως εντέρου και την παχυσαρκία και αυτό επειδή εκτός από πρωτεΐνη περιέχει και κορεσμένο λίπος.

- Κόκκινο κρασί

Το κόκκινο κρασί όταν καταναλώνεται με μέτρο (1-2 ποτηράκια την ημέρα) έχει αποδεδειγμένα ευεργετική δράση στο καρδιαγγειακό σύστημα και βοηθά στη διατήρηση της «καλής χοληστερόλης» (HDL) και στην ελαστικότητα του ευδοθηλίου χάρη των φλαβονοειδών ουσιών που περιέχει.

3.15.1. Μεσογειακή Διατροφή και νόσος Alzheimer

Η Μεσογειακή Διατροφή (MeDi) είναι ένα πρότυπο διατροφής το οποίο έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο για διάφορες μορφές καρκίνου, παχυσαρκίας, δυσλιπιδαιμίας, υπέρτασης, ανώμαλο μεταβολισμό γλυκόζης, στεφανιαίας νόσου και γενικά θνησιμότητα [158, 159]. Πρόσφατα αποδείχτηκε ότι η υψηλότερη τήρηση της MeDi συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο για τη νόσο Alzheimer [159, 160]. Ακόμη όμως δεν έχει διερευνηθεί αν η MeDi συνδέεται με την περαιτέρω πορεία της νόσου και την πρόγνωση. Λόγω του ότι η μεγαλύτερη τήρηση στην MeDi έχει συσχετιστεί με μικρότερο κίνδυνο για μια σειρά ιατρικών καταστάσεων και ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης της υψηλής θνησιμότητας στο γενικό πληθυσμό, διάφορες μελέτες υποθέτουν ότι μπορεί να συνδέεται επίσης με μειωμένη θνησιμότητα σε ασθενείς με τη νόσο Alzheimer [158, 161].

Σύμφωνα με μια μελέτη, με επικεφαλή τον Δρ Νικόλαο Σκαρμέα [162], οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη τήρηση στη MeDi συσχετίστηκε με χαμηλότερη θνησιμότητα στη νόσο Alzheimer. Στη μελέτη αυτή έδειξαν ότι τα άτομα με μια μέτρια τήρηση MeDi, σε σύγκριση με τα άτομα με χαμηλότερη τήρηση στη MeDi, ήταν 29 με 35% λιγότερο πιθανό να πεθάνουν, ενώ εκείνα με υψηλότερη τήρηση στη MeDi έζησαν 1,33 χρόνια περισσότερο σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν χαμηλότερη τήρηση στη MeDi, ενώ εκείνα που είχαν τη μεγαλύτερη τήρηση στη MeDi είχαν τη μεγαλύτερη επιβίωση με 3,91 χρόνια περισσότερα.

Ένας από τους πιθανούς μηχανισμούς μέσω του οποίου η MeDi μπορεί να ασκεί προστατευτική δράση για τη νόσο Alzheimer θα μπορούσε να είναι η αγγειακή. Πρόσφατα σε μια μελέτη [159], ο Σκαρμέας και οι συνεργάτες του εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της MeDi και της νόσου Alzheimer σε διαφορετικούς πληθυσμούς με τη νόσο και προσπάθησαν να διερευνήσουν πιθανή διαμεσολάβηση από αγγειακές οδούς. Τα αποτελέσματα της μελέτης

αυτής έδειξαν ότι η υψηλότερη τήρηση στη MeDi συσχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο για τη νόσο Alzheimer (βλέπε σχήμα figure 3).

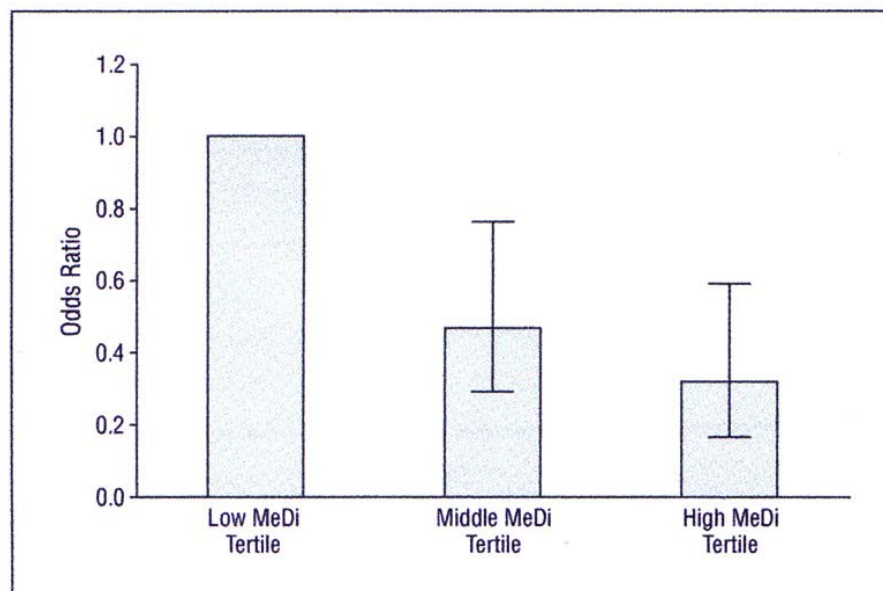


Figure 3. Odds ratios and 95% confidence intervals (bars) for subjects with Alzheimer disease vs nondemented subjects, for each Mediterranean diet (MeDi) adherence tertile based on logistic regression models that adjusted for cohort, age, sex, ethnicity, education, apolipoprotein E genotype, caloric intake, smoking, comorbidity index, and body mass index (calculated as weight in kilograms divided by height in meters squared).

Παρόλα αυτά η συσχέτιση αυτή δεν φάνηκε να μεσολαβείται από την αγγειακή νοσηρότητα. Αυτό θα μπορούσε να είναι το αποτέλεσμα είτε της εμπλοκής άλλων βιολογικών μηχανισμών (οξειδωση, φλεγμονή) είτε λάθος μετρήσεις των αγγειακών μεταβλητών. Βέβαια, υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν το αντίθετο, δηλαδή ότι οι αγγειακές νοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένου του διαβήτη, της υπέρτασης, της δυσλιπιδαιμίας σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer [167, 168] και έχουν έντονα αποδεικτικά στοιχεία που αφορούν ότι η Μεσογειακή Διατροφή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο των αγγειακών παραγόντων κινδύνου [158, 159].

Η επιδημιολογική μελέτη ATTICA [163] έδειξε ότι η υψηλότερη τήρηση στη MeDi συσχετίστηκε με χαμηλότερη CRP (C-αντιδρώσα πρωτεΐνη). Η CRP είναι ένας πιθανός δείκτης φλεγμονής για τη νόσο Alzheimer. Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες με την υψηλότερη τήρηση στη MeDi είχαν 20% χαμηλότερα επίπεδα CRP.

Τέλος, η ίδια μελέτη εξέτασε και έναν άλλο παράγοντα που μεσολαβεί σε φλεγμονώδεις αντιδράσεις και έχει συσχετιστεί με μεγαλύτερη εξασθένιση των γνωστικών λειτουργιών. Ο παράγοντας αυτός είναι η κυτοκίνη IL-6. Οι συμμετέχοντες με την υψηλότερη τήρηση στη MeDi είχαν 17% χαμηλότερα επίπεδα ορού IL-6.

Έχει αποδειχτεί ότι η Tyrosol και το Caffeic Acid, τα οποία έχουν βρεθεί στο έξτρα παρθένο ελαιόλαδο και στο κρασί (τα οποία είναι ουσιώδη στοιχεία της MeDi) μειώνουν σημαντικά την παραγωγή IL-6 από μονοπύρρηνα κύτταρα περιφερειακού αίματος σε υγιείς ηλικιωμένους [163].

Το οξειδωτικό στρες θα μπορούσε να είναι ένας άλλος βιολογικός μηχανισμός που αφορούν στην AD και στη MeDi. Στη νόσο Alzheimer έχει επικαλεστεί σαφώς υψηλότερο οξειδωτικό στρες [164]. Οι φαινόλες και πολλές άλλες ουσίες με σημαντικές αντιοξειδωτικές ιδιότητες, όπως το ελαιόλαδο [165], το κρασί, τα φρούτα και τα λαχανικά, οι βιταμίνες C και E και τα καροτενοειδή βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα συστατικά της MeDi [166]. Μελέτες παρέμβασης με Μεσογειακού τύπου τρόφιμα ανέφεραν σημαντικές μειώσεις των δεικτών του οξειδωτικού στρες, όπως οι ισοπροστάνες [166].

3.15.2. Κρασί

Το κρασί εκτός του οινοπνεύματος, περιέχει βιολογικά ενεργές ουσίες, όπως τα αντιοξειδωτικά φλαβονοειδή. Αρκετές προοπτικές μελέτες έχουν εξετάσει την σχέση κατανάλωσης του κρασιού και νόσου Alzheimer.

Η ανάλυση των Orgogozzo et al. [178] σε δείγμα 3.777 Γάλλων ηλικίας > 65 ετών έδειξε ότι η συχνότητα εμφάνισης της νόσου Alzheimer ήταν χαμηλότερη σε άτομα που έπιναν μια μέτρια ποσότητα οίνου, μεταξύ 250 και 500 ml/day (3-4 ποτήρια) σε σχέση με τα άτομα που δεν κατανάλωναν οίνο.

Μια άλλη ανάλυση των Larrieu et al. [177] σε δείγμα 2.950 Γάλλων με 8 έτη παρακολούθησης έδειξε μειωμένο κίνδυνο για νόσο Alzheimer στην ομάδα μέτριας κατανάλωσης κρασιού (250 – 500 ml/ημέρα) σε σχέση με την ομάδα μηδενικής κατανάλωσης. Μάλιστα από τα ευρήματα άλλων μελετών, φάνηκε ότι μόνο το κρασί, συγκριτικά με τα υπόλοιπα αλκοολούχα ποτά ή το οινόπνευμα συνολικά, έχει ευνοϊκή δράση.

Η προοπτική μελέτη των Luchsinger et al. [179], σε δείγμα 980 Αμερικανών ηλικίας >65 ετών επίσης έδειξε συσχέτιση της πρόσληψης μέχρι 3 ποτηριών κρασιού ημερησίως, και όχι της κατανάλωσης μπύρας, ποτών ή οινοπνεύματος συνολικά, με μειωμένο κίνδυνο για νόσο Alzheimer. Μετά από εξέταση για το ε4 αλληλίο του γονιδίου ApoE, η σχέση παρέμεινε σημαντική μόνο σαν φέροντες αυτού.

Αντίθετα, η μελέτη των Barberger – Gateau et al. [176], δεν έδειξε συσχέτιση της κατανάλωσης κρασιού με την νόσο Alzheimer. Άλλες προοπτικές μελέτες έδειξαν προστατευτική δράση του οινοπνεύματος, η οποία δεν διαφοροποιείται ανάλογα με το είδος του ποτού που καταναλώνεται [180, 181].

Συνοψίζοντας τα παραπάνω, καταλήγουμε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα μπορούν να θεωρηθούν αντικρουόμενα και για αυτό χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για το αν η μέτρια κατανάλωση οίνου ή η κατανάλωση άλλων οινοπνευματωδών ποτών μπορεί να είναι ένα προληπτικό μέτρο κατά της νόσου Alzheimer.

3.15.3. Ελαιόλαδο

Το ελαιόλαδο είναι ένα σημαντικό συστατικό της παραδοσιακής Μεσογειακής διατροφής. Έχει προταθεί ότι το ελαιόλαδο μειώνει την συχνότητα της νόσου Alzheimer [160]. Το ελαιόλαδο περιέχει 70 – 80% των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) (ελαϊκό οξύ 18:1 n-9) και 8 – 10% των πολυακόρεστων οξέων (PUFA) (λινελαϊκό οξύ 6 – 7 % και α-λινολενικό οξύ 1-2%) [189], βέβαια, με μεγάλη διακύμανση ανάλογα με την περιοχή παραγωγής, το κλίμα, την ποικιλία, όταν συλλέγεται αυτό.

Πρόσφατες δημοσιεύσεις σχετικά με την διατροφή στην άνοια επικεντρώθηκαν ειδικά στα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, αλλά λίγες μελέτες εξετάζουν την σύνδεση με την πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων. Μια μελέτη [190] έδειξε ότι η χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA), μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) και χοληστερόλης συσχετίστηκαν με καλύτερες γνωστικές επιδόσεις.

Ωστόσο, το ελαιόλαδο είναι κάτι περισσότερο από μονοακόρεστο λίπος. Το ελαιόλαδο είναι ένα λειτουργικό τρόφιμο το οποίο, πέραν του ότι έχει υψηλό επίπεδο MUFA, περιέχει και άλλα δευτερεύοντα συστατικά με βιολογικές ιδιότητες, όπως τα φυσικά αντιοξειδωτικά

συμπεριλαμβανομένων των φαινολών. Οι περισσότερες από τις αντιοξειδωτικές ουσίες έχει υποτεθεί ότι έχουν προστατευτική επίδραση κατά της άνοιας και της γνωστικής δυσλειτουργίας.

Επιλεκτικά αντιοξειδωτικά, συμπεριλαμβανομένων της βιταμίνης Ε και των φλαβονοειδών, μπορούν να μειώσουν την βλάβη στο νευρικό σύστημα και τον θάνατο από τις οξειδωτικές αντιδράσεις, την οξείδωση των πρωτεϊνών, ζημιά στις κυτταρικές μεμβράνες. Πολυάριθμες είναι οι μελέτες που υποστηρίζουν τις υποθέσεις που έχουν συσχετιστεί με τις αντιοξειδωτικές ουσίες. Παρόλα αυτά είναι δύσκολο να είναι πιο ακριβείς, όσον αφορά το μηχανισμό με τον οποίο το ελαιόλαδο ασκεί ενεργητική επίδραση στα γνωστικά αποτελέσματα και απαιτούνται περεταίρω μελέτες [165].

3.15.4. Ροφήματα

Καφές και τα συστατικά

Η μακροπρόθεσμη επίδραση του καφέ, ο οποίος είναι ρόφημα με βραχυπρόθεσμη ψυχοτρόπο δράση στον κίνδυνο άνοιας, έχει μελετηθεί σε σχέση με τη νόσο Alzheimer και τη γνωσιακή απώλεια. Η προοπτική μελέτη των Lindsay et al [182] συσχέτισε την καθημερινή κατανάλωση καφέ με μειωμένο κίνδυνο για τη νόσο Alzheimer.

Η καφεΐνη, βασικό συστατικό του ροφήματος αυτού, πιθανόν να μπορεί να αντιστρέψει τις βλάβες του εγκεφάλου που παρατηρούνται σε ασθενείς με τη νόσο και να αποκαθιστά σε σημαντικό βαθμό τη μνήμη τους.

Η ελπίδα αυτή βασίζεται σε πειράματα που έγιναν σε γενετικά τροποποιημένους ποντικούς, οι οποίοι αναπτύσσουν τη νόσο με εναπόθεση πλάκας β-αμυλοειδούς ουσίας στον εγκέφαλο και απώλεια μνήμης τους. Το ενδιαφέρον για τις προστατευτικές ιδιότητες του καφέ εναντίον της ασθένειας αυξήθηκε σημαντικά μετά από δημοσίευση μιας έρευνας από την Πορτογαλία που έχει δείξει ότι ασθενείς με τη νόσο είχαν καταναλώσει λιγότερη καφεΐνη κατά τα 20 χρόνια που είχαν προηγηθεί σε σύγκριση με ανθρώπους που δεν έπασχαν από τη νευροεκφυλιστική αυτή νόσο.

Νέες ελεγχόμενες έρευνες σε πειραματόζωα επιτρέπουν στους επιστήμονες να απομονώσουν τη δράση της καφεΐνης στη μνήμη από άλλους παράγοντες όπως η διατροφή.

Συγκεκριμένα, ερευνητές από το πανεπιστήμιο της Νοτίου Φλόριντας μελέτησαν 55 ποντίκια που ήταν γενετικά τροποποιημένα. Στην ηλικία των 18-19 μηνών των ποντικών που αντιστοιχεί στην ηλικία των 70 ετών στους ανθρώπους διεξήγαγαν τεστ που τεκμηρίωσαν ότι παρουσίαζαν προβλήματα μνήμης. Στη συνέχεια, χορήγησαν στα μισά ποντίκια καφεΐνη ενώ στα άλλα νερό. Η ποσότητα που έλαβαν ήταν 500mg/day. Στο τέλος της δοκιμής που διήρκεσε 2 μήνες, τα τεστ έδειξαν ότι τα ποντίκια, στα οποία είχαν χορηγήσει καφεΐνη, είχαν πολύ καλύτερα αποτελέσματα στην αξιολόγηση της μνήμης τους από ότι τα ποντίκια στα οποία είχαν χορηγήσει νερό.

Σε ιστολογικές εξετάσεις που έγιναν μετά, βρέθηκε ότι ο εγκέφαλος των ποντικών (στα οποία έχει χορηγηθεί καφεΐνη) είχε 50% σχεδόν μείωση των επιπέδων β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης. Οι ίδιοι ερευνητές εισηγούνται ότι η καφεΐνη καταστέλλει τις φλεγμονώδεις αντιδράσεις στον εγκέφαλο που οδηγούν στην αύξηση της β-αμυλοειδούς. Η δόση της καφεΐνης που χρησιμοποιήθηκε ισοδυναμεί με πέντε (5) φλιτζάνια καφέ. Επισημαίνεται ότι η καφεΐνη μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια ως φάρμακο, εισέρχεται εύκολα στον εγκέφαλο και θα μπορούσε μελλοντικά, εάν αποδειχτεί αποτελεσματική, να χρησιμοποιηθεί τόσο για την πρόληψη όσο και τη θεραπεία της νόσου. Προς το παρόν, δεν μπορεί να γίνει σύσταση για χορήγηση καφεΐνης [182, 183].

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Συμπερασματικά, η νόσος Alzheimer αποτελεί μια χρόνια εκφυλιστική νόσο και παρά την παγκόσμια ερευνητική προσπάθεια που έχει γίνει και γίνεται παγκοσμίως, η αιτιολογία της νόσου είναι προς το παρόν άγνωστη. Στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών δεν υπάρχει κληρονομική προδιάθεση αν και για το πότε θα αρχίσει η νόσος ή για το πόσο γρήγορα θα εξελιχθεί έχουν εντοπιστεί πάνω από 200 γονίδια, κυρίως στα χρωμοσώματα 1, 14, και 21. Τυχόν μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη εναπόθεση του β-αμυλοειδούς στον εγκέφαλο. Ένα άλλο γονίδιο που μάλλον προδιαθέτει για τη νόσο Alzheimer εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 19 και είναι επίσης υπεύθυνο για την αυξημένη εναπόθεση του β-αμυλοειδούς. Οι επιστήμονες θεωρούν ότι ποικίλοι είναι οι παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση της νόσου Alzheimer. Όπως, οι γενετικοί παράγοντες, η ηλικία, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, οι ενδοκρινικοί και ορμονικοί παράγοντες, οι τοξικοί παράγοντες, ο αγγειακός παράγοντας. Τα συμπτώματα της νόσου, όσο αυτή εξελίσσεται, επιδεινώνονται. Η πιο σημαντική κατηγορία συμπτωμάτων που εμφανίζονται στη νόσο Alzheimer είναι τα νευροψυχιατρικά και συμπεριφορικά συμπτώματα, τα οποία αποτελούν μια ξεχωριστή κλινική οντότητα. Οι διαταραχές του συναισθήματος παρατηρούνται κυρίως στα αρχικά στάδια, ενώ οι ψυχωσικές και οι διεγερτικές διαταραχές παρατηρούνται στα άτομα με μέτρια μορφή της νόσου. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να εμφανίζονται και στη σοβαρή μορφή της νόσου, απλά γίνονται λιγότερο αντιληπτά λόγω της επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς και της κυριαρχίας των νευρολογικών συμπτωμάτων. Επίσης αποτελούν βασικό παράγοντα κινδύνου σωματικής και ψυχικής επιβάρυνσης του περιθάλποντα. Η διάγνωση της νόσου Alzheimer πραγματοποιείται με αυτοψία του εγκεφαλικού ιστού και η εύρεση των χαρακτηριστικών παθολογοανατομικών ευρημάτων της νόσου, η οποία όμως πραγματοποιείται μετά το θάνατο του ασθενούς. Παρόλα αυτά μπορεί να πραγματοποιηθεί διάγνωση με μεγάλη ακρίβεια μιας «πιθανής» νόσου Alzheimer και όταν ο ασθενής είναι ακόμη εν ζωή με διάφορες μεθόδους. Αυτές είναι ο νευροψυχολογικός έλεγχος, οι νευροαποικονιστικές εξετάσεις, οι εξετάσεις αίματος, η εξέταση πρωτεϊνών του εγκεφαλονωτιαίου υγρού και διάφορες άλλες.

Πρέπει να τονιστεί ότι μέχρι στιγμής δεν υπάρχει θεραπεία για τη νόσο του Alzheimer. Παρόλα αυτά υπάρχουν φαρμακευτικές και μη φαρμακευτικές μέθοδοι που μάλλον επιβραδύνουν την εξέλιξή της. Γι' αυτό είναι πολύ σημαντικό η διάγνωση να πραγματοποιείται όσο το δυνατόν πιο έγκαιρα. Η συμπτωματική θεραπεία της νόσου βασίζεται προς το παρόν στη χολινεργική υπόθεση, η οποία υποστηρίζει ότι πολλά από τα γνωστικά, λειτουργικά και συμπεριφορικά

συμπτώματα προέρχονται από τη μειωμένη δραστηριότητα των συστημάτων της ακετυλοχολίνης του εγκεφάλου.

Η διατροφή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νόσο Alzheimer, αν και μέχρι τώρα δεν έχει βρεθεί κάποιος σαφής τρόπος αντιμετώπισης της νόσου και ενδεδειγμένη διατροφική παρέμβαση. Πάρα ταύτα, η σημασία της διατροφής είναι καθοριστική στην καθυστέρηση εμφάνισης ή και υποβάθμισης της νόσου, καθώς επίσης και η εξατομίκευση των συστάσεων για κάθε ασθενή για την ολική ενεργειακή πρόσληψη, με απώτερο στόχο την πρόληψη των σωματικών αλλοιώσεων που εμφανίζονται με την πάροδο της ηλικίας και των εντοπισμένων προβλημάτων με το ενεργειακό ισοζύγιο. Η Μεσογειακή Διατροφή, ως ένα πρότυπο διατροφής, φαίνεται να συσχετίζεται ισχυρά με τη νόσο Alzheimer. Μια διατροφή πλούσια σε ψάρι, λαχανικά, όσπρια, φρούτα, δημητριακά και ελαιόλαδο και την ίδια στιγμή, φτωχή σε κρέας, κορεσμένα λιπαρά και γαλακτοκομικά προϊόντα διατροφής, σε συνδυασμό με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, μπορεί να αποτελέσει ασπίδα ενάντια στη νόσο Alzheimer.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Doug Richards, Tom Clark & Carl Clark, The human brain and its disorders, oxford.
2. Du W, Diluca C, Growdon JH, Weight loss in Alzheimer's, J. Geriatr Psychiatry Neurol, 1993,6 34-8.
3. Λογοθέτη I, Μυλωνά I, Νευρολογία, University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 2004
4. Parkin A, Μνήμη, Παριανού, Αθήνα 2000
5. Κωσταρίδου – Ευκλείδη Α., Θέματα Γηροψυχολογίας και Γεροντολογίας, Αθήνα 1999, Ελληνικά Γράμματα..
6. Arnold k., Lehfeld H., Musler Th., Eyzigkeit H., Scale Properties of the D-Scale in Severe Dementia, Neurobiol. Aging, 19 (Suppl.45) abstract no.30. 1998.
7. Ρούσσος X. (επιμ), Νευρολογία: Γνωσιακές Διαταραχές στο Νοσολογία, 3^η έκδοση, Αθήνα. Π.Χ. Πασχαλίδης, 1995: 2932-2933.
8. McPhee S, Μουτσόπουλος X. Παθολογική φυσιολογία, 2^η έκδοση, Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 2000: 269-272.
9. Lemone P., Burke K., Medical-Surgical Nursing: Critical Thinking in Client Care, 3rd ed., New Jersey: Pearson, 1990: 1805-1816.
10. Ralph n. Martins, Clin Wern Chan et. Al., b-Amyloid and Oxidative Stress in the Pathogenesis of Alzheimer's disease.
11. Μουτσόπουλος X. (επιμ), Cecil βασική Παθολογία. Β' Τόμος. 5^η έκδοση: Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, 2003: 1101-1103.
12. Patterson C, Feightner J, Garcia A. et.al, Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease, CMAJ 2008; 178 (5): 548-556.

13. Bick k, Amaducci L, Pepeu G. The early story of Alzheimer's disease, Acta Neurol Scand 1996 (Suppl 165): 3-12.
14. Hofman A (1997), the Epidemiology of Alzheimer's disease in Alzheimer's Dementia, the 16th International Bayer Pharma Press Seminar, Paris.
15. Krouse's, Food nutrition and Diet Therapy, (11th edition), 1097-1100.
16. Rocca WA, Bonaiuto S, Lippi A et.al, Prevalence of clinically diagnosed Alzheimer's disease and other dementing disorders: a door- to door survey in Apignano, macerate province, Italy, Neurology (1990) 40: 626-631.
17. Chandra V., Kokmen E. Schoenberg BS, et.al., Head trauma with loss of consciousness as a risk factor for Alzheimer's disease, Neurology (1989) 39:1576-1578.
18. Nourhashemi F, Gillete-Guyonnet S, Andriea S. et al., Alzheimer disease: protective factors. Am J Clin Nutr 2000, 71 (suppl): 6435-95.
19. Τοξικά βαρέα μέταλλα και η ειδική επίδραση τους στα διάφορα είδη της άνοιας, Δημητριάδης Ε.Α. Α' Νευρολογική Κλινική ΑΧΕΠΑ, Α.Π.Θ., Encephalos Journal.
20. Τσίκου Ν., Καραγεωργακοπούλου – Γραβάνη Σ. Νοσηλευτική ΙΙ, Έλλην, Αθήνα 1996.
21. McKhann G, Drachman D, Folstein M. et.al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS - ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease, Neurology 1984; 34: 939-44.
22. Howard H., Feldman MD, Claudia Jacova et.al, Diagnosis and Treatment of Dementia: 2. Diagnosis. CMAJ 2008; 178 97): 825-36.
23. M.Z. Smith et al, Dementia and Geriatric Cognitive Disorder, 2001; 12: 281-288, Copyright Karger, 2001.
24. Freedman M, Kaplan E, Delis D et al., Clock drawings: a neuropsychological analysis. Oxford (UK): Oxford University Press; 1994.

25. Φουντουλάκης Κ., Τσολάκη Μ., Χαντζή Ε. Κάζης Α., MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE). Εφαρμογή του στον Ελληνικό πληθυσμό σε ασθενείς με άνοια. Εγκέφαλος 1994, 31: 93-102.
26. Simon Lovestone, Serge Gauthier, Η αντιμετώπιση της άνοιας, Βαγιανάκης, Αθήνα, 2003.
27. Perry K., Tomlinsonbe, Blessed G., Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia, BMI 2, 1457-1459, 1973.
28. David B., Hogan MD, peter Bailey MD et. al., Diagnosis and treatment of dementia: 5, Nonpharmacologic and pharmacologic therapy for mild to moderate dementia, CMAJ 2008, 179.
29. Rosler M., Retz – Junginger P., Dennler HJ., Effects of two- year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease, Behav neurol 1998/1999; 11: 211-216.
30. Doody RS, Geldmacher DS, Gordon B et.al., Open- label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer's disease, Arch Neurol 2001; 58: 427-433.
31. McLendon BM, Doraiswamy PM, Defining meaningful change in Alzheimer's disease trials: The donepezil experience, J Geriatr Psychiatry Neurol 1999, 12, 39-48.
32. Watkins PB, Zimmerman JH, Knapp MJ et al., Hepatotoxic effects of tacrine administration inpatients with Alzheimer's disease, JAMA 1994, 271, 992-998.
33. Evans DA, Funkenstein H, Albert MS et.al., Prevalence of Alzheimer's disease in a community population of older persons; higher than previously reported, JAMA 1989; 262: 2551-2556.
34. Vellas B., Ingla F., Potkin S et.al. Interim results from an international clinical trial with rivastigmin evaluating a 2-week titration rate in mild to severe Alzheimer's disease patients. Into J Geriatric Pscopharm 1998; 1; 140-144.

35. Siesjio BK, Historical overview: calcium, ischemia and death of brain cells. *Ann NY Acad Sci* 1998; 52; 638-661.
36. Khachaturian ZS, Towards theories of brain aging. In: Kay DS, Burrows GW (eds) *Handbook of Studies in Psychiatry and Old Age*. Elsevier. Amsterdam 1984:7-30.
37. Markesbery WR, Carney JM, Oxidative alterations in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 1999; 9; 133-146.
38. Lethem R, Orrell M. Antioxidants and dementia. *Lancet* 1997; 349: 1189-1190.
39. Sano M, Ernesto C, Thomas RG et al. for the members of the Alzheimer's Disease Cooperative Study. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1997; 336: 1216-1222.
40. Gerlach M. Youdim MBH, Riederer P. Pharmacology of selegiline. *Neurology* 1996; 47 (Suppl 3): 5137-5145.
41. David B. Hogan, Progress update: Pharmacological treatment on Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007;3(5) 569-578.
42. Defeudis FV, Ginkgo Biloba extract (Egb761): from chemistry to the clinic. Wiesbaden, Ullstein Medical, 1998.
43. Hofferberth B., The efficacy of Egb 761 in patients with senile dementia of Alzheimer type, a double blind placebo-controlled study on different levels of investigation, *Human Psychopharmacol* 1994; 9: 215-222.
44. Jain KK. Evaluation of memantine for neuroprotection in dementia *Exp Opin Invest Drugs* 2000; 9; 1397-1406.
45. Barnes CE, Danyzs W, parsons CG, Effects of the uncompetitive NMDA receptor antagonist memantine on hippocampal long-term potentiation, short-term exploratory modulation and spatial memory in awake, freely moving rats. *Eur Neurosci* 1996; 8: 565-571.

46. Pappola MA, Sos M, Omar RA et al., Melatonin prevents death of neuroblastoma cells exposed to the Alzheimer amyloid peptide, *J Neurosci* 1997;17:1683-1690.
47. Rogers J., Kirby LC, Hempelman SR et al., Clinical trial of indomethacin in Alzheimer disease. *Neurology* 1993; 43:1609-1611.
48. Weggen S, Erikson JL, Das P. et al; A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Ab42 independently of cyclooxygenase activity, *Nature* 2001;414:212-216.
49. McGeer PL, McGeer EG, Chronic inflammation in Alzheimer disease offers therapeutic opportunities. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2001; 1; 53-60.
50. Asthana S. Craft S. Baker LD et al, Cognitive and neuroendocrine response to transdermal estrogen in postmenopausal women with Alzheimer disease: results of a placebo-controlled, double-blind, pilot study, *Psychoneuroendocrinology* 1999; 24: 657-677.
51. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C et al, Estrogen replacement therapy for treatment of mild and moderate Alzheimer disease, *JAMA* 2000; 283:1007-1015.
52. Halley RW, Is there a connection between the concentration of cholesterol circulating in plasma and the rate of neuritic plaque formation in Alzheimer disease, *Arch Neurol* 2000; 57: 1410-1412.
53. Ott A, Stolk RP, Van Harskamp F et al, Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam study, *Neurology* 1999; 53: 1937-1942.
54. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P. et al; Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl Coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57: 1439-1443.
55. Teri L., Logsdon RG, Komoto J, Mc Curry SM, Behavioral treatment of depression in dementia patients: A controlled clinical trial, *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*; 1997;32B; 159-166.

56. Gottesman LE, Quarterman CE Cohn GM, Psychosocial treatment of the aged, In: Eisdorfer C, Lawton MP, The physiology of adult development and aging, American Psychological Association, Washington, DC, 1973.
57. Folsom JC, Boies B1, Pommerenck D, Life adjustment techniques for use with the dysfunctional elderly, Aged Care Serr Rev 1978; 1:1-12.
58. Ingebreetsen R, The relationship between physical activity and mental factors in the elderly, Scand J Soc Med 1982;29:153-159.
59. Cavanaugh JC, Dunn NJ, Mowery D et al, Problem-solving strategies in dementia patient-caregiver dyads. Gerontologist 1989; 29: 156-158.
60. Ford M, Fox J, Fitch S et al, Light in the darkness- Nurs Times 1987; 83:26-29.
61. Holmberg S, Evaluation of a clinical intervention for wanderers on a geriatric nursing unit, Arch Psychiatr Nurs, XI: 21-28.
62. Bach D, Bach M, Bohmer F et al., Reactivating occupational therapy: a method to improve cognitive performance in geriatric patients. Age Ageing 1995; 24: 222-226.
63. Serge Gautier, Νόσος του Alzheimer και πρωτοβάθμια περίθαλψη, Βαγιανάκης, Ιατρικές εκδόσεις Β' έκδοση 2000.
64. Ε. Καπάκη, Γ.Π. Παρασκευάς, Σύγχρονη θεραπευτική θεώρηση της νόσου Alzheimer και άλλων ανοϊκών διαταραχών, Εκδόσεις BHTA medical arts, Αθήνα 2000.
65. Ferreira PC, Piai KA, Takayanagui AMM, Segura-Munoz SI, Aluminum as a risk factor for Alzheimer's disease. Rev Latini-am Enfermagen 2008; 16 (1):151-157.
66. Eric T., Peohlman and Roman V. Dvorak. Energy expenditure, energy intake and weight loss in Alzheimer's disease. Am J Clin Nutr 2000; 71 (suppl): 650-55
67. Bucht G. and Sandeman P., Nutritional Aspects of dementure, especially Alzheimer's disease. Age and Aging 1990; 19: 532-6

68. Hancock M.R., Hullen P.R., Atlard P.R., King J.R. and Morgan D.B., Nutritional state of elderly women on admission to mental hospital. *Br J Psych* 1985; 147: 404-7
69. Tomas B. *Manual of Dietetic Practice*. 3rd Ed., 2001. Blackwell Publishing UK.
70. Litchfield M., Wakefield L., Nutrient intake and energy expenditure of residents with senile dementia of the Alzheimer's type. *J Am Diet Assoc* 1987; 211-3.
- 70b. Shiveley I.R., Connolly P.J. *Medical Nutrition Therapy for Neurologic Disorders* in: Mahan K., Escott-Stump S. *Food, nutrition and diet therapy*, 11th ed. 2003, Saunders Company, Pennsylvania.
71. Watson R., Deary I.S., Measuring feeding difficulty in patients with dementia: multivariate analysis of feeding problems, nursing intervention and indicators of feeding difficulty. *J Adv Nurs* 1994; 20: 283-7.
72. McKhann G., Drachman D., Folstein M. et al. *Neurology* 1984; 34: 939-43
73. White H., Pieper C., Schmader K. et al, *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 265-72
74. White H., Pieper C., Schmader K., Fillenbaum G., Weight change in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 265-72
75. Sandman P.O., Adolfsson R., Nygren C., Hallmans G., Winblad B., Nutritional status and dietary intake in institutionalized patients with Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35: 31-8
76. Bucht G., Sandman P.O. *Age and Aging* 1990; 19: 532-6
77. Du W., Diluca C., Growdon J.H., Weight loss in Alzheimer's disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 1993; 6: 34-8
- 77b. Grundmon M., Corey-Bloom J., Jernigan T., Archibald S., Thal L.J. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mental temporal cortex atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1585-91.

78. Weiner M.F., Vobach S., Svetlick D., Risser R.C. Cortisol secretion and Alzheimer's disease progression: a preliminary report. *Biol Psychol* 1993; 34: 158-61
79. Honjo H., Wanhong D., Buee L. et al. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1991; 129: 318-20
80. Niskanen I., Piirainen M., Kaljonen M. *Age and Aging* 1993; 22: 132-7
81. *Modern Nutrition in Health and Disease*
82. Poehlman E.J., Regulation of energy expenditure in aging humans. *J Am Geriatr Soc* 1993; 41: 552-9
83. Donaldson K.E., Carpenter W.H., Toth M.J., et al. No evidence for a higher resting metabolic rate in noninstitutionalised Alzheimer's disease patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 1232-4
84. Wolf-Klein G.P., Silverstone F.A., Lansey S.C., et al. Energy requirements in Alzheimer's disease patients. *Nutrition* 1995; 11: 264-8
85. Poehlman E.J., Toth M.J., Goran M.I. et al. Daily expenditure in free-living non-institutionalized Alzheimer's patients: a doubly labeled water study. *Neurology* 1997; 48: 997-1002
86. Billington C.J., Briggs J.E., Harker S. et al. Neuropeptide Y in hypothalamic paramentricular nucleus: a center coordinating energy metabolism. *Am J Physiol* 1004; 266: R 1765-70.
87. Valenti G. Neuropeptide changes in dementia: pathogenic implications and diagnostic value. *Gerontology* 1996; 42: 241-56
88. R.D. Starling and E.T. Poehlman (2000). Assessment of energy requirements. *Eur J Clin Nutr* 54 (suppl 3) S104-S111

89. Schoeller D.a., Ravussin E., Schutz Y., Acheson K.J., Baertschi P., Jequier E. Energy expenditure in doubly labeled water: validation in humans and proposed calculation. *Am J Physiol* 1986; 250: E66-72
90. M. Elia, P. Ritz and R.J. Stubbs (2000): Total energy expenditure in the elderly. *Eur J Clin Nutr* 54 (suppl 3) S92-S103
91. Dvorak R.V., Poehlman E.J. Appendicular skeletal muscle mass, physical activity and cognitive status in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51: 1386-90
92. Starling R.D., Toth M.J., Carpenter W.H., Matthews D.E., Poehlman E.J. Energy requirements and physical activity in free-living older women and men: a doubly-labeled water study. *J Appl Physiol* 1998; 85: 1063-9
93. Larsson L., Grimby G., Karlsson J. Muscle strength and speed of movement in relation to age and muscle morphology. *J Appl Physiol* 1979; 46: 451-6
94. Pinchofsky-Devin G.D., Kaminski M.V. Jr, Correlation of pressure sores and nutritional status. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34: 435-40
95. Prentice A.m., Leavesley K., Murgatroyd P.R., (1989): Is severe wasting in elderly mental patients caused by an excessive energy requirement? *Age Ageing* 18, 158-167
96. Poehlman E.J., Dvorak R.V., Energy expenditure in Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 1998; 2: 115-8
97. Roberts S.B., Energy requirements of older individuals. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50 (suppl 1): S112-7
98. Schoeller D.A. How accurate is self reported energy intake? *Nutr Rev* 1990; 40: 373-9
99. Nutrition Care of the Older Adult. A Handbook for Dietetics Professionals Working Throughout the Continuum of Care. Kathleen C., Niedert, MBA, RD, FADA, Editor.
100. Η Διατροφή στα Στάδια της Ζωής. Αντώνης Ζαμπέλας

101. Gersovitz M., Munro H., Scrimshaw N. & Young V. (1982) Human protein requirements: assessment of the adequacy of the current recommended dietary allowance for dietary protein in elderly men and women. *Am J Clin Nutr*, 35, 6-14.
102. Consuelo Velazquez Alva, M.D., Invited Comment. *Nutrition Reviews*, vol. 59, no 8
103. Fukagawa N., Young V. Protein and amino acid metabolism and requirements in older persons. *Clin Geriatr Med* 1987; 3: 329-41
104. A.V. Kurpad and M. Vaz. Protein and amino acid requirements in the elderly. *Eur. J. Clin. Nutr.* (2000) 54 Suppl 3, S131-S142
105. Volicer L. Stelly M., Morris J. et al Effects of dronabinol on anorexia and distributed behavior in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997; 12: 913-9
106. Giulio Maria Pasinetti, Jacqueline A. Eberstein. Metabolic Syndrome and the role of dietary lifestyles in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2008 August; 106(4): 1503-1514
107. Craft S., Watson G.S., Insulin and neurogenerative disease: shared and specific mechanisms. *Lancet Neurol* 2004; 3: 169-178
108. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 147-152
109. Fewlass D.C., Noboa K., Pi-Sunyer F.X., Johnston J.M., Yan S.D., Tezapsidis N. Obesity-related leptin regulates Alzheimer's AB. *FASEB J* 2004; 18: 1870-78
110. Whitmer R.A. The epidemiology of adiposity and dementia. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4: 117-122
111. Balakrishnan K, Verdile G, Mehta PD et al. *J Alzheimers Dis.* 2005 8(3):269-82.
112. Dietrich M.O., Spuch C., Antequera D., Rodal I., de Yebens J.G., Malina J.A., Bermejo F., Carro E. Megalin mediates the transport of leptin across the blood – CSF barrier. *Neurobiol Aging* 2007

113. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A., Thijs L. et al Prevention of dementia in randomized double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 19998; 352: 1347-51
114. Kilander L., Nyman H., Boberg M., Hanson L., Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension* 1998; 31: 780-86
115. Torpy J.M., Lynm C., Glass R.M. JAMA patient page. The metabolic syndrome. *JAMA* 2006; 295(7): 850
116. Morris M.C. Diet and Alzheimer's disease: what the evidence shows. *Med Gen Med* 2004, 6: 48
117. Esposito E., Rotilio D., Di Matteo V., Di Giulio C., Cacchio M., Algeri S. A review of specific dietary antioxidants and the effects on biochemical mechanisms related to neurodegenerative processes. *Neurobiol Aging* 2002; 23: 719-735
118. Luchsinger Ja, Noble Im, Scrameas N. Diet and Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7: 366-372
- 118b. E. Yiannakopoulou. Oxidative stress-antioxidant mechanisms: Clinical implications. *Arch of Hellenic Medicine* 2009; 26(1): 23-25
119. Frank B., Gupta S. A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Ann Clin Psychiatry* 2005; 17: 269-286
120. Mohsen Meydani D.V.M., Antioxidants and cognitive function. *Nutrition Reviews*, vol 59 no 8
121. Berger M.M. Can Oxidative damage be treated nutritionally? *Clin Nutr* 2005; 24: 172-183
122. Maxwell S.R.J. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs* 1995; 49(3): 345-61
123. James L., Groff-Sareen S. Gropper. Διατροφή και Μεταβολισμός

124. Jiang Q., Christen S., Shigenaga M.K., et al Gamma-tocopherol, the major form of vitamin E in the U.S. diet deserves more attention. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 714-722
125. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. et al Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer's disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230-7
126. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A. et al. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer's disease. *JAMA* 2002; 287(24): 3223-9
127. Morris M.C., Evans D.A., Tangney C.C. et al Relation to the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 508-14
128. Niki E., Noguchi N., Tsuchihashi H. et al. Interactions among vitamin C, vitamin E and beta-carotene. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(suppl 6): 1322S-26S
129. Laurin D., Foley D.J., Masaki K.H., White L.R., Launer L.J. Vitamin E and C supplements and risk of dementia. *JAMA* 2002; 288: 2266-2268
130. Zandi P.P., Anthony J.C., Khachaturian A.S., Stone S.V., Gustafson D., Tschanz J.T., Reduced risk of Alzheimer's disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch Neurol* 2004; 61: 82-88
131. Palozza P., Krinsky N., B-carotene and a-tocopherol are synergistic antioxidants. *Arch Biochem Biophys* 1992; 207: 184-7
132. Hu P., Reuben D.B., Crimmins E.M. et al The effects of serum beta-carotene concentration and burden of inflammation on all-cause mortality in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59A (8): 849-854
133. Kritchevsky S.B., Bush A.J., Pahor M. et al Serum carotenoids and markers of inflammation in nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 1065-71
134. Caballero B., Fortification, supplementation and nutrient balance. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(suppl): S76-8

135. Johnson K.A., Bernard M.A., Funderburg K. Vitamin nutrition in older adults. *Clin Geriatr Med* 2002; 18(4): 773-99
136. Ramakrishnan U. Prevalence of micronutrient malnutrition worldwide. *Nutr Rev* 2002; 60(2): 546-552
137. Nunomura A., Castellani R.J., Zhu X. et al Involvement of oxidative stress in Alzheimer's disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006; 65(7): 631-41
138. Sinclair A.J., Bayer A.J., Johnston J. et al Altered plasma antioxidant status in subjects with Alzheimer's disease and vascular dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13(12): 840-5
139. O' Donnell E., Lynch M.A., Dietary antioxidant supplementation reverses age-related neuronal changes. *Neurobiol Aging* 1998; 19(5): 461-7
140. Vina J., Lloret A., Orti R., Alonio D. 2004. Molecular bases of the treatment of Alzheimer's disease with antioxidants: prevention of oxidative stress. *Mol Asp Med* 251-2, 117-23
141. Frank B., Gupta S. 2005. A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Ann Clin Psychiatry*, 17(4): 269-86
142. Diaz Arrastia R. Homocysteine and neurologic disease. *Arch Neurol* 2000; 57: 1422-1427
143. La Rue A., Koehler K.M., Wayne S.J., Chiulli S.J., Haaland K.Y., Garry P.J., Nutritional status and cognitive functioning in a normally aging sample: a 6-year reassessment. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 20-9
144. Selhub J., Bagley L.C., Miller J., Rosenberg I.H., B vitamins' homocysteine and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 6145-205
145. Scott D.J., MacIntosh G., Lowe G.D., et al. Randomized controlled trial of homocysteine-lowering vitamin treatment in elderly patients with vascular disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1320-6

146. Mooijaart S.P., Gussekloo J., Frolich M. et al Homocysteine vitamin B-12 and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-plus study. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 866-71
147. Aisen P.S., Egelko S., Andrews H. et al. A pilot study of vitamins to lower plasma homocysteine levels in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11: 246-9
148. Malouf M., Grimley E.J., Areosa S.A. Folic acid with or without vitamin B₁₂ for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003 (4): CD004514
149. Kado D.M., Karlamangla A.S., Huang M.H. et al Homocysteine versus the vitamins folate, B₆ and B₁₂ as predictors of cognitive function and decline in older high-functioning adults: MacArthur Studies of Successful Aging. *Am J Med* 2005; 118: 161-7
150. McCabbon A. Homocysteine and cognition – a historical perspective. *J Alzheimer's Dis* 2006; 9: 361-80
151. Morris M.C., Schneider J.A., Tangney C.C. Thoughts in B-vitamins and dementia. *J Alzheimer's Dis* 9: 429-33
152. Tucker K.L., Qiqo N., Scott T., Rosenberg I., Spiro A. 3rd. High homocysteine and low B vitamin predict cognitive decline in aging men. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 627-635
153. Den Heijert, Vermeer Se, Van Dijk E.J., Prins N.D. Kondstaal P.J. et al Alcohol intake in relation to brain magnetic resonance imaging findings in older persons without dementia. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 992-997
154. Longstreth W.T. J.R., Katz R. et al Plasma total homocysteine levels and cranial magnetic resonance imaging findings in elderly persons: The Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2004; 61: 67-72
155. Ravaglia G., Forti P., Masoli F. et al Homocysteine and folate as risk factor for dementia and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 636-643
156. Wang H.X., Wahlin A., Basun H. et al. Vitamin B₁₂ and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 1188-1194.

157. Trichopoulou A., Costacou T., Bamia C., Trichopoulos D. Adherence to a Mediterranean Diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348: 2599-2608
158. Scarmeas N., Stern Y., Mayeux R., Luchsinger J.A., Mediterranean diet, Alzheimer's disease and Vascular Mediation. *Arch Neurol* 2006; 63: 1709-1717
159. Scarmeas N., Stern Y., Tang M.X., Mayeux R., Luchsinger J.A., Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006; 59:912-921
160. Trichopoulou A., Orfanos P., Norat J. et al Modified Mediterranean diet and survival: EPIC-elderly prospective cohort study. *Br Med J* 2005: 330-991
161. Scarmeas N., Luchsinger J.A., Mayeux R., Stern Y., Mediterranean diet and Alzheimer's disease mortality. *Neurology* Sep 11; 2007 69(11): 1084-1093
162. Bertelli A.A., Migliori M., Panichi V. et al Oxidative stress and inflammatory reaction modulation by white wine. *Ann N Y Acad Sci* May; 2002 957: 295-301
163. Mecocci P., Oxidative stress in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a continuum. *J Alzheimer's Dis* Apr 2004; 6(2): 159-163
164. Claudine Berr, Florence Portet et al. Olive Oil and Cognition: Results from the three-city study.
165. Mancini M., Parfitt V.J., Rubba P., Antioxidants in the Mediterranean diet. *Can J Cardiol* Oct 1995; 11 (suppl G): 105G-109G
166. Breteler M.M., Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging* 2000; 21(2): 153-60
167. Luchsinger J.A., Mayeux R., Cardiovascular factors and Alzheimer's disease. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6(4): 261-66
168. Multhaup G., Schlicksupp A., Hesse L., Beher D., Ruppert T., Masters C.L., Berreuther K. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease in the reduction of copper (II) to copper (I). *Science* 271: 1406-1409, 1996

169. Sparks L. Cholesterol, copper and accumulation of thioflavine S reactive Alzheimer's-like amyloid beta in rabbit brain. *J Mol Neurosci* 24:97-104
170. Cherny R.A., Atwood C.S., et al. Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibit beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 30: 665-676
171. Hamilton L., Greiner R., Salem N.Jr, Kim H.Y., n-3 Fatty acid deficiency decreases phosphatidylserine accumulation selectively in neuronal tissues. *Lipids* 2000; 35: 863-869
172. Martha Clare Morris, Denis A. Evans et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60: 940-46
173. Barberger-Gateau P., Letenneur L., Deschamps V., Peres K., Dartigues J.F., Renaud S. Fish, meat and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 932-933
174. Kalmijn S., Launer L.J., Ott A., Witteman J.C., Hofman A., Breteler M.M. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study. *Ann Neurol* 1997; 42: 776-782
175. Barberger-Gateau P., Raffaitin C., Letenneur L., Berr C., Tzourio C., Dartigues J.F. et al. Dietary patterns and risk of dementia: the three-city cohort study. *Neurology* 2007; 69: 1921-1930
176. Larrien S., Letenneur L., Helmer C., Dartigues J.F., Barberger-Gateau P., Nutritional factors and risk of incident dementia in the PAQUID longitudinal cohort. *J Nutr Health Aging* 2004; 8: 150-154
177. Fati Nourashemi, Sophie Gillete-Guyonnet et al. Alzheimer disease: protective factors. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 643-9S
178. Luschinger J.A., Tang M.X., Siddiqui M., Shea S., Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 540-546

179. Ruitenberg A., Van Switer J.C., Witteman J.C., Mehta K.M., Van Duijn C.U., Hofman A. et al. Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam study. *Lancet* 2002; 359: 281-286
180. Mukamal K.J., Kuller L.H., Fitzpatrick A.I., Longstreth W.T. Jr, Mittleman M.A., Sisssovick D.S. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003; 289: 1405-1413
181. Lindsay et al. Caffeine reserves cognitive impairment and decreases brain amyloid B- levels in aged Alzheimer's disease mice. *Journal of Alzheimer Disease* 2009; 17(3): 661-680
182. Caffeine suppresses amyloid- β levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *Journal of Alzheimer Disease* 2009; 17(3): 681-697
183. Korol D., Gold P. Glucose memory and aging. *Am J Clin Nutr* 1988; 53: 1-8
184. Nicolas A., Andrieu S., Nouhashemi F. et al. Successful aging and nutrition. *Nutrition Reviews*, vol 59, no 8, August 2001; (11): S88-S92
185. Kalmijn S., Feskens E.J.M., Launer L.J., Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 33-41
186. Toth M.J., Tchernof A. Lipid metabolism in the elderly. *Eur J Clin Nutr* (2000) 54 (suppl 3), S121-S125
187. Μανιός Γιάννης. Διατροφική Αξιολόγηση. 2005.
190. Solfrizzi V., D'Introno A., Calaccio A.M., Capurso C., Del Parigi A. et al Dietary fatty acids intake: possible role in cognitive decline and dementia. *Exp Gerontol* 2005; 40: 257-70
191. Ortega R.M., Requejo A.M. et al. Dietary intake and cognitive function in a group of elderly people. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 803-809
192. Bowman G., Dodge H., Frei B. et al. Ascorbic acid and rates of cognitive decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis* 2009; 16(1): 93-98

193. Quinn J., Suh J., Moore M.M., Kaye J., Frei B. Antioxidants in Alzheimer's disease – vitamin C delivery to a demanding brain. *J Alzheimer's Dis* 2003; 5: 309-313
194. Grundman M. Vitamin E and Alzheimer's disease: the basis for additional clinical trials1-3 *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 630S-6S
195. Pappert E.J., Tangney C.C., Goetz C.G., et al. Alpha-tocopherol on the ventricular cerebrospinal fluid of Parkinson's disease patients: close-response study and correlations with plasma levels. *Neurology* 1996; 47: 1037-42
196. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. et al. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 1093-1099
197. Brewer G.J. Iron and copper toxicity in disease of aging, particularly atherosclerosis and Alzheimer's disease. *Exp Biol Med* 2007; 232: 323-335
198. Honda K., Casadesus G., Petersen R.B. et al. Oxidative stress and redox-active iron in Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 2004; 1012: 179-182
199. Hu J., Connor J.R. Demonstration and characterization of the iron regulatory protein in human brain. *J Neurochem* 1996; 67: 838-849
200. Wallander M.L., Leibold E.A., Einstein R.S., Molecular control of vertebrate iron homeostasis by iron regulatory proteins. *Biochem Biophys Acta* 2006; 1763: 668-689
201. Bartzakis G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2004; 25: 5-18
202. Magaki S., Raghavan R., Mueller C. et al. Iron, copper and iron regulatory protein 2 in Alzheimer's disease and related dementias. *Neurosci Lett* 2007; 418(1): 72-76
203. Wang D.S., Bennett D.A., Nufson E.J., Mattila P., Cochran E., Dickson D.W. Contribution of changes in ubiquitin and myelin basic protein to age-related cognitive decline. *Neurosci Res* 2004; 48: 93-100

204. Halliwell B., Gutteridge J.M. Oxygen toxicity, oxygen radicals, transition metals and disease. *Biochem J* 1984; 219: 1-14
205. Small D.H. Dysregulation of calcium homeostasis in Alzheimer's disease. *Neurochem Res* 2009; 34: 1824-1829
206. Bezprozvanny I., Mattson M. Neuronal calcium misholding and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2008; 31(9): 454-463
207. Potocnik F.C., Van Rensburg S.J., et al. Zinc and Platelet membrane microviscosity in Alzheimer's disease. *South Afr Med J* 87: 1116-1119
208. Prasad A.S., Zinc in human health: an update. *J Trace Elem Exp Med* 11: 63-87
209. Huang X., Cuajungco M.P., Atwood C.S. et al. Alzheimer's disease: β -Amyloid protein and zinc. *J Nutr* 2000; 130: 1488S-1492S
210. Frederickson C.J., Suh S.W., Silva D. et al. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc-containing neuron. *J Nutr* 2000; 130: 1471S-1483S
211. Martyn C.N., Coggan D., Inskip H., Lacey R.F., Young W.F. Aluminum concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997; 8(3): 281-6
212. Bates A.J., Water as consumed and its impact on the consumer – do we understand the variables? *Food Chem Toxicol* 2000; 38 (1 suppl): 29-36
213. Kawahara M., Midori K., Kuroda Y. Effects of aluminum on the neurotoxicity of primary cultured neurons and on the aggregation of β -amyloid protein. *Brain Res Bull* 2001; 55(2): 211-7