



«Σχολή Κοινωνικών Επιστημών-Διδρυματικό
Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών»
«Διαχείριση Γήρανσης και Χρόνιων Νοσημάτων»

Διπλωματική Εργασία

«Αγωνιστές GLP-1, ο ρόλος τους στη νευροπροστασία και τα
νευροεκφυλιστικά νοσήματα: ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και
διερεύνηση των αντιλήψεων ηλικιωμένων ασθενών για ενέσιμη
προληπτική θεραπεία»

«Ιωάννα Βράιλα»

Επιβλέπων καθηγητής: «Μανουλάκας Ευστράτιος»

Πάτρα, «Ιούνιος» «2026»

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας («Βράιλα Ιωάννα») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο συγγραφέας εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας του συγγραφέα ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Ο συγγραφέας διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

«Αγωνιστές GLP-1, ο ρόλος τους στη νευροπροστασία και τα
νευροεκφυλιστικά νοσήματα: ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και
διερεύνηση των αντιλήψεων ηλικιωμένων ασθενών για ενέσιμη
προληπτική θεραπεία»

«Ιωάννα Βράιλα»

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

«Μανουλάκας Ευστράτιος»

«Παθολόγος - Εντατικολόγος

Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Μέλος ΣΕΠ ΕΑΠ»

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής:

«Ράπτης Αθανάσιος»

«Ομότιμος Καθηγητής

Παθολογίας - Σακχαρώδη Διαβήτη

Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ»

Πάτρα, «Ιούνιος» «2026»

*«Ιωάννα Βράιλα», «Αγωνιστές GLP-1, ο ρόλος τους στη
νευροπροστασία και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα: ανασκόπηση
της βιβλιογραφίας και διερεύνηση των αντιλήψεων ηλικιωμένων
ασθενών για ενέσιμη προληπτική θεραπεία»*

*«Ευχαριστώ θερμά την οικογένειά μου και τους ανθρώπους που με στήριζαν σε όλη τη
διάρκεια αυτής της προσπάθειας.»*

Περίληψη

Η γήρανση του πληθυσμού και η συνεχώς αυξανόμενη επίπτωση των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων αποτελούν σημαντικές προκλήσεις για τα σύγχρονα συστήματα υγείας. Παράλληλα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (ΣΔ2) έχει αναδειχθεί ως ένας από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για γνωστική έκπτωση και άνοια. Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι αγωνιστές του υποδοχέα του GLP-1, μία κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων που, πέρα από τη γλυκαιμική ρύθμιση, φαίνεται να ασκούν νευροπροστατευτικές δράσεις μέσω της μείωσης της νευροφλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο των αγωνιστών GLP-1 στη νευροπροστασία και στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, καθώς και η διερεύνηση των αντιλήψεων ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών σχετικά με τη χρήση ενέσιμων προληπτικών θεραπειών για την πρόληψη της άνοιας.

Η εργασία περιλάμβανε βιβλιογραφική ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τη σχέση μεταξύ ΣΔ2, γνωστικής έκπτωσης και νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, καθώς και με τους πιθανούς μηχανισμούς νευροπροστατευτικής δράσης των αγωνιστών GLP-1. Παράλληλα, πραγματοποιήθηκε πρωτογενής ποσοτική έρευνα με τη χρήση ανώνυμου δομημένου ερωτηματολογίου σε δείγμα 50 ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών. Τα δεδομένα αναλύθηκαν με περιγραφική στατιστική και παρουσιάστηκαν ως συχνότητες και ποσοστά, ενώ για τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ επιλεγμένων μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 , με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p < 0,05$.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι περισσότεροι συμμετέχοντες διατηρούσαν ουδέτερη έως θετική στάση απέναντι στις ενέσιμες θεραπείες, ενώ σημαντικό ποσοστό δήλωσε πρόθυμο να εξετάσει τη λήψη μιας υποθετικής ενέσιμης θεραπείας που θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και η σύσταση του θεράποντος ιατρού αναδείχθηκαν ως οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν τη λήψη σχετικών αποφάσεων. Επιπλέον, η προηγούμενη εμπειρία με ενέσιμες θεραπείες και η θετική στάση απέναντι στις ενέσεις συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με μεγαλύτερη αποδοχή πιθανών μελλοντικών παρεμβάσεων, ενώ δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη και αποδοχής της προληπτικής θεραπείας.

Συμπερασματικά, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 αποτελούν μία ιδιαίτερα υποσχόμενη θεραπευτική κατηγορία με πιθανές εφαρμογές πέρα από τη διαχείριση του ΣΔ2, συμπεριλαμβανομένης της πρόληψης ή επιβράδυνσης νευροεκφυλιστικών διεργασιών. Παράλληλα, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζονται γενικά δεκτικοί απέναντι σε καινοτόμες προληπτικές θεραπείες, εφόσον αυτές συνοδεύονται από επαρκή τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για την αποσαφήνιση του ρόλου των

αγωνιστών GLP-1 στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα και για την αξιολόγηση της αποδοχής τους σε ευρύτερους πληθυσμούς.

Λέξεις – Κλειδιά

Αγωνιστές GLP-1 υποδοχέων, νευροπροστασία, γνωσιακή έκπτωση, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, άνοια, νόσος Alzheimer, νόσος Parkinson

«GLP-1 Receptor Agonists in Neuroprotection and Neurodegenerative Diseases: A Literature Review and an Exploration of Older Patients' Perceptions of Injectable Preventive Therapy»

«Ioanna Vraila»

Abstract

Population ageing and the increasing prevalence of neurodegenerative diseases represent major challenges for modern healthcare systems worldwide. At the same time, type 2 diabetes mellitus (T2DM) has emerged as one of the most important modifiable risk factors for cognitive decline and dementia. In recent years, glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs), a class of antidiabetic medications, have attracted considerable scientific interest due to their potential neuroprotective properties beyond glycaemic control. Experimental and clinical evidence suggests that these agents may exert beneficial effects through the reduction of neuroinflammation, oxidative stress, and mitochondrial dysfunction.

The aim of the present study was to review the current literature regarding the role of GLP-1 receptor agonists in neuroprotection and neurodegenerative diseases, as well as to investigate the perceptions of individuals aged over 65 years regarding the use of injectable preventive therapies for dementia.

The study included a literature review of the international scientific evidence regarding the relationship between type 2 diabetes mellitus (T2DM), cognitive decline, and neurodegenerative diseases, as well as the potential neuroprotective mechanisms of glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs). In addition, a primary quantitative survey was conducted using an anonymous structured questionnaire in a sample of 50 individuals aged over 65 years. Data were analyzed using descriptive statistics and presented as frequencies and percentages. Furthermore, associations between selected variables were examined using the χ^2 test, with statistical significance set at $p < 0.05$.

The results showed that most participants expressed a neutral to positive attitude toward injectable therapies, while a substantial proportion reported willingness to consider a hypothetical injectable treatment capable of reducing the future risk of dementia. Treatment effectiveness, potential adverse effects, and physician recommendation emerged as the most important factors influencing treatment-related decisions. Moreover, previous experience with injectable therapies and a positive attitude toward injections

were significantly associated with greater acceptance of potential preventive interventions, whereas no statistically significant association was observed between the presence of type 2 diabetes mellitus and acceptance of preventive treatment.

In conclusion, GLP-1 receptor agonists represent a promising therapeutic class with potential applications beyond the management of T2DM, including the prevention or delay of neurodegenerative processes. At the same time, the findings of the present study suggest that older adults are generally receptive to innovative preventive therapies, provided that sufficient evidence regarding their effectiveness and safety is available. Further clinical research is required to clarify the role of GLP-1 receptor agonists in neurodegenerative diseases and to evaluate their acceptance in larger and more diverse populations.

Keywords

GLP-1 receptor agonists, neuroprotection, cognitive decline, type 2 diabetes, dementia risk, Alzheimer disease, Parkinson disease

Περιεχόμενα

Περίληψη.....	v
Abstract	vii
Κατάλογος Πινάκων	x
Συνοτομογραφίες & Ακρωνύμια.....	xi
1. Εισαγωγή.....	1
2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και γήρανση	4
2.1 Παθοφυσιολογία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2.....	4
2.2 ΣΔ2 στον ηλικιωμένο πληθυσμό.....	5
2.3 ΣΔ2 και γνωστική έκπτωση	6
2.4 ΣΔ2 ως παράγοντας κινδύνου για άνοια	7
3. Αγωνιστές GLP-1	9
3.1 Το σύστημα των ινκρετινών.....	9
3.2 Μηχανισμός Δράσης GLP-1	10
3.3 Φαρμακευτικές ουσίες της κατηγορίας.....	11
3.4 Κλινικές ενδείξεις στον ΣΔ2	12
3.5 Καρδιομεταβολικά οφέλη	14
4. Νευροπροστατευτικές δράσεις των GLP-1 αγωνιστών	16
4.1 GLP-1 υποδοχείς στον εγκέφαλο	16
4.2 Νευροφλεγμονή.....	17
4.3 Οξειδωτικό Στρες.....	18
4.4 Μιτοχονδριακή Λειτουργία.....	20
4.5 Νευρωνική επιβίωση και πλαστικότητα	21
5. GLP-1 αγωνιστές και νευροεκφυλιστικά νοσήματα	23
5.1 Alzheimer	23
5.2 Parkinson.....	24
5.3 Ήπια Γνωστική Διαταραχή (MCI)	25
5.4 Κλινικές μελέτες σε ανθρώπους.....	26
5.5 Περιορισμοί της υπάρχουσας βιβλιογραφίας.....	28
6. Ερευνητικό Μέρος	30
6.1 Μεθοδολογία της έρευνας.....	30
6.2 Αποτελέσματα.....	32
6.3 Συζήτηση.....	36
6.4 Περιορισμοί της μελέτης.....	38
6.5 Συμπεράσματα	39
Βιβλιογραφία.....	41

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (N=50).....	32
Πίνακας 2. Ιατρικό ιστορικό και εμπειρία με ενέσιμες θεραπείες	33
Πίνακας 3. Στάση απέναντι στις ενέσιμες θεραπείες και αποδοχή προληπτικής θεραπείας.....	33
Πίνακας 4. Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση λήψης θεραπείας	34
Πίνακας 5. Σακχαρώδης διαβήτης και αποδοχή προληπτικής θεραπείας	35
Πίνακας 6. Προηγούμενη εμπειρία με ενέσιμες θεραπείες και δυσκολία εβδομαδιαίας ένεσης	35
Πίνακας 7. Στάση απέναντι στις ενέσεις και αποδοχή προληπτικής θεραπείας	36

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ΔΕ	Διπλωματική Εργασία
ΕΑΠ	Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο
ΣΔ2	Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2
ROS	Αντιδραστικά είδη οξυγόνου (reactive oxygen species)
MCI	Ήπια Γνωστική Διαταραχή

1. Εισαγωγή

Το φαινόμενο της γήρανσης του πληθυσμού του πλανήτη μας αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις της ανθρωπότητας σε παγκόσμια κλίμακα, επηρεάζοντας παράγοντες δημογραφικούς, οικονομικούς και κοινωνικούς (De Giorgi *et al.*, 2025). Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης είναι αποτέλεσμα ενός συνόλου αλλαγών στην ποιότητα διαβίωσης, ενυδάτωσης και θρέψης, στην περίθαλψη και στη φαρμακοϊατρική κάλυψη. Παράλληλα, η πρόοδος της ιατρικής επιστήμης και η βελτίωση των συνθηκών υγιεινής έχουν συμβάλει σημαντικά στη μείωση της θνησιμότητας και στην επιμήκυνση του μέσου όρου ζωής. Ως συνεπακόλουθο της μακροβιότερης πορείας του ανθρώπου στη γη όμως, συναντάται η έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών και η αύξηση της επίπτωσης των χρόνιων νοσημάτων (Nowell *et al.*, 2023). Τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα βρίσκονται στην κορυφή αυτής της πυραμίδας αποτελώντας σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στους ηλικιωμένους (De Giorgi *et al.*, 2025). Η άνοια επηρεάζει εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως και αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω τα επόμενα χρόνια (Nowell *et al.*, 2023) δημιουργώντας σημαντικές προκλήσεις για τα συστήματα υγείας και κοινωνικής πρόνοιας. Οι παθήσεις αυτές επιβαρύνουν τόσο τον ασθενή αλλά και το προστατευτικό του περιβάλλον, καθώς οδηγούν σε σταδιακή απώλεια της ανεξαρτησίας και σημαντική έκπτωση της ποιότητας ζωής του ατόμου. Παράλληλα, επιβαρύνουν σημαντικά τα συστήματα υγείας της εκάστοτε χώρας, δεδομένου ότι οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές είναι κυρίως υποστηρικτικές και δεν οδηγούν σε οριστική ίαση. Επιπλέον, η χρόνια φύση των νοσημάτων αυτών συνεπάγεται μακροχρόνια φροντίδα, αυξημένο οικονομικό κόστος και σημαντικό ψυχολογικό φορτίο για τους φροντιστές. Κατά συνέπεια, η πρόληψη και η επιβράδυνση της γνωστικής έκπτωσης στους ηλικιωμένους αποτελούν βασικές προκλήσεις της σύγχρονης ιατρικής αλλά και της σύγχρονης κοινωνίας συνολικά (Tira *et al.*, 2024).

Ταυτόχρονα, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα χρόνια μεταβολικά νοσήματα παγκοσμίως (Rojas *et al.*, 2021). Η επίπτωση της νόσου αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία, επηρεάζοντας όλο και μεγαλύτερο ποσοστό του ηλικιωμένου πληθυσμού (Barbiellini Amidei *et al.*, 2021). Στα θεμέλια της νόσου βρίσκεται η διαταραχή της ομοιόστασης της γλυκόζης στον οργανισμό λόγω αντίστασης στην ινσουλίνη και δυσλειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος (Rojas *et al.*, 2021). Η παθοφυσιολογία του ΣΔ2 είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει επίσης τη συμμετοχή της χρόνιας φλεγμονής και του οξειδωτικού στρες (Lanzillotta *et al.*, 2026). Οι επιπλοκές του σακχαρώδη διαβήτη στον οργανισμό είναι ποικίλες και πολυάριθμες και μπορούν να χωριστούν σε μικροαγγειακές και μακροαγγειακές (Ehtewish *et al.*, 2022). Στις μικροαγγειακές συμπεριλαμβάνονται βλάβες στη νεφρική λειτουργία, στον αμφιβληστροειδή αλλά και στο νευρικό ιστό προκαλώντας την εικόνα της διαβητικής νευροπάθειας. Στις μακροαγγειακές βλάβες συμπεριλαμβάνονται η στεφανιαία νόσος, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια αλλά και η περιφερική αγγειοπάθεια. Επιπλέον, η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία και η διαταραχή της αγγειακής ομοιόστασης συμβάλλουν

σημαντικά στην ανάπτυξη των επιπλοκών αυτών. Γίνεται φανερό λοιπόν ότι ο εγκατεστημένος, αρρύθμιστος διαβήτης οδηγεί σε σημαντική επιβάρυνση της συνολικής υγείας. Κατά συνέπεια η νόσος συνδέεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο και σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής (Helal *et al.*, 2025). Η διαχείρισή της απαιτεί πολυπαραγοντική προσέγγιση που περιλαμβάνει φαρμακευτική και μη φαρμακευτική παρέμβαση (Hölscher, 2024).

Σαν προέκταση των παραπάνω, τα τελευταία χρόνια έμφαση έχει δοθεί στη συσχέτιση μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 (ΣΔ2) και γνωστικής έκπτωσης (Kong *et al.*, 2023). Ο συνδυασμός της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών λόγω μεγάλης ηλικίας και των μικροαγγειακών βλαβών που προκύπτουν από τη νόσο ενισχύουν την εικόνα αυτή. Προκύπτει λοιπόν ότι οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας (Nowell *et al.*, 2023). Τόσο μεταβολικοί όσο και αγγειακοί μηχανισμοί συνδέουν τον ΣΔ2 με τη γνωστική δυσλειτουργία (Moaket *et al.*, 2025). Η αντίσταση στην ινσουλίνη στον εγκέφαλο φαίνεται να διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νευροεκφύλιση (Rajagopal *et al.*, 2024) επηρεάζοντας τη συναπτική λειτουργία και τη νευρωνική επιβίωση. Ταυτόχρονα, η χρόνια υπεργλυκαιμία και το οξειδωτικό στρες επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργία των νευρώνων (Li *et al.*, 2021). Η αγγειακή βλάβη που συνοδεύει τον διαβήτη συμβάλλει επίσης στη μείωση της εγκεφαλικής αιμάτωσης. Η παθοφυσιολογία των σχέσεων αυτών αποτελεί αντικείμενο μεγάλου ενδιαφέροντος στη σύγχρονη ιατρική κοινότητα. Η σχέση μεταξύ ΣΔ2 και άνοιας θεωρείται πολυπαραγοντική και πολύπλοκη και δεν φαίνεται να έχουν διαλευκανθεί όλες οι προεκτάσεις της (Tang *et al.*, 2023). Η κατανόηση των μηχανισμών αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Η εξέλιξη των υφιστάμενων θεραπευτικών επιλογών για τη γνωστική έκπτωση και η ανάπτυξη νέων στρατηγικών αντιμετώπισης, καθίσταται επιτακτικότερη λόγω της αύξησης της επίπτωσης της άνοιας σε παγκόσμια κλίμακα (Tira *et al.*, 2024). Οι υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις για τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα έχουν περιορισμένη αποτελεσματικότητα, και στοχεύουν κυρίως στη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου και στην καθυστέρηση της εξέλιξής της, παρά στην εκτροπή της πορείας της ή στην αναστροφή της (Yu *et al.*, 2020). Η αναζήτηση θεραπευτικών επιλογών με ποικίλες δράσεις που μπορούν να επηρεάσουν την πορεία της νόσου αποτελεί βασικό στόχο της σύγχρονης έρευνας (Tseng *et al.*, 2025). Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν φαρμακευτικές κατηγορίες με πλειοτροπικές δράσεις. Τα αντιδιαβητικά φάρμακα έχουν προσελκύσει αυξημένο ενδιαφέρον, λόγω της πιθανής επίδρασής τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Tsai *et al.*, 2025).

Η έρευνα για θεραπευτικές προσεγγίσεις στον σακχαρώδη διαβήτη έχει υπογραμμιστεί στην παγκόσμια ιατρική κοινότητα από τις αρχές του 20ού αιώνα οπότε και ξεκινά η μακρά πορεία των φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη νόσο. Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 αποτελούν σύγχρονη κατηγορία αντιδιαβητικών φαρμάκων (Gault & Hölscher, 2018) που αρχικά αναπτύχθηκαν με την ελπίδα της βελτίωσης του γλυκαιμικού ελέγχου στον ΣΔ2. Ωστόσο στην πορεία παρατηρήθηκαν να ασκούν ποικίλες άλλες

δράσεις στον οργανισμό πέρα από το μεταβολισμό της γλυκόζης(Sasaki *et al.*, 2024). Στο πεδίο του δικού μας ενδιαφέροντος, οι GLP-1 υποδοχείς εκφράζονται μεταξύ άλλων και στον εγκέφαλο, γεγονός που υποδηλώνει πιθανές δράσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα(AbuAlrob *et al.*, 2025). Από πειραματικά δεδομένα προκύπτει ότι οι GLP-1 αγωνιστές έχουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες(Reich & Hölscher, 2022). Οι δράσεις αυτές περιλαμβάνουν τη μείωση της φλεγμονής στο κεντρικό νευρικό σύστημα, τη μείωση του οξειδωτικού στρες και της νευρωνικής απώλειας (Ghosh *et al.*, 2023; Kopp *et al.*, 2022). Παράλληλα, φαίνεται να επηρεάζουν θετικά τη συναπτική λειτουργία και τη νευροπλαστικότητα. Οι παραπάνω διεργασίες αποτελούν τους βασικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη νοητικής έκπτωσης στον άνθρωπο. Κατά συνέπεια, το ενδιαφέρον για τη χρήση των εν λόγω σκευασμάτων στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα αυξάνεται και διερευνάται συνεχώς(Yu *et al.*, 2020), με στόχο την αξιοποίησή τους ως πιθανών τροποποιητών της πορείας της νόσου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με το ρόλο των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 στη νευροπροστασία και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Επιπλέον, επιδιώκεται η διερεύνηση των πιθανών μηχανισμών μέσω των οποίων οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν τη λειτουργία του εγκεφάλου. Η εργασία παράλληλα εξετάζει τη συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και των νευροεκφυλιστικών διεργασιών. Έπειτα, στο ερευνητικό σκέλος διερευνώνται οι αντιλήψεις ηλικιωμένων ασθενών σχετικά με τη χρήση ενέσιμων προληπτικών θεραπειών για τα εν λόγω νοσήματα. Η κατανόηση της στάσης και των απόψεων των ασθενών μπορεί να συμβάλει στον σχεδιασμό μελλοντικών ολοκληρωμένων παρεμβάσεων.

2. Σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 και γήρανση

2.1 Παθοφυσιολογία σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 είναι μία πολυπαραγοντική νόσος με ποικίλες εκφάνσεις, ετερογένεια στην εκδήλωσή της και με συμμετοχή τόσο γενετικών όσο και περιβαλλοντικών παραγόντων. Στη βάση της χαρακτηρίζεται από έλλειψη ινσουλίνης, συνήθως από ένα συνδυασμό μειωμένης παραγωγής και ταυτόχρονα μειωμένης ανταπόκρισης των κυττάρων στην υπάρχουσα ινσουλίνη. Αυτό το προφίλ οδηγεί σε διαταραχή στο μεταβολισμό υδατανθράκων, λιπιδίων και πρωτεϊνών και σε αύξηση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα (Rojas et al., 2021).

Πρακτικά, στη νόσο συνυπάρχει συνήθως ένας συνδυασμός αντίστασης στην ινσουλίνη και προοδευτικής δυσλειτουργίας των β-κυττάρων του παγκρέατος (Rojas et al., 2021). Η αντίσταση στην ινσουλίνη αφορά κυρίως τον μυϊκό ιστό, το ήπαρ και τον λιπώδη ιστό, οδηγώντας σε μειωμένη πρόσληψη γλυκόζης (Rojas et al., 2021; Lanzillotta et al., 2026). Ως αποτέλεσμα, η κυτταρική σηματοδότηση 'αντιλαμβάνεται' ότι υπάρχει έλλειψη γλυκόζης ενδοκυττάρια, οδηγώντας σε αυξημένη ηπατική παραγωγή γλυκόζης που ενισχύει την υπεργλυκαιμία και τροφοδοτεί τον φαύλο κύκλο (Rojas et al., 2021). Ταυτόχρονα, η προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων οδηγεί σε ανεπαρκή έκκριση ινσουλίνης (Rojas et al., 2021).

Μία σημαντική πτυχή της παθοφυσιολογίας της νόσου είναι η λιποτοξικότητα. Αυτή οφείλεται στην αυξημένη κινητοποίηση ελεύθερων λιπαρών οξέων, τα οποία συσσωρεύονται σε ιστούς όπως το ήπαρ και οι σκελετικοί μύες. Η συσσώρευση αυτή διαταράσσει την ενδοκυττάρια σηματοδότηση της ινσουλίνης, επιδεινώνοντας την ινσουλίνο-αντίσταση. Παράλληλα, τα ελεύθερα λιπαρά οξέα αυξάνουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών που ενισχύει περαιτέρω την χρόνια φλεγμονώδη διεργασία (Rojas et al., 2021; Lanzillotta et al., 2026).

Παράλληλα, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει και η γλυκοτοξικότητα, ως αποτέλεσμα της χρόνιας υπεργλυκαιμίας (Ehtewish et al., 2022), η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε άμεσες και έμμεσες κυτταρικές βλάβες. Η παρατεταμένη έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης συμβάλλει στην εξάντληση των β-κυττάρων του παγκρέατος, τα οποία αδυνατούν να διατηρήσουν φυσιολογικά επίπεδα γλυκαιμίας (Rojas et al., 2021). Επιπλέον, η αυξημένη γλυκόζη οδηγεί στην παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου που ενισχύουν το οξειδωτικό στρες και επιδεινώνουν τη φλεγμονώδη απάντηση (Ehtewish et al., 2022; Lanzillotta et al., 2026).

Αυτή η εικόνα της χρόνιας, χαμηλού βαθμού φλεγμονής αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό του ΣΔ τύπου 2. Οι κυκλοφορούσες προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες εμποδίζουν τη σωστή σηματοδότηση της ινσουλίνης και ενισχύουν την αντίσταση στη δράση της (Ghosh et al., 2023; Lanzillotta et al., 2026). Ακόμη, παρατηρείται δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων και αύξηση του οξειδωτικού στρες, το οποίο με τη σειρά

του προκαλεί επιδείνωση των αγγειακών επιπλοκών της νόσου (Lanzillotta et al., 2026). Η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία εμφανίζεται πρώιμα και σχετίζεται με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Ehtewish et al., 2022).

Τέλος, η παθοφυσιολογία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 περιλαμβάνει και διαταραχή του άξονα των ινκρετινών. Συγκεκριμένα, παρατηρείται μειωμένη δράση των εντερικών ορμονών GLP-1 και GIP, οι οποίες φυσιολογικά ενισχύουν τη γλυκοζοεξαρτώμενη έκκριση ινσουλίνης. Η διαταραχή αυτή συμβάλλει στην ανεπαρκή μεταγευματική απάντηση της ινσουλίνης και ενισχύει περαιτέρω τη δυσρρύθμιση της γλυκόζης (Müller et al., 2019; Zheng et al., 2024).

2.2 ΣΔ2 στον ηλικιωμένο πληθυσμό

Η συχνότητα εμφάνισης του ΣΔ2 αυξάνεται σημαντικά με την ηλικία, με στατιστικά δεδομένα να υποδεικνύουν ότι ένας στους τέσσερις ηλικιωμένους άνω των 65 ετών πάσχει από τη νόσο (Barbiellini Amidei et al., 2021). Το εύρημα αυτό αναδεικνύει το σημαντικό φορτίο της νόσου στην τρίτη ηλικία και την ανάγκη για στοχευμένες παρεμβάσεις στον συγκεκριμένο πληθυσμό. Ένα σύνολο χαρακτηριστικών των μεγαλύτερων ηλικιών ενισχύει την πιθανότητα για νόσηση, όπως είναι η μείωση της μυϊκής μάζας και η σαρκοπενία, τα οποία επηρεάζουν αρνητικά το μεταβολισμό της γλυκόζης. Παράλληλα, η γήρανση συνοδεύεται από μειωμένη λειτουργία των β-κυττάρων και αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη (Rojas et al., 2021). Γίνεται φανερό λοιπόν ότι ένα γηράσκων σώμα πληροί ορισμένες προϋποθέσεις που ενισχύουν έντονα την πιθανότητα ανάπτυξης διαβήτη.

Σε αυτή την εξίσωση στην πλειοψηφία πλέον των ηλικιωμένων προστίθενται και οι συννοσηρότητες. Αρτηριακή υπέρταση, δυσλιπιδαιμία, καρδιαγγειακά νοσήματα και στεφανιαία νόσος είναι το πλέον σύνηθες προφίλ ασθενή άνω των 65 ετών που θα αναπτύξει στην πορεία της ζωής του σακχαρώδη διαβήτη. Εμπλουτίζεται η εικόνα ακόμη περισσότερο στις περιπτώσεις ανθρώπων με μειωμένη κινητικότητα στην καθημερινότητά τους και κοιλιακή παχυσαρκία, παράγοντες που σχετίζονται στενά με την επιδείνωση της ινσουλινοαντίστασης. Στις περιπτώσεις αυτές η πολυφαρμακία που προκύπτει εγείρει τόσο τον προβληματισμό για την ενίσχυση του αναπτυσσόμενου μεταβολικού συνδρόμου από τα φαρμακευτικά σκευάσματα, όσο και της δύσκολης ρύθμισης του συνδυασμού τους σε έναν οργανισμό με πιθανή αρχόμενη ευπάθεια.

Η αντιδιαβητική αγωγή υποκρύπτει πάντα την πιθανή πρόκληση υπογλυκαιμίας η οποία είναι συχνότερη και πιο επικίνδυνη στους ηλικιωμένους (Pelle et al., 2023; Monney et al., 2023). Τα συμπτώματά της μπορεί να είναι άτυπα, λιγότερο εμφανή, λιγότερο κατανοητά από τον ασθενή, ενώ συχνά απουσιάζει σταθερό υποστηρικτικό περιβάλλον για την έγκαιρη αναγνώριση και αντιμετώπισή της. Ταυτόχρονα, η παρουσία γνωστικής έκπτωσης μπορεί να επηρεάσει την αυτοδιαχείριση της νόσου (Pelle et al., 2023). Συνεπώς η επιλογή της αγωγής γίνεται σε τέτοιες περιπτώσεις με γνώμονα την ασφάλεια, ακόμη και αν αυτό είναι σε βάρος του ιδανικού θεραπευτικού στόχου, ενώ η λειτουργική

κατάσταση και το προσδόκιμο ζωής πρέπει να λαμβάνονται υπόψη. Η εξατομίκευση στην αντιμετώπιση είναι ιδιαίτερος απαραίτητος στους ηλικιωμένους ασθενείς, με κύριο στόχο τη διατήρηση της ποιότητας ζωής.

Επιπλέον της σωστής επιλογής της αντιδιαβητικής θεραπείας ο θεράπων ιατρός επιφορτίζεται και με την ευθύνη της εκπαίδευσης των ασθενών. Η εκπαίδευσή τους αφορά τόσο στη σωστή λήψη της αγωγής, όσο και στην αναγνώριση και αντιμετώπιση πιθανών επιπλοκών της. Η συνεχής υπενθύμιση, επεξήγηση και εξατομίκευση της διατροφής και της φυσικής δραστηριότητας αποτελούν επίσης βασικά στοιχεία της θεραπευτικής παρέμβασης. Τα στοιχεία αυτά αποτελούν τους βασικούς πυλώνες της διαχείρισης του σακχαρώδους διαβήτη και του μεταβολικού συνδρόμου, και είναι απαραίτητα σε όλες τις ηλικιακές ομάδες, ιδίως όμως στους ηλικιωμένους.

Πέραν των μεταβολικών και καρδιαγγειακών επιπλοκών, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει τα τελευταία χρόνια η συσχέτιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 με τη γνωστική έκπτωση και τα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, γεγονός που αποκτά ιδιαίτερη σημασία στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

2.3 ΣΔ2 και γνωστική έκπτωση

Στο πλαίσιο αυτό, τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί έμφαση στη συσχέτιση μεταξύ ΣΔ2 και γνωστικής έκπτωσης. Ο ηλικιωμένος ασθενής παρουσιάζει αυξημένο κίνδυνο γνωσιακών διαταραχών ήδη λόγω της φυσιολογικής γήρανσης του εγκεφάλου. Ο κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά στους ασθενείς που πάσχουν επιπλέον από ΣΔ2 (Monney et al., 2023; Tang et al., 2023). Στις περιπτώσεις αυτές λοιπόν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης διαταραχών της μνήμης, της προσοχής και της εκτελεστικής λειτουργίας, σε σχέση με τους μη διαβητικούς ηλικιωμένους (Monney et al., 2023).

Οι μηχανισμοί που φαίνεται να εμπλέκονται στη σύνδεση αυτή είναι πολυπαραγοντικοί. Η χρόνια υπεργλυκαιμία επηρεάζει αρνητικά τη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου (Li et al., 2021; Lanzillotta et al., 2026) και παράλληλα, η αντίσταση στην ινσουλίνη που παρουσιάζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα συνδέεται με διαταραχές στη συναπτική λειτουργία (Rajagopal et al., 2024; Li et al., 2025). Η μειωμένη λειτουργία της ινσουλίνης στις δομές αυτές επηρεάζει τη μνήμη και τη μάθηση (Rajagopal et al., 2024). Επιπλέον, η μικροαγγειοπάθεια που παρουσιάζεται ως επιπλοκή της νόσου πλήττει και τις δομές του εγκεφάλου, εμποδίζοντας την αποτελεσματική εγκεφαλική αιμάτωση και συμβάλλοντας στη γνωστική δυσλειτουργία (Ehtewish et al., 2022). Ταυτόχρονα, το οξειδωτικό στρες και η χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή ενισχύουν τη νευρωνική βλάβη και επιταχύνουν τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες (Ghosh et al., 2023; Lanzillotta et al., 2026).

Ακόμα ένας παράγοντας που επιδρά στη λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος είναι τα επεισόδια υπογλυκαιμίας που μπορεί να προκύπτουν στα πλαίσια της νόσου και της θεραπευτικής της αντιμετώπισης. Η υπογλυκαιμία, καθώς και η συχνότητα

και η βαρύτητα των επεισοδίων αυτών, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο γνωσιακής δυσλειτουργίας (Tang et al., 2023; Pelle et al., 2023), ιδιαίτερα στον ηλικιωμένο πληθυσμό όπου οι αντιρροπιστικοί μηχανισμοί είναι περιορισμένοι.

Ως αποτέλεσμα των παραπάνω παραμέτρων, οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν συχνότερα ελλείμματα στην εκτελεστική λειτουργία ενώ η μνήμη και η προσοχή αποτελούν βασικούς τομείς που επηρεάζονται (Li et al., 2021; Yang et al., 2025). Η διάρκεια της νόσησης από διαβήτη καθώς και η κακή ρύθμιση του σακχάρου, έχουν άμεση σχέση με τη βαρύτητα της γνωσιακής διαταραχής, ενώ συννοσηρότητες όπως υπέρταση και δυσλιπιδαιμία επιδεινώνουν περαιτέρω την κατάσταση (Mahapatra et al., 2022). Μία παράμετρος που τροφοδοτεί τον φαύλο κύκλο είναι η δυσκολία στη συμμόρφωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων που προκύπτει λόγω της έκπτωσης των νοητικών λειτουργιών (Monti et al., 2022). Η υψηλή υποψία και η έγκαιρη αναγνώριση των γνωσιακών διαταραχών είναι θεμελιώδους σημασίας για την κλινική διαχείριση των εν λόγω ασθενών. Η συσχέτιση αυτή μεταξύ σακχαρώδους διαβήτη τύπου 2 και γνωστικής έκπτωσης έχει οδηγήσει στη διερεύνηση του ρόλου της νόσου ως παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας.

2.4 ΣΔ2 ως παράγοντας κινδύνου για άνοια

Η έννοια της άνοιας στις προχωρημένες ηλικίες περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα νοσολογικών οντοτήτων, καθώς και πιθανούς συνδυασμούς αυτών σε αλληλεπίδραση πάντα με γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Στις συχνότερες μορφές άνοιας συγκαταλέγονται η αγγειακή άνοια, η νόσος Parkinson, η νόσος Alzheimer, η μετωποκροταφική άνοια καθώς και μικτά σύνδρομα που συνδυάζουν στοιχεία αυτών. Μείζονος σημασίας είναι η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την άνοια ώστε να γίνεται προσπάθεια αποφυγής όσων από αυτούς είναι τροποποιήσιμοι.

Μεταξύ των σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας συγκαταλέγεται ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 (Nørgaard et al., 2022). Οι μηχανισμοί μέσω των οποίων σχετίζεται ο διαβήτης με την πρόκληση άνοιας είναι ποικίλοι, περίπλοκοι, και όχι πλήρως κατανοητοί σε όλο τους το βάθος. Ωστόσο είναι τεκμηριωμένο το γεγονός ότι οι διαβητικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο τόσο αγγειακής άνοιας όσο και νόσου Alzheimer, ενώ φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση και με άλλες νευροεκφυλιστικές καταστάσεις, όπως η νόσος Parkinson (Nowell et al., 2023).

Πιο συγκεκριμένα, η αντίσταση στην ινσουλίνη στον εγκέφαλο έχει συσχετιστεί με παθολογικές διεργασίες της νόσου Alzheimer (Rajagopal et al., 2024) καθώς έχει θεμελιώδη ρόλο στην εκφύλιση των νευρώνων (Rojas et al., 2021; Li et al., 2025). Τα νευρικά κύτταρα στο ραβδωτό σώμα, στον εγκεφαλικό φλοιό και τον ιππόκαμπο είναι ιδιαίτερα πλούσια στον υποδοχέα ινσουλίνης, γεγονός που υπογραμμίζει τη σημασία της ινσουλίνης στη ρύθμιση της γνωστικής λειτουργίας (Rojas et al., 2021). Η υπερινσουλιναιμία που προκύπτει από τη μειωμένη χρήση της ορμόνης φαίνεται να επηρεάζει επίσης την κάθαρση του β-αμυλοειδούς, μέσω ανταγωνισμού για το ένζυμο

αποδόμησης της ινσουλίνης, οδηγώντας σε συσσώρευσή του στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Reich & Hölscher, 2022). Η συσσώρευση αυτή αποτελεί βασικό παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer και σχετίζεται με νευρωνική βλάβη και έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών. Παράλληλα, η συσσώρευση β-αμυλοειδούς και πρωτεΐνης tau σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές (Pilsniak et al., 2025).

Ταυτόχρονα, οι μικροαγγειακές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο είναι συχνότερες στους διαβητικούς ασθενείς λόγω των ενδοθηλιακών βλαβών που προκύπτουν, ενισχύοντας τη εμφάνιση άνοιας (Rojas et al., 2021; Roveta et al., 2024). Επιπλέον, τα επεισόδια υπογλυκαιμίας καθώς και η βαρύτητα και η συχνότητά τους έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής επιδείνωσης (Tang et al., 2023; Pelle et al., 2023), ιδιαίτερα στον ηλικιωμένο πληθυσμό.

Η σύνδεση μεταξύ των δύο παθολογικών οντοτήτων είναι τόσο στενή, που ορισμένοι ερευνητές περιγράφουν τη νόσο Alzheimer ως «διαβήτη τύπου 3» (Rajagopal et al., 2024), αναδεικνύοντας τη σημασία της διαταραχής της σηματοδότησης της ινσουλίνης στον εγκέφαλο. Παράλληλα, η σχέση μεταξύ των δύο καταστάσεων φαίνεται να είναι αμφίδρομη, καθώς η γνωστική έκπτωση μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη διαχείριση του διαβήτη. Η διάρκεια νόσησης από διαβήτη επηρεάζει την πιθανότητα εμφάνισης άνοιας με ανάλογο τρόπο (Spezani & Mandarin-de-Lacerda, 2026).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η αντίσταση στην ινσουλίνη στον εγκέφαλο μπορεί να προκύψει και χωρίς την ύπαρξη διαβήτη (Rojas et al., 2021). Αυτό οφείλεται σε λανθασμένη σηματοδότηση του καταρράκτη των ινκρετινών τόσο στα εγκεφαλικά όσο και στα περιφερικά κύτταρα και σχετίζεται κατ' επέκταση με διαταραχές συμπεριφοράς του ατόμου όσον αφορά τη διατροφή του (Rojas et al., 2021).

Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, τα τελευταία χρόνια διερευνώνται οι αντιδιαβητικές θεραπείες για πιθανές νευροπροστατευτικές δράσεις, τόσο σε διαγνωσμένους ασθενείς με διαβήτη, αλλά και σε μη διαβητικούς (Tsai et al., 2025). Πιο συγκεκριμένα, οι GLP-1 αγωνιστές έχουν προσελκύσει ενδιαφέρον ως πιθανοί παράγοντες πρόληψης ή επιβράδυνσης της εξέλιξης της άνοιας (Tseng et al., 2025ωρ).

3. Αγωνιστές GLP-1

3.1 Το σύστημα των ινκρετινών

Το incretin effect περιγράφει το φαινόμενο κατά το οποίο η από του στόματος χορήγηση γλυκόζης προκαλεί μεγαλύτερη έκκριση ινσουλίνης σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγηση ίσης ποσότητας γλυκόζης (Müller et al., 2019). Το φαινόμενο αυτό αναδεικνύει τον σημαντικό ρόλο του γαστρεντερικού σωλήνα στη ρύθμιση του μεταβολισμού της γλυκόζης και υποδηλώνει την ύπαρξη ενδογενών μηχανισμών που ενισχύουν τη μεταγευματική έκκριση ινσουλίνης.

Το φαινόμενο αυτό οφείλεται κυρίως στη δράση των εντερικών ορμονών GLP-1 και GIP, οι οποίες εκκρίνονται μετά τη λήψη τροφής (Müller et al., 2019; Zheng et al., 2024). Οι ινκρετίνες πρακτικά αποτελούν ένα σύστημα σηματοδότησης από τον γαστρεντερικό σωλήνα που ακολουθεί την κατανάλωση τροφής και επάγει την έκκριση ινσουλίνης από τα β-κύτταρα (Rojas et al., 2021). Το χαρακτηριστικό αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς η δράση τους περιορίζεται σε συνθήκες αυξημένης γλυκόζης, μειώνοντας τον κίνδυνο υπογλυκαιμίας.

Το GLP-1 παράγεται από τα L-κύτταρα του λεπτού εντέρου, κυρίως στο ειλέο και στο παχύ έντερο, ως απάντηση στην πρόσληψη θρεπτικών συστατικών όπως υδατάνθρακες και λιπίδια (Grieco et al., 2019). Το GIP εκκρίνεται από τα K-κύτταρα του δωδεκαδακτύλου και της εγγύς νήστιδας και συμμετέχει επίσης στη μεταγευματική ρύθμιση της γλυκόζης (Tsai et al., 2025). Η έκκριση των ορμονών αυτών ξεκινά άμεσα μετά τη λήψη τροφής και αποτελεί έναν ταχύ μηχανισμό προσαρμογής του οργανισμού στη μεταγευματική αύξηση της γλυκόζης.

Η δράσεις των ινκρετινών είναι ποικίλες και εκτείνονται σε διάφορα συστήματα του οργανισμού, ωστόσο η κύρια δράση αφορά στην ενίσχυση της εξαρτώμενης από τη γλυκόζη έκκρισης ινσουλίνης από τα β-κύτταρα του παγκρέατος (Aviles-Olmos et al., 2013; Müller et al., 2019). Στο πάγκρεας επίσης δρα το GLP-1, αναστέλλοντας της έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα, ιδιαίτερα σε συνθήκες υπεργλυκαιμίας (Fontanella et al., 2024), συμβάλλοντας έτσι στη μείωση της ηπατικής παραγωγής γλυκόζης. Ταυτόχρονα ασκεί δράση στον γαστρεντερικό σωλήνα, επιβραδύνοντας τη γαστρική κένωση και αυξάνοντας το αίσθημα του κορεσμού, γεγονός που υποστηρίζει την αποφυγή υπερβολής στην ποσότητα λήψης τροφής (Liang et al., 2024). Οι δράσεις αυτές υπογραμμίζουν τον ρόλο των ουσιών αυτών όχι μόνο στη γλυκαιμική ρύθμιση αλλά και στη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας του οργανισμού.

Η διάρκεια δράσης του GLP-1 είναι ιδιαίτερα περιορισμένη καθώς το μόριο έχει πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής. Αποδομείται ταχέως από το ένζυμο DPP-4 που παράγεται σε πολλούς ιστούς του οργανισμού (Ghosh et al., 2023). Με δεδομένα τα παραπάνω στοιχεία η έρευνα και η ανάπτυξη φαρμάκων κατευθύνθηκε στην δημιουργία ενισχυμένων αναλόγων GLP-1 και GIP με μεγαλύτερο χρόνο ημίσειας ζωής καθώς και σε

αναστολείς των DPP-4 ενζύμων που παρατείνουν τη δράση των ενδογενών ινκρετινών. Οι φαρμακευτικές αυτές κατηγορίες έχουν πλέον καθιερωθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2.

Οι δράσεις των ινκρετινών επεκτείνονται και πέρα από τον γαστρεντερικό σωλήνα και το πάγκρεας, σε άλλα όργανα – στόχους, συμπεριλαμβανομένου του εγκεφάλου και του καρδιαγγειακού συστήματος (Pelle et al., 2023). Η έκφραση υποδοχέων GLP-1 στο κεντρικό νευρικό σύστημα υποδηλώνει πιθανές επιδράσεις στη ρύθμιση της όρεξης, της ενεργειακής ισορροπίας αλλά και της γνωστικής λειτουργίας. Κατά συνέπεια η δράση των σκευασμάτων που λειτουργούν ως ανάλογά τους επεκτείνεται πέρα από τον γλυκαιμικό έλεγχο και σε άλλα μονοπάτια (Siddeeqe et al., 2024).

Σε ασθενείς με ΣΔ2, το incretin effect είναι μειωμένο, γεγονός που πολλαπλασιάζει τη διαταραχή της μεταγευματικής ρύθμισης της γλυκόζης (Athauda et al., 2017). Η μειωμένη αυτή δράση οφείλεται τόσο σε ελαττωμένη έκκριση GLP-1 όσο και σε μειωμένη ανταπόκριση των β-κυττάρων στο GIP. Στη βάση των παραπάνω, το σύστημα των ινκρετινών αποτελεί σήμερα κεντρικό θεραπευτικό στόχο στη σύγχρονη αντιμετώπιση του ΣΔ2 (Gejl et al., 2016).

3.2 Μηχανισμός Δράσης GLP-1

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 ασκούν τη δράση τους μέσω ειδικών υποδοχέων GLP-1, οι οποίοι ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συζεύγνυνται με G-πρωτεΐνες (G protein-coupled receptors – GPCRs) και εκφράζονται σε ποικίλους ιστούς του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου του παγκρέατος, του γαστρεντερικού σωλήνα, του καρδιαγγειακού συστήματος και του κεντρικού νευρικού συστήματος (Rojas et al., 2021; Zheng et al., 2024).

Στο επίπεδο του παγκρέατος, η ενεργοποίηση των GLP-1 υποδοχέων στα β-κύτταρα οδηγεί σε αύξηση της ενδοκυττάριας συγκέντρωσης του cAMP, το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί περαιτέρω μονοπάτια, τα οποία τελικά οδηγούν στην έκκριση ινσουλίνης (Aviles-Olmos et al., 2013; Müller et al., 2019). Πολύ σημαντικό χαρακτηριστικό της διεργασίας αυτής είναι ότι εξαρτάται πλήρως από τα επίπεδα της γλυκόζης, καθιστώντας τον κίνδυνο της υπερέκκρισης ινσουλίνης και της υπογλυκαιμίας πολύ χαμηλό. Παράλληλα, οι αγωνιστές GLP-1, απαντώντας στην υπεργλυκαιμία, αναστέλλουν την έκκριση γλυκαγόνης από τα α-κύτταρα του παγκρέατος, η οποία δρα μειώνοντας την ηπατική παραγωγή γλυκόζης (Fontanella et al., 2024). Η διπλή αυτή δράση στις βασικές ορμόνες ρύθμισης των επιπέδων γλυκόζης στον οργανισμό αναδεικνύει τη σημαντικότητα των ινκρετινών στο ανθρώπινο σώμα.

Ακόμη, οι GLP-1 αγωνιστές επιβραδύνουν τη γαστρική κένωση και μειώνουν την ταχύτητα απορρόφησης της γλυκόζης από το γαστρεντερικό σωλήνα, οδηγώντας σε μικρότερες μεταγευματικές αυξήσεις της γλυκόζης στο αίμα (Liang et al., 2024). Παράλληλα, δρουν σε κεντρικούς μηχανισμούς ρύθμισης της όρεξης, αυξάνοντας το

αίσθημα του κορεσμού και μειώνοντας την πρόσληψη τροφής, γεγονός που προωθεί την απώλεια βάρους.

Έχει επίσης επισημανθεί μια παράμετρος δράσης των GLP-1 αγωνιστών που αφορά στην ενίσχυση της επιβίωσης των β-κυττάρων του παγκρέατος και στη μείωση της απόπτωσής τους, πιθανόν και στην προαγωγή του πολλαπλασιασμού τους (Gejl et al., 2016; Müller et al., 2019). Η δράση αυτή είναι ιδιαιτέρως σημαντική στην πορεία της νόσου του ΣΔ2 καθώς η προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των β-κυττάρων είναι στα βασικά βήματα της παθοφυσιολογίας της.

Οι δράσεις ωστόσο των GLP-1 αγωνιστών δεν περιορίζονται στο μεταβολισμό της γλυκόζης, αλλά επεκτείνονται και σε άλλα συστήματα. Πιο συγκεκριμένα, στο καρδιαγγειακό φαίνεται να ασκούν ευεργετικές επιδράσεις μέσω βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας, μείωσης της φλεγμονής και πιθανά μέσω προστατευτική δράσης έναντι στην αθηροσκλήρωση (Pelle et al., 2023; Rajagopal et al., 2024). Οι ιδιότητες αυτές λειτουργούν ευεργετικά στον καρδιαγγειακό κίνδυνο που συνοδεύει τον ΣΔ2.

Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δράση των GLP-1 στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Οι υποδοχείς τους εντοπίζονται σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με το κέντρο της όρεξης, της ενεργειακής ρύθμισης, αλλά και της γνωστικής λειτουργίας, όπως ο υποθάλαμος και ο ιππόκαμπος (Rojas et al., 2021). Η ενεργοποίησή τους φαίνεται να ενεργοποιεί διεργασίες οι οποίες επάγουν τη συναπτική πλαστικότητα, και ταυτόχρονα περιορίζουν τη χρόνια φλεγμονή στο νευρικό σύστημα και την απόπτωση των νευρώνων (Kopp et al., 2022; Reich & Hölscher, 2022).

Οι παραπάνω ιδιότητες καθιστούν τους αγωνιστές GLP-1 μία από τις πλέον υποσχόμενες θεραπευτικές κατηγορίες όχι μόνο για τη ρύθμιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά και για την πιθανή παρέμβαση σε νευροεκφυλιστικές διεργασίες.

3.3 Φαρμακευτικές ουσίες της κατηγορίας

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 αποτελούν μία κατηγορία φαρμάκων στην οποία εντάσσονται ετερογενείς ουσίες, με κοινό μηχανισμό δράσης, αλλά διαφοροποιούνται σε επιμέρους χαρακτηριστικά, όπως η φαρμακοκινητική τους συμπεριφορά, η διάρκεια δράσης και η οδός χορήγησης (Gandhi & Parhizgar, 2025). Αυτό επιτρέπει την επιλογή κατά περίπτωση της καταλληλότερης φαρμακευτικής ουσίας, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά και τις ανάγκες του κάθε ασθενή.

Στα πρώτα φάρμακα της κατηγορίας περιλαμβάνεται η εξενετίδη, ουσία η οποία βασίστηκε σε πεπτίδιο ανθεκτικό στην αποδόμηση από το DPP-4 (Barbiellini Amidei et al., 2021). Η εξενετίδη αποτέλεσε τον πρόδρομο των σύγχρονων GLP-1 αγωνιστών και έχει χρησιμοποιηθεί πέρα από πρωτόκολλα διαβήτη και σε ερευνητικά πρωτόκολλα για νευροεκφυλιστικά νοσήματα, ιδιαίτερα στη νόσο Parkinson (Athauda et al., 2026; Aviles-Olmos et al., 2013). Στη συνέχεια, η λιραγλουτίδη αποτέλεσε ένα από τα πρώτα ευρέως χρησιμοποιούμενα ανάλογα GLP-1 με χορήγηση μία φορά ημερησίως προσφέροντας

βελτιωμένη ευχρηστία και αποτελεσματικότητα (Kopp et al., 2022). Η λιξισενατίδη ανήκει επίσης σε αυτή τη κατηγορία, με ιδιαίτερη επίδραση στον μεταγευματικό έλεγχο της γλυκόζης, λόγω της έντονης δράσης της στην επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης (Hölscher, 2024).

Μεταγενέστερα προέκυψε η ανάπτυξη παραγόντων μακράς δράσης όπως η δουλαγλουτίδη και η σεμαγλουτίδη, που επέτρεψαν την χορήγηση μία φορά εβδομαδιαία, υποδόρια, βελτιώνοντας σημαντικά τη συμμόρφωση των ασθενών (Li et al., 2024). Οι ουσίες αυτές κατέχουν σήμερα κεντρική θέση στη θεραπευτική αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, καθώς συνδυάζουν αποτελεσματικό γλυκαιμικό έλεγχο με ευνοϊκό προφίλ ασφάλειας. Η σεμαγλουτίδη έχει μελετηθεί εκτενώς στον ΣΔ2 αλλά και στην παχυσαρκία, και έχει καταγράψει σημαντικά αποτελέσματα στην απώλεια βάρους, διευρύνοντας έτσι το θεραπευτικό της πεδίο (Wang et al., 2024; Mahapatra et al., 2022).

Τελευταία αναπτύχθηκε η τιρζεπατίδη με διπλή δράση από των GLP-1 αλλά και των GIP υποδοχέων. Η διπλή αυτή δράση φαίνεται να προσφέρει ενισχυμένη μεταβολική επίδραση, τόσο στον γλυκαιμικό έλεγχο όσο και στη μείωση του σωματικού βάρους (Fontanella et al., 2024). Η μέθοδος χορήγησης παραμένει όπως και στις προηγούμενες ουσίες η υποδόρια εβδομαδιαία ένεση, ενώ χρησιμοποιείται ήδη ευρέως για την αντιμετώπιση της παχυσαρκίας τόσο σε διαβητικούς όσο και σε μη διαβητικούς ασθενείς.

Οι διαφορές μεταξύ των επιμέρους ουσιών αφορούν τη συχνότητα χορήγησης, την χημική δομή, την ισχύ αλλά και τις ανεπιθύμητες ενέργειες (Kuthati et al., 2025). Στις πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονται οι γαστρεντερικές, όπως ναυτία, διαρροϊκές κενώσεις, μετεωρισμός και έμετος, οι οποίες συνήθως εμφανίζονται κατά την έναρξη της θεραπείας ή κατά την αύξηση της δόσης (Li et al., 2021). Σπανιότερα αλλά δυνητικά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάματα περιλαμβάνουν την παγκρεατίτιδα και τη χολοκυστίτιδα.

Παρά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, το συνολικό προφίλ ασφάλειας των GLP-1 αγωνιστών θεωρείται ευνοϊκό στις περισσότερες μελέτες (Moaket et al., 2025). Επιπλέον, τα φάρμακα της κατηγορίας αυτής παρουσιάζουν χαμηλό κίνδυνο πρόκλησης υπογλυκαιμίας, λόγω της γλυκοζοεξαρτώμενης δράσης τους.

Η επιλογή του καταλληλότερου παράγοντα εξαρτάται από το προφίλ του ασθενούς, τις ανάγκες του αλλά και τα συνυπάρχοντα νοσήματα, καθώς και τις προτιμήσεις του για τον τρόπο χορήγησης (Orozco et al., 2025). Η διαφοροποίηση των διαθέσιμων ουσιών έχει συμβάλει στη διεύρυνση της χρήσης τους στη σύγχρονη κλινική πράξη (Sun et al., 2025).

3.4 Κλινικές ενδείξεις στον ΣΔ2

Οι αγωνιστές GLP-1 χρησιμοποιούνται ευρέως στη θεραπεία του ΣΔ2, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις όπου δεν επιτυγχάνεται επαρκής γλυκαιμικός έλεγχος με υγιεινοδιαιτητικές παρεμβάσεις και μετφορμίνη, οι οποίες αποτελούν τη θεραπεία πρώτης

γραμμής (Gault & Hölscher, 2018). Τα τελευταία χρόνια, οι κατευθυντήριες οδηγίες τοποθετούν τους GLP-1 αγωνιστές σε κεντρική θέση στην θεραπευτική φαρέτρα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με παχυσαρκία ή αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο (Hong, Chen & Hu, 2024).

Τα αποτελέσματα της αγωγής καταγράφονται τόσο στον επαναληπτικό έλεγχο της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (HbA1c), μειώνοντάς την αναλόγως της επιλογής της φαρμακευτικής ουσίας, αλλά και στην μέτρηση γλυκόζης νηστείας και μεταγευματικής (Kong et al., 2023). Ταυτόχρονα, ως ευεργετικό αποτέλεσμα προσμετράται η απώλεια βάρους που επιτυγχάνεται και βελτιώνει περαιτέρω τη μεταβολική ρύθμιση (Lv et al., 2024). Για το λόγο αυτό, η έναρξη των αγωνιστών GLP-1 γίνεται ιδιαίτερα νωρίς στην αντιμετώπιση του διαβήτη όταν συνυπάρχει παχυσαρκία (West et al., 2025).

Η έναρξη θεραπείας με αγωνιστές GLP-1 μπορεί να πραγματοποιηθεί σε πρώιμα στάδια της νόσου επίσης όταν συνυπάρχει εγκατεστημένη αθηροσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσος ή αυξημένος καρδιαγγειακός κίνδυνος (West et al., 2025). Η προσέγγιση αυτή αντανάκλα τη σύγχρονη τάση για εξατομικευμένη θεραπεία, με στόχο όχι μόνο τον γλυκαιμικό έλεγχο αλλά και τη συνολική μείωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου.

Στην κλινική πράξη, οι GLP-1 αγωνιστές χρησιμοποιούνται συχνότερα σε συνδυασμό με άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα, όπως μετφορμίνη, SGLT2 αναστολείς ή βασική ινσουλίνη (Siddeeqe et al., 2024). Μπορούν ωστόσο να χορηγηθούν και ως μονοθεραπεία σε περιπτώσεις ασθενών που υπάρχει αντένδειξη στη χορήγηση ή δυσανεξία στη μετφορμίνη (Monney, Jornayvaz & Gariani, 2023). Ειδικότερα, η συνδυασμένη χρήση με βασική ινσουλίνη επιτρέπει καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο με μικρότερη επιβάρυνση στο σωματικό βάρος αλλά και στην ποιότητα ζωής του ασθενούς, σε σχέση με εντατικοποίηση της ινσουλινοθεραπείας (Li et al., 2021). Η εβδομαδιαία χορήγησή τους προσφέρει εμφανώς στη συμμόρφωση και διευκολύνει την καθημερινή διαχείριση της νόσου, ειδικά όταν η εναλλακτική είναι το εντατικοποιημένο πρόγραμμα ινσουλίνης (Nowell et al., 2023).

Σε αντίθεση με άλλες αντιδιαβητικές θεραπείες, οι GLP-1 αγωνιστές συνοδεύονται από χαμηλό κίνδυνο υπογλυκαιμίας, καθώς η δράση τους είναι αποκλειστικά γλυκοζοεξαρτώμενη. Εξαίρεση αποτελεί η χρήση τους σε συνδυασμό με ινσουλίνη ή σουλφονυλουρίες, όπου χρειάζεται προσεκτική ρύθμιση της δοσολογίας και συχνότερη παρακολούθηση του ασθενούς (Lanzillotta et al., 2026), τόσο για λήψη ιστορικού και καταγραφή επεισοδίων υπογλυκαιμίας, όσο και για τακτικές αιματολογικές εξετάσεις. Η χρήση τους ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ασθενείς απαιτεί εξατομίκευση, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν ευπάθεια, γαστρεντερική δυσανεξία ή απώλεια μυϊκής μάζας (Monti et al., 2022).

Παρά το γεγονός ότι αφορά κατά κύριο λόγο ενέσιμες μορφές θεραπειών, τα εν λόγω σκευάσματα παρουσιάζουν καλή αποδοχή από την πλειοψηφία των ασθενών. Η διεύρυνση των ενδείξεων για τα πεδία δράσης τους είναι το επόμενο βήμα έπειτα από την

αναγνώριση του ρόλου των GLP-1 στην ευρύτερη μεταβολική θεραπεία και την ενεργειακή διαχείριση(Yanai et al., 2024).

3.5 Καρδιομεταβολικά οφέλη

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, πέραν της καθιερωμένης τους δράσης στον γλυκαιμικό έλεγχο, έχουν αναδείξει σημαντικά καρδιομεταβολικά οφέλη, τα οποία τους καθιστούν ιδιαίτερα σημαντικούς στη σύγχρονη θεραπευτική προσέγγιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2(Hölscher, 2025). Η κατηγορία αυτή φαρμάκων φαίνεται να επιδρά σε πολλαπλούς παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την καρδιαγγειακή νόσο, συμβάλλοντας έτσι στη συνολική βελτίωση του μεταβολικού προφίλ των ασθενών.

Ένα από τα σημαντικότερα οφέλη των GLP-1 αγωνιστών είναι η μείωση του σωματικού βάρους, η οποία επιτυγχάνεται μέσω της μείωσης της όρεξης και της επιβράδυνσης της γαστρικής κένωσης(Müller et al., 2019; Liang et al., 2024). Η απώλεια αυτή αφορά κυρίως λιπώδη ιστό, γεγονός που συμβάλλει στη βελτίωση της ινσουλινοαντίστασης και στη μείωση του καρδιομεταβολικού κινδύνου. Η δράση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική σε ασθενείς με παχυσαρκία, στους οποίους ο σακχαρώδης διαβήτης συνυπάρχει με αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί ότι οι GLP-1 αγωνιστές συμβάλλουν στη μείωση της αρτηριακής πίεσης, πιθανώς μέσω βελτίωσης της ενδοθηλιακής λειτουργίας και ήπιας διουρητικής δράσης(Reich & Hölscher, 2022). Η μείωση αυτή, αν και μέτρια, είναι κλινικά σημαντική όταν συνδυάζεται με τις υπόλοιπες ευεργετικές δράσεις των φαρμάκων αυτών. Επιπλέον, φαίνεται να έχουν θετική επίδραση στο λιπιδαιμικό προφίλ, οδηγώντας σε μικρή μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της LDL-χοληστερόλης(Nørgaard et al., 2022).

Ιδιαίτερης σημασίας είναι τα δεδομένα από μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, οι οποίες έχουν δείξει ότι ορισμένοι GLP-1 αγωνιστές μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης μείζονων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, όπως έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιαγγειακό θάνατο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου(Yang et al., 2025). Τα ευρήματα αυτά έχουν οδηγήσει στην ενσωμάτωση των φαρμάκων αυτών στις κατευθυντήριες οδηγίες ως προτιμητέα επιλογή σε ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο ή υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο.

Επιπλέον, οι GLP-1 αγωνιστές φαίνεται να ασκούν αντιφλεγμονώδεις και αντιαθηρογόνες δράσεις, οι οποίες ενδέχεται να συμβάλλουν στη σταθεροποίηση των αθηρωματικών πλακών και στη βελτίωση της αγγειακής λειτουργίας(Mulvaney et al., 2020). Η μείωση του οξειδωτικού στρες και η βελτίωση της ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας αποτελούν επίσης πιθανούς μηχανισμούς μέσω των οποίων επιτυγχάνονται τα καρδιοπροστατευτικά τους αποτελέσματα(Tang et al., 2023).

Τα παραπάνω δεδομένα υπογραμμίζουν ότι οι αγωνιστές GLP-1 δεν αποτελούν απλώς φάρμακα γλυκαιμικού ελέγχου, αλλά παράγοντες με ευρύτερη μεταβολική και καρδιαγγειακή δράση, γεγονός που ενισχύει το ενδιαφέρον για τη διερεύνηση των

πιθανών επιδράσεών τους και σε άλλα συστήματα, όπως το κεντρικό νευρικό
σύστημα (Tseng et al., 2025).

4. Νευροπροστατευτικές δράσεις των GLP-1 αγωνιστών

4.1 GLP-1 υποδοχείς στον εγκέφαλο

Οι υποδοχείς του GLP-1 ανήκουν στην οικογένεια των υποδοχέων που συζεύγνυνται με G-πρωτεΐνες και εκφράζονται ευρέως σε πολλούς ιστούς του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου του κεντρικού νευρικού συστήματος (AbuAlrob et al., 2025). Η παρουσία τους στον εγκέφαλο έχει προσελκύσει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς υποδηλώνει ότι οι δράσεις τους δεν περιορίζονται στη μεταβολική ρύθμιση, αλλά επεκτείνονται και στη νευρωνική λειτουργία.

Οι GLP-1 υποδοχείς εντοπίζονται σε σημαντικές εγκεφαλικές περιοχές που σχετίζονται με τη ρύθμιση της ενεργειακής ισορροπίας, της συμπεριφοράς και της γνωστικής λειτουργίας, όπως ο υποθάλαμος, ο ιππόκαμπος, ο εγκεφαλικός φλοιός και το ραβδωτό σώμα (AbuAlrob et al., 2025; Pelle et al., 2023). Η υψηλή έκφρασή τους σε δομές όπως ο ιππόκαμπος, που διαδραματίζει βασικό ρόλο στη μνήμη και τη μάθηση, ενισχύει την υπόθεση ότι το σύστημα GLP-1 εμπλέκεται ενεργά σε διαδικασίες ανώτερων εγκεφαλικών λειτουργιών.

Η ενεργοποίηση των GLP-1 υποδοχέων στον εγκέφαλο φαίνεται να οδηγεί σε ενδοκυττάρια μεταβολές που περιλαμβάνουν αύξηση των επιπέδων cAMP και ενεργοποίηση μονοπατιών όπως η πρωτεϊνική κινάση A (PKA) και ο παράγοντας Erac, παρόμοια με τους μηχανισμούς που παρατηρούνται και στο πάγκρεας (Aviles-Olmos et al., 2013). Μέσω των μηχανισμών αυτών, επηρεάζονται διεργασίες όπως η συναπτική πλαστικότητα, η νευρωνική επιβίωση και η μετάδοση νευρικών σημάτων.

Παράλληλα, έχει αποδειχθεί ότι οι GLP-1 αγωνιστές μπορούν να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, γεγονός που επιτρέπει την άμεση δράση τους στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Yanai et al., 2024; West et al., 2025). Η ιδιότητα αυτή αποτελεί βασική προϋπόθεση για την άσκηση νευροπροστατευτικών δράσεων και ενισχύει τη σημασία της κατηγορίας αυτής φαρμάκων στη μελέτη νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

Η ενεργοποίηση των GLP-1 υποδοχέων φαίνεται να επηρεάζει θετικά τη νευρωνική λειτουργία μέσω πολλαπλών μηχανισμών. Συγκεκριμένα, έχει συσχετισθεί με αύξηση της συναπτικής πλαστικότητας και ενίσχυση της νευρογένεσης, ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο, γεγονός που σχετίζεται με βελτίωση της μνήμης και της μαθησιακής ικανότητας (Yanai et al., 2024). Επιπλέον, παρατηρείται μείωση της απόπτωσης των νευρώνων και προστασία έναντι τοξικών ερεθισμάτων (Yanai et al., 2024; Tang et al., 2023).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η επίδραση των GLP-1 υποδοχέων στη ρύθμιση της νευροφλεγμονής. Η ενεργοποίησή τους φαίνεται να οδηγεί σε μείωση της παραγωγής προφλεγμονωδών κυτταροκινών και σε τροποποίηση της λειτουργίας των μικρογλοιακών κυττάρων, τα οποία διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονώδη απάντηση του εγκεφάλου (Tang et al., 2023). Η δράση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική,

καθώς η χρόνια νευροφλεγμονή αποτελεί βασικό μηχανισμό στην παθογένεση των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

Ακόμη, οι GLP-1 υποδοχείς φαίνεται να συμμετέχουν στη ρύθμιση του οξειδωτικού στρες, μειώνοντας την παραγωγή αντιδραστικών ριζών οξυγόνου και προστατεύοντας τα νευρικά κύτταρα από οξειδωτικές βλάβες (Li et al., 2021). Η προστατευτική αυτή δράση ενισχύει περαιτέρω τη σημασία του συστήματος GLP-1 στη διατήρηση της νευρωνικής ακεραιότητας.

Επιπλέον, έχει προταθεί ότι η σηματοδότηση μέσω GLP-1 υποδοχέων επηρεάζει τη λειτουργία των μιτοχονδρίων, βελτιώνοντας την παραγωγή ενέργειας και μειώνοντας τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία, η οποία αποτελεί χαρακτηριστικό πολλών νευροεκφυλιστικών νοσημάτων (Cheng et al., 2022). Με τον τρόπο αυτό, ενισχύεται η επιβίωση των νευρώνων σε συνθήκες στρες.

Συνολικά, η ευρεία κατανομή των GLP-1 υποδοχέων στον εγκέφαλο και η εμπλοκή τους σε κρίσιμες νευρωνικές διεργασίες υποδηλώνουν ότι το σύστημα αυτό διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της εύρυθμης εγκεφαλικής λειτουργίας. Τα δεδομένα αυτά αποτελούν τη βάση για τη διερεύνηση των GLP-1 αγωνιστών ως δυναμικών νευροπροστατευτικών παραγόντων, ανοίγοντας νέες προοπτικές οδούς στη θεραπευτική προσέγγιση των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

4.2 Νευροφλεγμονή

Η νευροφλεγμονή αποτελεί έναν από τους βασικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην ανάπτυξη και εξέλιξη των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων (Li et al., 2021). Πρόκειται για μία χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονώδη διεργασία στο κεντρικό νευρικό σύστημα, η οποία χαρακτηρίζεται από ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων (Roveta et al., 2024; Reich & Hölscher, 2022) και αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Tang et al., 2023). Η διεργασία αυτή με την πάροδο του χρόνου, οδηγεί σε προοδευτική νευρωνική βλάβη και συμβάλλει στη γνωστική έκπτωση.

Συγκεκριμένα, στον ΣΔ2, η παρουσία χρόνιας συστηματικής φλεγμονής φαίνεται να επεκτείνεται και στο κεντρικό νευρικό σύστημα, ενισχύοντας τις νευροεκφυλιστικές διεργασίες (Li et al., 2021). Η υπεργλυκαιμία, η ινσουλινοαντίσταση και το οξειδωτικό στρες δημιουργούν ένα περιβάλλον που ευνοεί την ενεργοποίηση της μικρογλοίας και την παραγωγή φλεγμονωδών συστατικών, όπως ο TNF- α , η IL-1 β και η IL-6 (Li et al., 2021; Tang et al., 2023). Οι παράγοντες αυτοί επηρεάζουν αρνητικά τη συναπτική λειτουργία και συμβάλουν στη δυσλειτουργία του νευρικού συστήματος.

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1, φαίνεται ωστόσο να ασκούν σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Πιο αναλυτικά, η ενεργοποίηση των GLP-1 υποδοχέων έχει συσχετιστεί με αναστολή της ενεργοποίησης των μικρογλοιακών κυττάρων (Siddeeqe et al., 2024), που οδηγεί σε περιορισμό της

παραγωγής των προφλεγμονωδών κυτταροκινών που αναφέρθηκαν παραπάνω (Mulvaney et al., 2020; Tang et al., 2023; Yanai et al., 2024). Μέσω των μηχανισμών αυτών μειώνεται η φλεγμονώδης επιβάρυνση του εγκεφάλου και δημιουργούνται οι συνθήκες που ευνοούν τη διατήρηση της νευρωνικής λειτουργίας (Tseng et al., 2025). Η δράση αυτή θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική σε νοσήματα όπως η νόσος Alzheimer και Parkinson (Yang et al., 2025).

Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί ότι οι GLP-1 αγωνιστές επηρεάζουν τη σηματοδότηση βασικών φλεγμονωδών μονοπατιών, όπως το NF-κΒ, το οποίο διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απάντησης (Moaket et al., 2025). Η αναστολή στην ενεργοποίηση του μονοπατιού αυτού οδηγεί σε μείωση της έκφρασης γονιδίων αντίστοιχων που έχουν ως πεδίο δράσης τη φλεγμονή και κατ' επέκταση, τον περιορισμό της νευροφλεγμονής (Li et al., 2021). Επιπλέον, φαίνεται να ενισχύεται η παραγωγή αντιφλεγμονωδών παραγόντων, συμβάλλοντας στην αποκατάσταση της ισορροπίας στο νευρικό ιστό (Rojas et al., 2021).

Η μείωση της νευροφλεγμονής συνδέεται άμεσα με την προστασία των νευρώνων από εκφυλιστικές διεργασίες. Σε πειραματικά μοντέλα, η χορήγηση GLP-1 αγωνιστών έχει συσχετιστεί με μείωση της νευρωνικής απώλειας και βελτίωση της λειτουργικής απόδοσης του εγκεφάλου (Yanai et al., 2024). Η δράση αυτή φαίνεται να είναι ιδιαίτερα έντονη σε περιοχές όπως ο ιππόκαμπος, οι οποίες είναι ευάλωτες στη φλεγμονώδη βλάβη και σχετίζονται με τη μνήμη και τη μάθηση.

Επιπλέον, η αντιφλεγμονώδης δράση των GLP-1 αγωνιστών ενδέχεται να επηρεάζει και τη συσσώρευση παθολογικών πρωτεϊνών, όπως το β-αμυλοειδές, το οποίο αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer (Reich & Hölscher, 2022; Pilśniak et al., 2025). Η χρόνια φλεγμονή φαίνεται να ενισχύει την εναπόθεση αυτών των πρωτεϊνών, ενώ η μείωσή της μπορεί να συμβάλλει στον περιορισμό της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας (Reich & Hölscher, 2022).

Συνολικά, η ικανότητα των GLP-1 αγωνιστών να τροποποιούν τη νευροφλεγμονώδη απάντηση αποτελεί έναν από τους βασικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων ασκούν τις δυνητικές νευροπροστατευτικές τους δράσεις. Κατά συνέπεια, η κατανόηση των μηχανισμών αυτών ενισχύει την προοπτική για τη χρήση τους ως θεραπευτικών παραγόντων σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα και ανοίγει νέες οδούς στην αντιμετώπιση της γνωστικής έκπτωσης.

4.3 Οξειδωτικό Στρες

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί έναν από τους βασικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην παθογένεση τόσο του ΣΔ2, όσο και των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων (Dou et al., 2025). Ορίζεται ως η ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής αντιδραστικών ειδών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και της ικανότητας του οργανισμού να τα εξουδετερώνει μέσω αντιοξειδωτικών μηχανισμών (Li et al., 2021). Η

κατάσταση αυτή που οδηγεί πρακτικά σε συσσώρευση αντιδραστικών ειδών οξυγόνου, προκαλεί κυτταρική βλάβη, επηρεάζοντας λιπίδια, πρωτεΐνες και DNA(Li et al., 2025).

Στον ΣΔ2, η χρόνια υπεργλυκαιμία αποτελεί βασικό παράγοντα παραγωγής ROS. Μέσω μηχανισμών όπως η ενεργοποίηση της πολυολικής οδού, η αυξημένη παραγωγή τελικών προϊόντων γλυκοζυλίωσης (AGEs) και η δυσλειτουργία της μιτοχονδριακής αναπνευστικής αλυσίδας, ενισχύεται σημαντικά το οξειδωτικό φορτίο του οργανισμού(Dou et al., 2025; Li et al., 2021). Πρακτικά λοιπόν, η παρατεταμένη έκθεση σε υψηλά επίπεδα γλυκόζης οδηγεί σε συνεχή παραγωγή ελευθέρων ριζών, δημιουργώντας ένα περιβάλλον που ευνοεί την κυτταρική δυσλειτουργία.

Ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στο οξειδωτικό στρες, λόγω της υψηλής κατανάλωσης οξυγόνου και της σχετικά περιορισμένης αντιοξειδωτικής του άμυνας(Li et al., 2021). Η αυξημένη παραγωγή ROS στον νευρικό ιστό οδηγεί σε βλάβη των νευρώνων, διαταραχή της συναπτικής λειτουργίας και επιδείνωση της νευρωνικής επικοινωνίας. Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες συμβάλλει στη συσσώρευση παθολογικών πρωτεϊνών, όπως το β-αμυλοειδές και η πρωτεΐνη tau, ενισχύοντας τη νευροεκφυλιστική διαδικασία(Pilśniak et al., 2025). Ουσιαστικά, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή λειτουργούν συνεργικά στην πρόκληση νευρωνικής βλάβης(Tsai et al., 2025).

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 φαίνεται να ασκούν σημαντική αντιοξειδωτική δράση, μειώνοντας την παραγωγή ROS και ενισχύοντας τους ενδογενείς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του οργανισμού(Orozco et al., 2025; Rajagopal et al., 2024). Η ενεργοποίηση των GLP-1 υποδοχέων έχει συσχετισθεί με μείωση της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας και βελτίωση της ενεργειακής ομοιόστασης των κυττάρων(8). Μέσω των μηχανισμών αυτών, περιορίζεται η κυτταρική βλάβη και ενισχύεται η επιβίωση των νευρώνων(Sasaki et al., 2024).

Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί ότι οι GLP-1 αγωνιστές επηρεάζουν θετικά τη λειτουργία αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) και η καταλάση, συμβάλλοντας στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών(Li et al., 2021). Η ενίσχυση των μηχανισμών αυτών μειώνει τη συνολική οξειδωτική επιβάρυνση και προστατεύει τις κυτταρικές δομές από βλάβες.

Η μείωση του οξειδωτικού στρες φαίνεται να έχει άμεση επίδραση στη νευροπροστασία, καθώς περιορίζει την απόπτωση των νευρώνων και βελτιώνει τη νευρωνική λειτουργία(Yanai et al., 2024). Επιπλέον, η αντιοξειδωτική δράση των GLP-1 αγωνιστών συνδέεται στενά με τη μείωση της νευροφλεγμονής, δημιουργώντας έναν ευνοϊκό κύκλο προστασίας του νευρικού ιστού.

Συνολικά, το οξειδωτικό στρες αποτελεί κρίσιμο σύνδεσμο μεταξύ του ΣΔ2 και της νευροεκφύλισης. Η ικανότητα των GLP-1 αγωνιστών να περιορίζουν το οξειδωτικό φορτίο και να ενισχύουν τους μηχανισμούς κυτταρικής άμυνας συμβάλλει σημαντικά στις δυνητικές νευροπροστατευτικές τους δράσεις.

4.4 Μιτοχονδριακή Λειτουργία

Η μιτοχονδριακή λειτουργία αποτελεί βασικό στοιχείο για την επιβίωση και τη σωστή λειτουργία των κυττάρων, καθώς τα μιτοχόνδρια είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ενέργειας μέσω της οξειδωτικής φωσφορυλίωσης. Στον νευρικό ιστό, η σημασία τους είναι ακόμη μεγαλύτερη, λόγω των αυξημένων ενεργειακών απαιτήσεων των νευρώνων και της ανάγκης για συνεχή και αποτελεσματική παραγωγή ATP (Cheng et al., 2022).

Στον ΣΔ2, η χρόνια υπεργλυκαιμία και η ινσουλινοαντίσταση οδηγούν σε διαταραχές της μιτοχονδριακής λειτουργίας. Η αυξημένη παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και η συσσώρευση τοξικών μεταβολικών προϊόντων προκαλούν βλάβες στη μιτοχονδριακή μεμβράνη, διαταράσσοντας την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων και μειώνοντας την απόδοση παραγωγής ATP (Li et al., 2021). Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία οδηγεί σε ενεργειακό έλλειμμα, το οποίο επηρεάζει άμεσα τη βιωσιμότητα των νευρώνων.

Επιπλέον, η διαταραχή της μιτοχονδριακής λειτουργίας σχετίζεται με την ενεργοποίηση μηχανισμών απόπτωσης. Η απελευθέρωση κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια αποτελεί ένα από τα βασικά σήματα για την έναρξη της προγραμματισμένης κυτταρικής θανάτωσης, οδηγώντας σε απώλεια νευρώνων και επιδείνωση της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας (Yanai et al., 2024). Η διεργασία αυτή ενισχύεται σε περιβάλλον οξειδωτικού στρες και χρόνιας φλεγμονής.

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 φαίνεται να ασκούν ευεργετική δράση στη μιτοχονδριακή λειτουργία, βελτιώνοντας την ενεργειακή απόδοση των κυττάρων και μειώνοντας τη μιτοχονδριακή βλάβη (Mi et al., 2024; Orozco et al., 2025). Η ενεργοποίηση των GLP-1 υποδοχέων έχει συσχετισθεί με ενίσχυση των μιτοχονδρίων και βελτίωση της λειτουργίας της αναπνευστικής αλυσίδας (8). Μέσω των μηχανισμών αυτών, αυξάνεται η παραγωγή ATP και ενισχύεται η ανθεκτικότητα των νευρώνων σε καταστάσεις στρες (Rhea et al., 2024).

Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο, οι GLP-1 αγωνιστές φαίνεται να περιορίζουν την παραγωγή αντιδραστικών ειδών οξυγόνου σε επίπεδο μιτοχονδρίων, συμβάλλοντας στη μείωση του οξειδωτικού στρες και στην προστασία των κυτταρικών δομών (Li et al., 2021). Η δράση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και το οξειδωτικό στρες αποτελούν αλληλένδετες διεργασίες που ενισχύουν η μία την άλλη.

Συνολικά, η βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας αποτελεί έναν από τους βασικούς μηχανισμούς μέσω των οποίων οι GLP-1 αγωνιστές ασκούν νευροπροστατευτική δράση (Yu et al., 2020). Η ενίσχυση της ενεργειακής παραγωγής, η μείωση του οξειδωτικού στρες και η προστασία έναντι της απόπτωσης συμβάλλουν στη διατήρηση της νευρωνικής ακεραιότητας και στη βελτίωση της λειτουργίας του κεντρικού νευρικού συστήματος.

4.5 Νευρωνική επιβίωση και πλαστικότητα

Η διατήρηση της νευρωνικής επιβίωσης και της συναπτικής πλαστικότητας αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για τη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου και τη διατήρηση των γνωστικών λειτουργιών. Η συναπτική πλαστικότητα, δηλαδή η ικανότητα των νευρώνων να τροποποιούν τη συνδεσιμότητά τους και να προσαρμόζονται σε νέα ερεθίσματα, σχετίζεται άμεσα με τη μάθηση και τη μνήμη. Στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, οι διεργασίες αυτές διαταράσσονται, οδηγώντας σε προοδευτική απώλεια νευρώνων και έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών (Yanai et al., 2024).

Στον ΣΔ2, η χρόνια υπεργλυκαιμία, η ινσουλινοαντίσταση και οι συνοδές μεταβολικές διαταραχές επηρεάζουν αρνητικά τη νευρωνική επιβίωση. Η διαταραχή της σηματοδότησης της ινσουλίνης στον εγκέφαλο συνδέεται με μειωμένη ενεργοποίηση μονοπατιών που προάγουν την κυτταρική επιβίωση, οδηγώντας σε αυξημένη ευαλωτότητα των νευρώνων σε εκφυλιστικά ερεθίσματα (Rajagopal et al., 2024). Παράλληλα, το οξειδωτικό στρες και η νευροφλεγμονή ενισχύουν την απόπτωση και διαταράσσουν τη συναπτική λειτουργία.

Οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 φαίνεται να ασκούν σημαντική δράση στην ενίσχυση της νευρωνικής επιβίωσης. Η ενεργοποίηση των GLP-1 υποδοχέων έχει συσχετισθεί με ενεργοποίηση ενδοκυττάρων μονοπατιών επιβίωσης, όπως το cAMP/PKA και το PI3K/Akt, τα οποία προάγουν την επιβίωση των νευρώνων και μειώνουν την απόπτωση (Aviles-Olmos et al., 2013; Feng et al., 2024; Yanai et al., 2024). Μέσω των μηχανισμών αυτών, ενισχύεται η ανθεκτικότητα των νευρικών κυττάρων σε συνθήκες μεταβολικού και οξειδωτικού στρες (Rhea et al., 2024).

Παράλληλα, έχει παρατηρηθεί ότι οι GLP-1 αγωνιστές ενισχύουν τη συναπτική πλαστικότητα, επηρεάζοντας θετικά τη δομή και λειτουργία των συνάψεων. Η δράση αυτή σχετίζεται με αύξηση της έκφρασης νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο εγκεφαλικός νευροτροφικός παράγοντας (BDNF), ο οποίος διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στη νευρωνική ανάπτυξη, επιβίωση και συναπτική λειτουργία (Yanai et al., 2024). Η ενίσχυση του BDNF συνδέεται με βελτίωση της μνήμης και της μαθησιακής ικανότητας (Mi et al., 2024).

Επιπλέον, οι GLP-1 αγωνιστές φαίνεται να προάγουν τη νευρογένεση, ιδιαίτερα στον υπόκαμπο, περιοχή που σχετίζεται άμεσα με τη μνήμη και τη γνωστική λειτουργία (Laurindo et al., 2022). Η αύξηση της δημιουργίας νέων νευρώνων συμβάλλει στη διατήρηση της λειτουργικότητας των νευρωνικών κυκλωμάτων και στην αποκατάσταση βλαβών που προκαλούνται από νευροεκφυλιστικές διεργασίες.

Η συνδυασμένη δράση των GLP-1 αγωνιστών στη μείωση της νευροφλεγμονής, του οξειδωτικού στρες και της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας δημιουργεί ένα ευνοϊκό περιβάλλον για τη διατήρηση της νευρωνικής ακεραιότητας. Οι μηχανισμοί αυτοί δρουν συνεργικά, ενισχύοντας τη συνολική νευροπροστατευτική επίδραση των φαρμάκων αυτών.

Συνολικά, η ικανότητα των GLP-1 αγωνιστών να προάγουν τη νευρωνική επιβίωση και να ενισχύουν τη συναπτική πλαστικότητα αποτελεί έναν από τους σημαντικότερους μηχανισμούς μέσω των οποίων ασκούν τις δυνητικές τους νευροπροστατευτικές δράσεις. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν περαιτέρω το ενδιαφέρον για τη χρήση τους στην πρόληψη και την αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

5. GLP-1 αγωνιστές και νευροεκφυλιστικά νοσήματα

5.1 Alzheimer

Η νόσος Alzheimer αποτελεί την πιο συχνή μορφή άνοιας και χαρακτηρίζεται από προοδευτική έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών, με κυρίαρχες εκδηλώσεις τη διαταραχή της μνήμης, της σκέψης και της συμπεριφοράς (Nørgaard et al., 2022). Παθολογοανατομικά, η νόσος χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση εξωκυττάρων πλακών β-αμυλοειδούς και τη δημιουργία ενδοκυττάρων νευροϊνιδιακών δεματίων που αποτελούνται από υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau (Pilsniak et al., 2025). Οι διεργασίες αυτές οδηγούν σε προοδευτική απώλεια νευρώνων και διαταραχή της συναπτικής λειτουργίας.

Τα τελευταία χρόνια, έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση στη σύνδεση μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νόσου Alzheimer, καθώς φαίνεται ότι οι δύο παθολογικές οντότητες μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς. Η αντίσταση στην ινσουλίνη στον εγκέφαλο αποτελεί έναν από τους βασικούς συνδετικούς κρίκους, επηρεάζοντας τη σηματοδότηση που σχετίζεται με τη μνήμη και τη μάθηση (Rajagopal et al., 2024). Η διαταραχή αυτή οδηγεί σε μειωμένη ενεργοποίηση νευροπροστατευτικών μονοπατιών και αυξημένη ευαλωτότητα των νευρώνων σε εκφυλιστικά ερεθίσματα.

Παράλληλα, η υπερινσουλιναμία που παρατηρείται στον ΣΔ2 φαίνεται να επηρεάζει την κάθαρση του β-αμυλοειδούς, μέσω ανταγωνισμού για το ένζυμο αποδόμησης της ινσουλίνης (insulin-degrading enzyme, IDE), οδηγώντας σε αυξημένη συσσώρευσή του στο κεντρικό νευρικό σύστημα (Reich & Hölscher, 2022). Η συσσώρευση αυτή αποτελεί βασικό παθολογικό χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer και σχετίζεται με νευρωνική βλάβη και γνωστική έκπτωση (Pilsniak et al., 2025).

Επιπλέον, το οξειδωτικό στρες και η χρόνια νευροφλεγμονή συμβάλλουν σημαντικά στην εξέλιξη της νόσου, ενισχύοντας τη νευρωνική βλάβη και τη δυσλειτουργία των συναπτικών δικτύων (Ghosh et al., 2023; Siddeeqe et al., 2024). Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας και η παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών δημιουργούν ένα περιβάλλον που ευνοεί την εξέλιξη της νευροεκφύλισης. Οι μηχανισμοί αυτοί έχουν ήδη αναλυθεί στα προηγούμενα κεφάλαια και αποτελούν βασικό σημείο σύγκλισης μεταξύ μεταβολικών και νευροεκφυλιστικών διεργασιών.

Στο πλαίσιο αυτό, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως πιθανοί νευροπροστατευτικοί παράγοντες στη νόσο Alzheimer. Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ουσίες αυτές μπορούν να μειώσουν τη συσσώρευση β-αμυλοειδούς, να περιορίσουν τη φλεγμονώδη απάντηση και να βελτιώσουν τη συναπτική λειτουργία (Yanai et al., 2024). Επιπλέον, φαίνεται να

επηρεάζουν και τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau, συμβάλλοντας στον περιορισμό των νευροϊνδιακών βλαβών(Wang et al., 2024).

Η ενεργοποίηση των GLP-1 υποδοχέων στον εγκέφαλο οδηγεί σε ενίσχυση νευροπροστατευτικών μονοπατιών, βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και μείωση του οξειδωτικού στρες, όπως έχει ήδη αναφερθεί(Cheng et al., 2022; Ghosh et al., 2023). Μέσω των μηχανισμών αυτών, ενισχύεται η επιβίωση των νευρώνων και επιβραδύνεται η εξέλιξη της νευροεκφυλιστικής διαδικασίας(Siddeeqe et al., 2024).

Παρά τα ενθαρρυντικά δεδομένα από προκλινικές μελέτες, τα αποτελέσματα από κλινικές μελέτες σε ανθρώπους παραμένουν ακόμη περιορισμένα και υπό διερεύνηση. Ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν δείξει βελτίωση σε δείκτες γνωστικής λειτουργίας ή επιβράδυνση της επιδείνωσης, σε ασθενείς που λαμβάνουν GLP-1 αγωνιστές, γεγονός που ενισχύει την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα(Yu et al., 2020). Ταυτόχρονα, σε ζωικά μοντέλα Alzheimer, οι GLP-1 αγωνιστές έχουν δείξει βελτίωση της μνήμης και της μάθησης(Laurindo et al., 2022).

Συνολικά, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 φαίνεται να αποτελούν μία υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση για τη νόσο Alzheimer, δρώντας σε πολλαπλά παθογενετικά μονοπάτια που εμπλέκονται στην εξέλιξη της νόσου. Η πλειοτροπική τους δράση, που περιλαμβάνει αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές και νευροπροστατευτικές ιδιότητες, τους καθιστά ιδιαίτερα ενδιαφέροντες στο πεδίο της νευροεκφύλισης.

5.2 Parkinson

Η νόσος Parkinson αποτελεί το δεύτερο συχνότερο νευροεκφυλιστικό νόσημα παγκοσμίως και χαρακτηρίζεται κυρίως από κινητικές διαταραχές, όπως τρόμος ηρεμίας, βραδυκίνησια και μυϊκή δυσκαμψία, καθώς και από μη κινητικά συμπτώματα που περιλαμβάνουν γνωστική έκπτωση και διαταραχές της διάθεσης(Roveta et al., 2024). Η βασική παθολογική διεργασία της νόσου είναι η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της μέλαινας ουσίας, που οδηγεί σε μείωση των επιπέδων ντοπαμίνης στο ραβδωτό σώμα(Nowell et al., 2023).

Παθολογοανατομικά, η νόσος χαρακτηρίζεται από την παρουσία ενδοκυττάρων εγκλείστων, γνωστών ως σωμάτια Lewy, τα οποία αποτελούνται κυρίως από συσσωρεύσεις της πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνης(Nowell et al., 2023). Η συσσώρευση αυτή σχετίζεται με διαταραχή της κυτταρικής λειτουργίας και προοδευτική νευρωνική βλάβη.

Η παθογένεση της νόσου Parkinson φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει μηχανισμούς όπως το οξειδωτικό στρες, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η νευροφλεγμονή(Ghosh et al., 2023; Siddeeqe et al., 2024). Η ενεργοποίηση της μικρογλοίας και η αυξημένη παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών συμβάλλουν στην επιδείνωση της νευρωνικής απώλειας. Επιπλέον, η δυσλειτουργία των μιτοχondρίων οδηγεί σε ενεργειακό έλλειμμα και αυξημένη ευαλωτότητα των ντοπαμινεργικών νευρώνων.

Τα τελευταία χρόνια, έχει διερευνηθεί και η πιθανή συσχέτιση μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και νόσου Parkinson. Η ινσουλινοαντίσταση και οι μεταβολικές διαταραχές φαίνεται να επηρεάζουν τη λειτουργία των νευρώνων και να συμβάλλουν στην εξέλιξη της νόσου, αν και οι μηχανισμοί δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί (Nowell et al., 2023). Η κοινή παρουσία οξειδωτικού στρες και φλεγμονής αποτελεί έναν σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ των δύο καταστάσεων.

Στο πλαίσιο αυτό, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν προσελκύσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως πιθανοί νευροπροστατευτικοί παράγοντες στη νόσο Parkinson. Φαίνεται συγκεκριμένα να επηρεάζουν θετικά τη νευροδιαβίβαση της ντοπαμίνης (Urkon et al., 2025). Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ουσίες αυτές μπορούν να προστατεύσουν τους ντοπαμινεργικούς νευρώνες από εκφυλισμό, μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή, καθώς και βελτιώνοντας τη μιτοχονδριακή λειτουργία (Athauda et al., 2026; Yanai et al., 2024).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η εξενετίδη, η οποία έχει μελετηθεί σε κλινικά πρωτόκολλα σε ασθενείς με νόσο Parkinson, παρουσιάζοντας ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη σταθεροποίηση ή και τη βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων (Athauda et al., 2026). Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι GLP-1 αγωνιστές μπορεί να έχουν τροποποιητική επίδραση στην πορεία της νόσου και όχι μόνο συμπτωματική.

Παρά τα ενθαρρυντικά δεδομένα, απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας των GLP-1 αγωνιστών στη νόσο Parkinson και για τον καθορισμό του ρόλου τους στη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

Συνολικά, οι GLP-1 αγωνιστές φαίνεται να αποτελούν μία υποσχόμενη προσέγγιση στη νόσο Parkinson, δρώντας σε πολλαπλά παθογενετικά μονοπάτια που σχετίζονται με τη νευροεκφύλιση, όπως το οξειδωτικό στρες, η φλεγμονή και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία.

5.3 Ήπια Γνωστική Διαταραχή (MCI)

Η ήπια γνωστική διαταραχή (Mild Cognitive Impairment, MCI) αποτελεί ένα ενδιάμεσο στάδιο μεταξύ της φυσιολογικής γήρανσης και της άνοιας, το οποίο χαρακτηρίζεται από έκπτωση σε μία ή περισσότερες γνωστικές λειτουργίες, χωρίς όμως σημαντική επίδραση στην καθημερινή λειτουργικότητα του ατόμου (Lv et al., 2024). Οι ασθενείς με MCI εμφανίζουν κυρίως διαταραχές μνήμης, προσοχής και εκτελεστικών λειτουργιών, διατηρώντας σε μεγάλο βαθμό την αυτονομία τους (Nowell et al., 2023).

Η κλινική σημασία της MCI έγκειται στο γεγονός ότι αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη άνοιας, ιδιαίτερα της νόσου Alzheimer (Nørgaard et al., 2022). Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών με MCI εξελίσσεται σε άνοια σε βάθος χρόνου, γεγονός που καθιστά την έγκαιρη αναγνώριση και παρέμβαση ιδιαίτερα κρίσιμη.

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην MCI παρουσιάζουν σημαντικές ομοιότητες με εκείνους των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, περιλαμβάνοντας το οξειδωτικό στρες, τη νευροφλεγμονή, τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και τη διαταραχή της συναπτικής πλαστικότητας (Ghosh et al., 2023; Siddeeqe et al., 2024). Οι διεργασίες αυτές οδηγούν σε πρώιμες νευρωνικές βλάβες, οι οποίες μπορεί να είναι ακόμη αναστρέψιμες σε αυτό το στάδιο.

Ο ΣΔ2 φαίνεται να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης MCI, μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν την ινσουλινοαντίσταση στον εγκέφαλο, τη μικροαγγειοπάθεια και τη χρόνια φλεγμονή (Kong et al., 2023; Moaket et al., 2025). Η παρουσία μεταβολικών διαταραχών επιταχύνει την έκπτωση των γνωστικών λειτουργιών και αυξάνει την πιθανότητα εξέλιξης σε άνοια.

Στο πλαίσιο αυτό, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν προταθεί ως πιθανοί παράγοντες παρέμβασης σε πρώιμα στάδια γνωστικής έκπτωσης. Η δράση τους σε μηχανισμούς όπως η μείωση του οξειδωτικού στρες, η καταστολή της νευροφλεγμονής και η βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας ενδέχεται να συμβάλλει στην επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου (Yanai et al., 2024).

Επιπλέον, η ενίσχυση της συναπτικής πλαστικότητας και της νευρογένεσης, ιδιαίτερα στον ιππόκαμπο, μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στη γνωστική λειτουργία των ασθενών με MCI (Siddeeqe et al., 2024). Η επίδραση αυτή είναι ιδιαίτερα σημαντική, καθώς σε αυτό το στάδιο της νόσου οι νευρωνικές βλάβες δεν είναι ακόμη εκτεταμένες και ενδέχεται να είναι εν μέρει αναστρέψιμες (Tseng et al., 2025).

Παρά τα ενθαρρυντικά δεδομένα από προκλινικές μελέτες, τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση GLP-1 αγωνιστών στην MCI παραμένουν περιορισμένα. Ωστόσο, η στόχευση σε πρώιμα στάδια της γνωστικής έκπτωσης αποτελεί μία ιδιαίτερα ελκυστική στρατηγική, με στόχο την καθυστέρηση ή ακόμη και την πρόληψη της εξέλιξης προς άνοια, καθώς στο στάδιο αυτό οι παρεμβάσεις μπορεί να έχουν τη μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

5.4 Κλινικές μελέτες σε ανθρώπους

Τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα για τη χρήση των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 σε νευροεκφυλιστικά νοσήματα παραμένουν περιορισμένα, με τη βιβλιογραφία να χαρακτηρίζεται από μικρό αριθμό μελετών, ετερογένεια πληθυσμών και διαφοροποίηση στα πρωτόκολλα χορήγησης. Ωστόσο, τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί ορισμένες σημαντικές κλινικές μελέτες που επιχειρούν να μεταφράσουν τα ενθαρρυντικά προκλινικά ευρήματα σε ανθρώπους.

Στη νόσο Alzheimer, μία από τις πρώτες τυχαιοποιημένες μελέτες πραγματοποιήθηκε από τον Gejl et al. το 2016, σε 38 ασθενείς με μακροχρόνια νόσο. Η χορήγηση λιραγλουτίδης για 26 εβδομάδες οδήγησε σε αναστολή της μείωσης του εγκεφαλικού μεταβολισμού της γλυκόζης (CMRglc) σε περιοχές όπως ο βρεγματικός,

κροταφικός και ινιακός λοβός, σε αντίθεση με την ομάδα placebo. Παράλληλα, παρατηρήθηκαν βελτιώσεις σε μεταβολικές παραμέτρους, όπως το σωματικό βάρος, η αρτηριακή πίεση και η γλυκόζη νηστείας, χωρίς όμως σημαντική διαφοροποίηση στη γνωστική λειτουργία ή στην εναπόθεση β-αμυλοειδούς (Gejl et al., 2016). Σε μεταγενέστερη ανάλυση από την ίδια ερευνητική ομάδα, διαπιστώθηκε ότι η λιραγλουτίδη αύξησε τη μεταφορά γλυκόζης μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, γεγονός που υποδηλώνει πιθανή βελτίωση του εγκεφαλικού μεταβολισμού.

Αντίστοιχα, άλλες μελέτες με GLP-1 αγωνιστές, όπως η εξενετίδη, δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές σε γνωστικά scores ή βιοδείκτες, αν και παρατηρήθηκαν ενδείξεις επίδρασης σε επιμέρους γνωστικές δοκιμασίες και πιθανά σημεία μείωσης της επιβάρυνσης στο αμυλοειδές (Tseng et al., 2025). Επιπλέον, μελέτες σε ασθενείς με ήπια γνωστική διαταραχή ή σε άτομα με υποκειμενικά γνωστικά ελλείμματα ανέδειξαν βελτιώσεις στη λειτουργική συνδεσιμότητα του ιππόκαμπου, χωρίς όμως σαφή κλινική μεταβολή (Tseng et al., 2025). Συνολικά, τα δεδομένα στη νόσο Alzheimer υποδεικνύουν ότι οι GLP-1 αγωνιστές φαίνεται να επιδρούν κυρίως σε πρώιμους μεταβολικούς και νευρωνικούς μηχανισμούς, ενώ η κλινική τους επίδραση παραμένει περιορισμένη σε βραχυχρόνιες μελέτες.

Στη νόσο Parkinson, τα διαθέσιμα δεδομένα είναι περισσότερο ενθαρρυντικά. Σε μελέτη του Aviles-Olmos et al. (2013), η χορήγηση εξενετίδης για 12 μήνες συσχετίστηκε με βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Η θεραπεία ήταν γενικά καλά ανεκτή, με κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες γαστρεντερικού τύπου και ήπια απώλεια βάρους. Μεταγενέστερες τυχαιοποιημένες μελέτες από τον Athauda et al. (2026) επιβεβαίωσαν τη βελτίωση των κινητικών συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της θεραπείας, αν και το όφελος φάνηκε να μειώνεται μετά τη διακοπή της, γεγονός που θέτει ερωτήματα σχετικά με τη μακροχρόνια επίδραση της θεραπείας.

Επιπλέον, αναλύσεις των ίδιων μελετών έδειξαν ότι οι GLP-1 αγωνιστές ενδέχεται να επηρεάζουν μονοπάτια σηματοδότησης της ινσουλίνης στον εγκέφαλο, υποστηρίζοντας την υπόθεση νευροπροστατευτικής δράσης (Athauda et al., 2026). Νεότερες μελέτες με άλλους παράγοντες της κατηγορίας, όπως η λιξισenaτίδη, έδειξαν επίσης βελτιώσεις στα κινητικά συμπτώματα, ενώ άλλες μελέτες δεν κατέδειξαν σημαντικές διαφορές μεταξύ ομάδων (Urkon et al., 2025). Συνολικά, τα ευρήματα στη νόσο Parkinson υποδηλώνουν πιθανό όφελος, κυρίως στα κινητικά συμπτώματα, χωρίς όμως οριστικά συμπεράσματα για τροποποίηση της πορείας της νόσου.

Συνοψίζοντας, οι κλινικές μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν ότι οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 αποτελούν μία υποσχόμενη αλλά ακόμη υπό διερεύνηση θεραπευτική προσέγγιση στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Τα μέχρι σήμερα δεδομένα υποστηρίζουν την επίδρασή τους σε μεταβολικούς και νευρωνικούς μηχανισμούς, ωστόσο η κλινική τους αποτελεσματικότητα παραμένει ασαφής, καθιστώντας αναγκαία τη διεξαγωγή μεγαλύτερων και μακροχρόνιων μελετών.

5.5 Περιορισμοί της υπάρχουσας βιβλιογραφίας

Παρά το αυξανόμενο ενδιαφέρον για τη χρήση των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1 στα νευροεκφυλιστικά νοσήματα, η υπάρχουσα βιβλιογραφία παρουσιάζει σημαντικούς περιορισμούς, οι οποίοι καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους.

Ένας από τους βασικότερους περιορισμούς αφορά τον μικρό αριθμό διαθέσιμων κλινικών μελετών σε ανθρώπους. Η πλειονότητα των δεδομένων προέρχεται από προκλινικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα, οι οποίες, αν και παρέχουν σημαντικές ενδείξεις για τους υποκείμενους μηχανισμούς, δεν μπορούν να μεταφερθούν αυτούσια στην κλινική πράξη (Yanai et al., 2024). Επιπλέον, οι διαθέσιμες κλινικές μελέτες περιλαμβάνουν συνήθως μικρό αριθμό συμμετεχόντων, γεγονός που περιορίζει τη στατιστική ισχύ των αποτελεσμάτων.

Ένας ακόμη σημαντικός περιορισμός είναι η ετερογένεια των μελετών. Οι συμμετέχοντες διαφέρουν ως προς το στάδιο της νόσου (νόσος Alzheimer, ήπια γνωστική διαταραχή ή φυσιολογική γνωστική λειτουργία με υποκειμενικά ελλείμματα), τη διάρκεια νόσησης, καθώς και τα συνοδά νοσήματα. Παράλληλα, χρησιμοποιούνται διαφορετικοί GLP-1 αγωνιστές, σε ποικίλες δοσολογίες και για διαφορετική χρονική διάρκεια, γεγονός που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών.

Επιπλέον, τα πρωτεύοντα και δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία διαφέρουν σημαντικά μεταξύ των μελετών. Σε ορισμένες περιπτώσεις αξιολογούνται βιοδείκτες, όπως ο εγκεφαλικός μεταβολισμός της γλυκόζης ή η εναπόθεση β-αμυλοειδούς, ενώ σε άλλες χρησιμοποιούνται γνωστικές δοκιμασίες ή κλίμακες λειτουργικότητας. Η έλλειψη τυποποίησης στα αναζητούμενα αποτελέσματα περιορίζει τη δυνατότητα σύγκρισης των αποτελεσμάτων.

Σημαντικός είναι επίσης ο περιορισμός της χρονικής διάρκειας των μελετών. Οι περισσότερες κλινικές δοκιμές έχουν σχετικά μικρή διάρκεια παρακολούθησης, η οποία ενδέχεται να μην επαρκεί για την ανάδειξη κλινικά σημαντικών διαφορών σε νοσήματα με βραδεία εξέλιξη, όπως η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson. Είναι πιθανό οι επιδράσεις των GLP-1 αγωνιστών να εκδηλώνονται σε μεγαλύτερο χρονικό ορίζοντα από αυτόν που καλύπτουν οι υπάρχουσες μελέτες.

Επιπρόσθετα, παρατηρείται συχνά απόκλιση μεταξύ των ευρημάτων σε βιοδείκτες και της κλινικής εικόνας. Αν και αρκετές μελέτες δείχνουν θετική επίδραση σε μεταβολικές ή νευρωνικές διεργασίες, όπως η διατήρηση του εγκεφαλικού μεταβολισμού ή η βελτίωση της συνδεσιμότητας, τα αποτελέσματα αυτά δεν μεταφράζονται πάντα σε σαφή βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας ή των κινητικών συμπτωμάτων. Αυτό προκύπτει από το γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν σχεδιαστεί πρωτίστως για να αξιολογήσουν νευροεκφυλιστικά νοσήματα, αλλά προέρχονται από έρευνες με αρχικό στόχο τη μεταβολική ρύθμιση. Αυτό ενδέχεται να επηρεάζει τον σχεδιασμό, την επιλογή πληθυσμού αλλά και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Συνολικά, αν και τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν δυνητικά νευροπροστατευτικές ιδιότητες, οι σημαντικοί περιορισμοί της υπάρχουσας βιβλιογραφίας καθιστούν απαραίτητη τη διεξαγωγή μεγαλύτερων, μακροχρόνιων και καλά σχεδιασμένων κλινικών μελετών. Η περαιτέρω διερεύνηση της δράσης τους θα επιτρέψει την καλύτερη κατανόηση της πιθανής θέσης τους στη θεραπευτική αντιμετώπιση των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

6. Ερευνητικό Μέρος

6.1 Μεθοδολογία της έρευνας

Σχεδιασμός της μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί ποσοτική, περιγραφική μελέτη με χρήση ανώνυμου ερωτηματολογίου. Σκοπός της ήταν η διερεύνηση των αντιλήψεων ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών σχετικά με τη χρήση ενέσιμων θεραπειών για την πιθανή πρόληψη νευροεκφυλιστικών νοσημάτων, στο πλαίσιο της ευρύτερης συζήτησης για τις δυνητικές νευροπροστατευτικές δράσεις των αγωνιστών του υποδοχέα GLP-1.

Πληθυσμός και δείγμα

Ο πληθυσμός της μελέτης περιλάμβανε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που προσήλθαν στο Κέντρο Υγείας κατά την περίοδο συλλογής των δεδομένων. Το δείγμα ήταν δείγμα ευκολίας και αποτελούνταν από 50 συμμετέχοντες.

Κριτήρια ένταξης αποτέλεσαν η ηλικία ≥ 65 ετών, η δυνατότητα κατανόησης και συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου και η προφορική αποδοχή συμμετοχής στη μελέτη. Δεν απαιτήθηκε διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη για τη συμμετοχή, καθώς στόχος ήταν η διερεύνηση αντιλήψεων τόσο διαβητικών όσο και μη διαβητικών ηλικιωμένων ασθενών.

Ερευνητικό εργαλείο

Για τη συλλογή των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε δομημένο ανώνυμο ερωτηματολόγιο, το οποίο δημιουργήθηκε για τις ανάγκες της παρούσας εργασίας. Το ερωτηματολόγιο περιλάμβανε 14 ερωτήσεις κλειστού τύπου και χωριζόταν σε τέσσερις ενότητες.

Η πρώτη ενότητα αφορούσε δημογραφικά στοιχεία, όπως ηλικία, φύλο, επίπεδο εκπαίδευσης και οικογενειακή κατάσταση. Η δεύτερη ενότητα αφορούσε το ιατρικό ιστορικό, με έμφαση στην ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη, στη διάρκεια νόσου και στη χρήση ενέσιμων θεραπειών. Η τρίτη ενότητα διερευνούσε τη γενική στάση των συμμετεχόντων απέναντι στις ενέσιμες θεραπείες. Η τέταρτη ενότητα αφορούσε τις αντιλήψεις τους σχετικά με μία υποθετική ενέσιμη προληπτική θεραπεία για τη μείωση του κινδύνου νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

Πριν από τις ερωτήσεις της τελευταίας ενότητας δινόταν σύντομη ενημέρωση στους συμμετέχοντες ότι ορισμένα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ήδη στον σακχαρώδη διαβήτη μελετώνται ως προς πιθανές προστατευτικές δράσεις στον εγκέφαλο.

Διαδικασία συλλογής δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε στο Κέντρο Υγείας Αχαρνών, σε ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν ότι η συμμετοχή τους ήταν εθελοντική και ανώνυμη, ότι δεν συλλέγονταν προσωπικά

αναγνωρίσιμα δεδομένα και ότι οι απαντήσεις θα χρησιμοποιούνταν αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς στο πλαίσιο της μεταπτυχιακής εργασίας. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου θεωρήθηκε ως συναίνεση συμμετοχής στη μελέτη.

Μεταβλητές της μελέτης

Οι βασικές μεταβλητές που καταγράφηκαν ήταν η ηλικιακή ομάδα, το φύλο, το επίπεδο εκπαίδευσης, η οικογενειακή κατάσταση, η ύπαρξη σακχαρώδη διαβήτη, η διάρκεια του διαβήτη, η χρήση ενέσιμης θεραπείας για διαβήτη ή άλλο νόσημα, η γενική στάση απέναντι στις ενέσεις, η δυσκολία αποδοχής εβδομαδιαίας ενέσιμης θεραπείας και η πρόθεση λήψης υποθετικής ενέσιμης προληπτικής θεραπείας για άνοια.

Ως βασική έκβαση της μελέτης θεωρήθηκε η πρόθεση των συμμετεχόντων να λάβουν ενέσιμη προληπτική θεραπεία για τη μείωση του κινδύνου άνοιας, εφόσον μια τέτοια θεραπεία ήταν διαθέσιμη στο μέλλον.

Στατιστική ανάλυση

Τα δεδομένα του ερωτηματολογίου καταγράφηκαν και αναλύθηκαν με τη χρήση περιγραφικής στατιστικής. Οι απαντήσεις παρουσιάζονται ως απόλυτες συχνότητες (n) και ποσοστά (%), ανάλογα με την κατηγορία της απάντησης. Η ανάλυση επικεντρώθηκε κυρίως στην περιγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών του δείγματος, του ιατρικού ιστορικού των συμμετεχόντων και των στάσεων τους απέναντι στις ενέσιμες θεραπείες και στις πιθανές προληπτικές θεραπείες για νευροεκφυλιστικά νοσήματα.

Επιπλέον, πραγματοποιήθηκαν συγκρίσεις μεταξύ επιμέρους ομάδων συμμετεχόντων, όπως ατόμων με και χωρίς σακχαρώδη διαβήτη, ατόμων με ή χωρίς προηγούμενη εμπειρία από ενέσιμες θεραπείες, καθώς και ατόμων με διαφορετική στάση απέναντι στις ενέσεις. Για τη διερεύνηση πιθανών συσχετίσεων μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 . Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0,05$.

Η στατιστική επεξεργασία των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό IBM SPSS Statistics.

Ηθικά ζητήματα

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με σεβασμό στις βασικές αρχές της ερευνητικής δεοντολογίας. Η συμμετοχή ήταν εθελοντική και ανώνυμη, ενώ δεν συλλέχθηκαν προσωπικά δεδομένα που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην ταυτοποίηση των συμμετεχόντων. Οι απαντήσεις χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά σε συγκεντρωτική μορφή για τις ανάγκες της παρούσας μεταπτυχιακής εργασίας.

Περιορισμοί της μεθοδολογίας

Η μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς. Το δείγμα ήταν μικρό και προερχόταν από έναν μόνο χώρο παροχής πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, γεγονός που περιορίζει τη γενικευσιμότητα των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε δείγμα

ευκολίας και αυτοσυμπληρούμενο ερωτηματολόγιο, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την αντιπροσωπευτικότητα των απαντήσεων. Παρά τους περιορισμούς αυτούς, η μελέτη παρέχει χρήσιμες αρχικές ενδείξεις σχετικά με τις αντιλήψεις ηλικιωμένων ασθενών απέναντι σε πιθανές μελλοντικές ενέσιμες προληπτικές θεραπείες για νευροεκφυλιστικά νοσήματα.

6.2 Αποτελέσματα

- **Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος**

Στη μελέτη συμμετείχαν συνολικά 50 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων (N=50)

Χαρακτηριστικό	n	%
Ηλικία		
65-69 ετών	23	46.0
70-74 ετών	15	30.0
75-79 ετών	11	22.0
≥80 ετών	1	2.0
Φύλο		
Άνδρες	24	48.0
Γυναίκες	26	52.0
Εκπαίδευση		
Δημοτικό	14	28.0
Γυμνάσιο	9	18.0
Λύκειο	17	34.0
Ανώτερη/Ανώτατη εκπαίδευση	10	20.0
Οικογενειακή κατάσταση		
Έγγαμος/η	29	58.0
Άγαμος/η	1	2.0
Χήρος/α	14	28.0
Διαζευγμένος/η	6	12.0

Η πολυπληθέστερη ηλικιακή ομάδα ήταν εκείνη των 65–69 ετών (46,0%), ενώ οι γυναίκες αποτελούσαν το 52,0% του δείγματος. Όσον αφορά το μορφωτικό επίπεδο, συχνότερη ήταν η αποφοίτηση από το Λύκειο (34,0%), ενώ το 20,0% είχε ολοκληρώσει ανώτερη ή ανώτατη εκπαίδευση. Η πλειονότητα των συμμετεχόντων ήταν έγγαμοι (58,0%).

- **Ιατρικό ιστορικό και εμπειρία με ενέσιμες θεραπείες**

Τα χαρακτηριστικά που σχετίζονται με τον σακχαρώδη διαβήτη και την προηγούμενη εμπειρία από ενέσιμες θεραπείες παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Ιατρικό ιστορικό και εμπειρία με ενέσιμες θεραπείες

Μεταβλητή	n	%
Σακχαρώδης Διαβήτης 2		
Ναι	14	28.0
Όχι	36	72.0
Διάρκεια Διαβήτη(n=14)		
< 5 έτη	1	7.1
5-10 έτη	3	21.4
> 10 έτη	9	64.3
Δεν γνωρίζω	1	7.1
Ενέσιμη θεραπεία για διαβήτη		
Ναι	2	4.0
Όχι	12	24.0
Δεν έχω διαβήτη	36	72.0
Άλλη ενέσιμη θεραπεία		
Ναι	11	22.0
Όχι	39	78.0

Το 28,0% των συμμετεχόντων ανέφερε διάγνωση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. Μεταξύ των διαβητικών, η πλειονότητα (64,3%) έπασχε από τη νόσο για περισσότερο από δέκα έτη. Μόνο δύο συμμετέχοντες λάμβαναν ενέσιμη θεραπεία για τον διαβήτη, ενώ το 22,0% του συνολικού δείγματος ανέφερε λήψη ενέσιμης θεραπείας για άλλο πρόβλημα υγείας.

- **Στάση απέναντι στις ενέσιμες θεραπείες και αποδοχή προληπτικής θεραπείας**

Οι στάσεις των συμμετεχόντων απέναντι στις ενέσεις και η προθυμία αποδοχής μίας υποθετικής προληπτικής θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου άνοιας παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Στάση απέναντι στις ενέσιμες θεραπείες και αποδοχή προληπτικής θεραπείας

Μεταβλητή	n	%
Γενική στάση απέναντι στις ενέσεις		
Πολύ αρνητική	4	8.0
Αρνητική	9	18.0
Ουδέτερη	17	34.0
Θετική	16	32.0
Πολύ θετική	4	8.0

Δυσκολία εβδομαδιαίας

ένεσης

Καθόλου	18	36.0
Λίγο	12	24.0
Μέτρια	14	28.0
Πολύ	6	12.0

Αποδοχή προληπτικής

θεραπείας

Σίγουρα όχι	4	8.0
Μάλλον όχι	0	0.0
Ίσως	10	20.0
Μάλλον ναι	18	36.0
Σίγουρα ναι	18	36.0

Το 40,0% των συμμετεχόντων εξέφρασε θετική ή πολύ θετική στάση απέναντι στις ενέσεις, ενώ το 26,0% διατύπωσε αρνητική ή πολύ αρνητική στάση. Επιπλέον, το 60,0% δήλωσε ότι μία εβδομαδιαία ενέσιμη θεραπεία θα το δυσκόλευε καθόλου ή λίγο. Όσον αφορά την αποδοχή μίας υποθετικής προληπτικής θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου άνοιας, το 72,0% απάντησε «μάλλον ναι» ή «σίγουρα ναι».

- **Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση λήψης θεραπείας**

Οι παράγοντες που θεωρήθηκαν σημαντικότεροι για την απόφαση λήψης μίας τέτοιας θεραπείας παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4. Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση λήψης θεραπείας

Μεταβλητή	n	%
Σημαντικότερος παράγοντας απόφασης		
Σύσταση ιατρού	18	36.0
Πιθανές παρενέργειες	14	28.0
Κόστος	1	2.0
Ευκολία χορήγησης	0	0.0
Αποτελεσματικότητα	17	34.0
Θετικότερη στάση αν υπάρχει πλήρης ασφαλιστική κάλυψη		
Ναι	37	74.0
Όχι	5	10.0
Δεν είμαι σίγουρος/η	2	4.0

Η σύσταση του θεράποντος ιατρού (36,0%) και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας (34,0%) αναδείχθηκαν ως οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση λήψης θεραπείας, ενώ ακολούθησαν οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (28,0%).

Επιπλέον, το 74,0% των συμμετεχόντων δήλωσε ότι θα ήταν πιο θετικό απέναντι στη θεραπεία εφόσον αυτή καλυπτόταν πλήρως οικονομικά από τον ασφαλιστικό φορέα.

- **Συσχέτιση σακχαρώδους διαβήτη και αποδοχή προληπτικής θεραπείας**

Προκειμένου να διερευνηθεί εάν η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη σχετίζεται με μεγαλύτερη αποδοχή μιας υποθετικής προληπτικής ενέσιμης θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου άνοιας, πραγματοποιήθηκε σύγκριση μεταξύ διαβητικών και μη διαβητικών συμμετεχόντων. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Σακχαρώδης διαβήτης και αποδοχή προληπτικής θεραπείας

Αποδοχή προληπτικής θεραπείας	Διαβητικοί (n=14)	Μη διαβητικοί (n=36)
Αρνητική	2(14,3%)	2(5,6%)
Ίσως	2(14,3%)	8(22,2%)
Θετική	10(71,4%)	26(72,2%)
Σύνολο	14(100%)	36(100%)

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 5, τόσο οι διαβητικοί όσο και οι μη διαβητικοί συμμετέχοντες εμφανίστηκαν γενικά θετικοί απέναντι στο ενδεχόμενο λήψης μιας προληπτικής ενέσιμης θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου άνοιας. Στους μη διαβητικούς, το 72,2% απάντησε «μάλλον ναι» ή «σίγουρα ναι», ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους διαβητικούς ήταν 71,5%.

Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη και αποδοχής της προληπτικής θεραπείας δεν ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($\chi^2=1,830$, $df=3$, $p=0,608$). Συνεπώς, η παρουσία διαβήτη δεν φάνηκε να επηρεάζει σημαντικά τη στάση των συμμετεχόντων απέναντι στη συγκεκριμένη υποθετική θεραπευτική παρέμβαση.

- **Συσχέτιση προηγούμενης εμπειρίας με ενέσιμες θεραπείες και δυσκολίας εβδομαδιαίας ένεσης**

Διερευνήθηκε επίσης εάν η προηγούμενη εμπειρία από ενέσιμες θεραπείες επηρεάζει την αντίληψη των συμμετεχόντων σχετικά με τη δυσκολία μιας υποθετικής εβδομαδιαίας ένεσης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Προηγούμενη εμπειρία με ενέσιμες θεραπείες και δυσκολία εβδομαδιαίας ένεσης

Δυσκολία εβδομαδιαίας ένεσης	Εμπειρία με ενέσεις (n=13)	Χωρίς εμπειρία (n=37)
Καθόλου	8(61,5%)	10(27,5%)
Λίγο	4(30,8%)	8(21,6%)
Μέτρια	1(7,7%)	13(35,1%)
Πολύ	0(0%)	6(16,2%)

Σύνολο

13(100%)

37(100%)

Η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ προηγούμενης εμπειρίας με ενέσιμες θεραπείες και αντιλαμβανόμενης δυσκολίας εβδομαδιαίας ένεσης ανέδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($\chi^2=8,214$, $df=3$, $p=0,042$). Παρατηρήθηκε ότι το 61,5% των συμμετεχόντων με προηγούμενη εμπειρία ενέσεων δήλωσε ότι δεν θα δυσκολευόταν καθόλου από μια εβδομαδιαία ένεση, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στους συμμετέχοντες χωρίς προηγούμενη εμπειρία ήταν 27,0%.

- **Συσχέτιση γενικής στάσης απέναντι στις ενέσεις και αποδοχής προληπτικής θεραπείας**

Τέλος, εξετάστηκε η πιθανή σχέση μεταξύ της γενικής στάσης των συμμετεχόντων απέναντι στις ενέσεις και της προθυμίας τους να λάβουν μια υποθετική προληπτική θεραπεία για τη μείωση του κινδύνου άνοιας. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 7.

Πίνακας 7. Στάση απέναντι στις ενέσεις και αποδοχή προληπτικής θεραπείας

Στάση απέναντι στις ενέσεις	Αρνητική αποδοχή	Ίσως	Θετική αποδοχή
Αρνητική στάση (n=13)	2(15,4%)	2(15,4%)	9(69,2%)
Ουδέτερη στάση (n=17)	2(11,8%)	7(41,2%)	8(47,1%)
Θετική στάση (n=20)	0(0%)	1(5,0%)	19(95,0%)

Όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 7, η αποδοχή μιας υποθετικής προληπτικής ενέσιμης θεραπείας φάνηκε να σχετίζεται με τη γενικότερη στάση των συμμετεχόντων απέναντι στις ενέσεις. Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γενικής στάσης απέναντι στις ενέσεις και της αποδοχής μιας υποθετικής προληπτικής ενέσιμης θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου άνοιας ($\chi^2=23,284$, $df=12$, $p=0,025$). Ενδεικτικά, μεταξύ των συμμετεχόντων που δήλωσαν θετική στάση απέναντι στις ενέσεις, το 93,8% απάντησε «μάλλον ναι» ή «σίγουρα ναι» στη λήψη της θεραπείας.

6.3 Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είχε ως στόχο τη διερεύνηση των αντιλήψεων ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών σχετικά με τη χρήση ενέσιμων προληπτικών θεραπειών για νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Το ενδιαφέρον για το συγκεκριμένο θέμα προκύπτει από τη συνεχή αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και τη συνακόλουθη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης της άνοιας και άλλων νευροεκφυλιστικών παθήσεων. Παράλληλα, τα τελευταία χρόνια οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν προσελκύσει ιδιαίτερο

ερευνητικό ενδιαφέρον λόγω των πιθανών νευροπροστατευτικών τους ιδιοτήτων, δημιουργώντας νέες προοπτικές για την πρόληψη ή την επιβράδυνση της γνωστικής έκπτωσης.

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας έδειξαν ότι οι περισσότεροι συμμετέχοντες διατηρούσαν ουδέτερη έως θετική στάση απέναντι στις ενέσιμες θεραπείες ως μορφή θεραπευτικής παρέμβασης. Παρά το γεγονός ότι η χορήγηση φαρμάκων με ένεση συχνά θεωρείται λιγότερο αποδεκτή σε σχέση με τις από του στόματος θεραπείες, τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η συγκεκριμένη οδός χορήγησης δεν αποτελεί από μόνη της σημαντικό αποτρεπτικό παράγοντα για την πλειονότητα των ηλικιωμένων συμμετεχόντων. Η διαπίστωση αυτή αποκτά ιδιαίτερη σημασία καθώς οι περισσότεροι αγωνιστές GLP-1 χορηγούνται σήμερα υποδορίως, συνήθως σε εβδομαδιαία βάση.

Ένα από τα κύρια ευρήματα της παρούσας μελέτης ήταν ότι η ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη δεν συσχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την αποδοχή μιας υποθετικής προληπτικής ενέσιμης θεραπείας για τη μείωση του κινδύνου άνοιας. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η στάση των ηλικιωμένων απέναντι σε μια τέτοια παρέμβαση δεν φαίνεται να επηρεάζεται αποκλειστικά από την παρουσία ενός χρόνιου μεταβολικού νοσήματος, αλλά πιθανόν να καθορίζεται από άλλους παράγοντες, όπως οι προσωπικές αντιλήψεις για την υγεία, η εμπιστοσύνη στις νέες θεραπείες και η προηγούμενη εμπειρία από φαρμακευτικές παρεμβάσεις.

Παράλληλα, διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ προηγούμενης εμπειρίας με ενέσιμες θεραπείες και αντιλαμβανόμενης δυσκολίας μιας εβδομαδιαίας ένεσης. Αν και η παρούσα ανάλυση δεν επιτρέπει την εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την κατεύθυνση της σχέσης αυτής, τα ποσοστά του δείγματος έδειξαν ότι οι συμμετέχοντες με προηγούμενη εμπειρία ενέσεων ανέφεραν συχνότερα χαμηλά επίπεδα δυσκολίας. Το εύρημα αυτό αναδεικνύει τη σημασία της εξοικείωσης των ασθενών με συγκεκριμένες μορφές θεραπευτικής χορήγησης.

Επιπλέον, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γενικής στάσης απέναντι στις ενέσεις και της αποδοχής μιας υποθετικής προληπτικής θεραπείας για την άνοια. Οι συμμετέχοντες που δήλωσαν θετική ή πολύ θετική στάση απέναντι στις ενέσεις εμφάνισαν υψηλά ποσοστά αποδοχής της θεραπείας. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με την κλινική παρατήρηση ότι οι αντιλήψεις και οι προτιμήσεις των ασθενών επηρεάζουν σημαντικά τη στάση τους απέναντι σε νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις και υπογραμμίζει τη σημασία της ενημέρωσης και της εκπαίδευσης των ασθενών σχετικά με τις διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές.

Συνολικά, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδηλώνουν ότι η αποδοχή πιθανών μελλοντικών προληπτικών θεραπειών για νευροεκφυλιστικά νοσήματα φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με παράγοντες που αφορούν τις εμπειρίες και τις αντιλήψεις των ασθενών παρά με την ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη καθαυτή. Η παρατήρηση αυτή θα μπορούσε να ληφθεί υπόψη στον σχεδιασμό μελλοντικών παρεμβάσεων ενημέρωσης και πρόληψης σε ηλικιωμένους πληθυσμούς.

Ωστόσο, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης θα πρέπει να ερμηνευθούν υπό το πρίσμα ορισμένων περιορισμών. Το μικρό μέγεθος του δείγματος περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων στον ευρύτερο ηλικιωμένο πληθυσμό. Επιπλέον, η μελέτη βασίστηκε σε υποθετικά σενάρια σχετικά με τη χρήση προληπτικών θεραπειών και όχι σε πραγματικές θεραπευτικές αποφάσεις. Είναι πιθανό οι απαντήσεις των συμμετεχόντων να διαφοροποιούνταν εφόσον υπήρχε διαθέσιμη συγκεκριμένη θεραπεία με γνωστό προφίλ αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών. Παράλληλα, η χρήση ενός σύντομου ερωτηματολογίου περιορίζει την εις βάθος διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν τις στάσεις και τις αντιλήψεις των συμμετεχόντων.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι ηλικιωμένοι συμμετέχοντες εμφανίζουν γενικά θετική ή ουδέτερη στάση απέναντι στις ενέσιμες θεραπείες και σημαντικό ενδιαφέρον για πιθανές προληπτικές παρεμβάσεις που θα μπορούσαν να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας, η ασφάλειά της και η σύσταση του θεράποντος ιατρού φαίνεται να αποτελούν τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν τη λήψη αποφάσεων. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζουν την ανάγκη περαιτέρω διερεύνησης της αποδοχής μελλοντικών νευροπροστατευτικών θεραπειών και αναδεικνύουν τον σημαντικό ρόλο της ενημέρωσης και της επικοινωνίας μεταξύ ιατρού και ασθενούς.

6.4 Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Αρχικά, το μέγεθος του δείγματος ήταν σχετικά μικρό, καθώς στη μελέτη συμμετείχαν 50 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Το γεγονός αυτό περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων στον ευρύτερο ηλικιωμένο πληθυσμό. Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε δείγμα ευκολίας από έναν συγκεκριμένο χώρο παροχής υπηρεσιών υγείας, γεγονός που ενδέχεται να επηρεάζει την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος. Οι συμμετέχοντες πιθανόν να παρουσιάζουν διαφορετικά χαρακτηριστικά ή στάσεις σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό ηλικιωμένων ασθενών.

Ένας ακόμη περιορισμός αφορά τη χρήση αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου. Οι απαντήσεις βασίστηκαν στην προσωπική αντίληψη και στάση των συμμετεχόντων και ενδέχεται να επηρεάζονται από υποκειμενικούς παράγοντες, όπως το επίπεδο κατανόησης των ερωτήσεων, ή τις κοινωνικά επιθυμητές απαντήσεις.

Παράλληλα, το ερωτηματολόγιο σχεδιάστηκε ειδικά για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης και δεν αποτελεί σταθμισμένο ή προηγουμένως επικυρωμένο ερευνητικό εργαλείο. Ωστόσο, διαμορφώθηκε με τρόπο απλό και κατανοητό, ώστε να ανταποκρίνεται στις ανάγκες του ηλικιωμένου πληθυσμού.

Επιπλέον, η μελέτη είχε διερευνητικό χαρακτήρα και βασίστηκε σε υποθετικό σενάριο προληπτικής θεραπείας για νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Κατά συνέπεια, οι απαντήσεις των συμμετεχόντων ενδέχεται να διαφοροποιούνταν σε πραγματικές συνθήκες

κλινικής εφαρμογής, όπου θα υπήρχαν σαφέστερα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, τις ανεπιθύμητες ενέργειες και το κόστος της θεραπείας.

Τέλος, λόγω του σχεδιασμού της μελέτης και του μικρού αριθμού συμμετεχόντων, δεν ήταν δυνατή η διεξαγωγή εκτεταμένης στατιστικής ανάλυσης. Παρ' όλα αυτά, η μελέτη παρέχει χρήσιμες αρχικές ενδείξεις σχετικά με τις αντιλήψεις ηλικιωμένων ασθενών απέναντι στις πιθανές μελλοντικές ενέσιμες προληπτικές θεραπείες για νευροεκφυλιστικά νοσήματα και μπορεί να αποτελέσει βάση για μεγαλύτερες μελλοντικές έρευνες.

6.5 Συμπεράσματα

Η συνεχής αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης και η παράλληλη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης νευροεκφυλιστικών νοσημάτων καθιστούν αναγκαία την αναζήτηση νέων θεραπευτικών και προληπτικών στρατηγικών. Τα τελευταία χρόνια, οι αγωνιστές του υποδοχέα GLP-1 έχουν αναδειχθεί ως μία ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα κατηγορία φαρμάκων, όχι μόνο λόγω της καθιερωμένης τους θέσης στη θεραπεία του σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, αλλά και λόγω των πιθανών νευροπροστατευτικών ιδιοτήτων τους. Τα διαθέσιμα πειραματικά και κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ουσίες αυτές μπορούν να επηρεάσουν μηχανισμούς που σχετίζονται με τη νευροεκφύλιση, όπως η νευροφλεγμονή, το οξειδωτικό στρες, η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και η διαταραχή της συναπτικής πλαστικότητας.

Η βιβλιογραφική ανασκόπηση ανέδειξε τη στενή σχέση μεταξύ σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και γνωστικής έκπτωσης, καθώς και τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας στους διαβητικούς ασθενείς. Η κοινή συμμετοχή μεταβολικών, αγγειακών και φλεγμονωδών μηχανισμών φαίνεται να αποτελεί σημαντικό σύνδεσμο μεταξύ των δύο παθολογικών καταστάσεων. Μέσα σε αυτό το πλαίσιο, οι αγωνιστές GLP-1 προβάλλουν ως πιθανοί τροποποιητές της πορείας των νευροεκφυλιστικών διεργασιών, αν και η ακριβής έκταση της κλινικής τους αποτελεσματικότητας παραμένει υπό διερεύνηση.

Στο ερευνητικό σκέλος της παρούσας μελέτης διαπιστώθηκε ότι οι ηλικιωμένοι συμμετέχοντες εμφάνισαν γενικά ουδέτερη έως θετική στάση απέναντι στις ενέσιμες θεραπείες, ενώ σημαντικό ποσοστό δήλωσε πρόθυμο να εξετάσει τη λήψη μιας υποθετικής θεραπείας που θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας, οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες και η σύσταση του θεράποντος ιατρού αναδείχθηκαν ως οι σημαντικότεροι παράγοντες που επηρεάζουν τη λήψη σχετικών αποφάσεων. Παράλληλα, η προηγούμενη εμπειρία με ενέσιμες θεραπείες και η γενικότερη στάση απέναντι στις ενέσεις φαίνεται να σχετίζονται με την αποδοχή πιθανών μελλοντικών παρεμβάσεων.

Συνολικά, τα ευρήματα της παρούσας εργασίας υποστηρίζουν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς εμφανίζονται δεκτικοί απέναντι σε καινοτόμες προληπτικές προσεγγίσεις για τη διατήρηση της γνωστικής τους υγείας, υπό την προϋπόθεση ότι αυτές συνοδεύονται από

επαρκή τεκμηρίωση αποτελεσματικότητας και ασφάλειας. Παρότι απαιτούνται μεγαλύτερες και μακροχρόνιες κλινικές μελέτες για την επιβεβαίωση του νευροπροστατευτικού ρόλου των αγωνιστών GLP-1, τα μέχρι σήμερα δεδομένα είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά και δημιουργούν σημαντικές προοπτικές για το μέλλον της πρόληψης και αντιμετώπισης των νευροεκφυλιστικών νοσημάτων.

Βιβλιογραφία

Ακολουθούν οι βιβλιογραφικές αναφορές (πηγές) της Εργασίας.

1. AbuAlrob, M. A., Itbaisha, A., Abujwaid, Y. K., Abulehia, A., Hussein, A., & Mesraoua, B. (2025). Exploring the neuroprotective role of GLP-1 agonists against Alzheimer's disease: Real-world evidence from a propensity-matched cohort. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 9, 25424823251388650. <https://doi.org/10.1177/25424823251388650>
2. Athauda, D., Greig, N. H., Meissner, W. G., Foltynie, T., & Gandhi, S. (2026). The promise of GLP-1 receptor agonists for neurodegenerative diseases. *The Journal of Clinical Investigation*, 136(4), e194745. <https://doi.org/10.1172/JCI194745>
3. Athauda, D., Maclagan, K., Skene, S. S., Bajwa-Joseph, M., Letchford, D., Chowdhury, K., Hibbert, S., Budnik, N., Zampedri, L., Dickson, J., Li, Y., Aviles-Olmos, I., Warner, T. T., Limousin, P., Lees, A. J., Greig, N. H., Tebbs, S., & Foltynie, T. (2017). Exenatide once weekly versus placebo in Parkinson's disease: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 390(10103), 1664–1675. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31585-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31585-4)
4. Aviles-Olmos, I., Dickson, J., Kefalopoulou, Z., Djamshidian, A., Ell, P., Soderlund, T., Whitton, P., Wyse, R., Isaacs, T., Lees, A., Limousin, P., & Foltynie, T. (2013). Exenatide and the treatment of patients with Parkinson's disease. *The Journal of Clinical Investigation*, 123(6), 2730–2736. <https://doi.org/10.1172/JCI68295>
5. Aviles-Olmos, I., Espinoza-Vinces, C., Portugal, L. R., & Luquin, M. R. (2025). Targeting Metabolic Dysfunction in Parkinson's Disease: The Role of GLP-1 Agonists in Body Weight Regulation and Neuroprotection. *Current Diabetes Reports*, 25(1), 49. <https://doi.org/10.1007/s11892-025-01606-1>
6. Barbiellini Amidei, C., Fayosse, A., Dumurgier, J., Machado-Fragua, M. D., Tabak, A. G., van Sloten, T., Kivimäki, M., Dugravot, A., Sabia, S., & Singh-Manoux, A. (2021). Association Between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia. *JAMA*, 325(16), 1640–1649. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.4001>
7. Bi, Z., Wang, L. and Wang, W. (2023). Evaluating the effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cognitive function in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 32(11), pp.1223–1231
8. Cheng, D., Yang, S., Zhao, X., & Wang, G. (2022). The Role of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists (GLP-1 RA) in Diabetes-Related Neurodegenerative Diseases. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 665–684. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S348055>
9. Chuansangeam, M., Phadungsaksawasdi, P., Park, H. J., & Yang, Y.-H. (2025). Exploring the link between GLP-1 receptor agonists and dementia: A comprehensive review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 9, 25424823251342182. <https://doi.org/10.1177/25424823251342182>
10. Cummings, J. L., Atri, A., Feldman, H. H., Hansson, O., Sano, M., Knop, F. K., Johannsen, P., León, T., & Scheltens, P. (2025). evoke and evoke+: Design of two large-scale, double-blind, placebo-controlled, phase 3 studies evaluating efficacy, safety, and tolerability of semaglutide in early-stage symptomatic Alzheimer's disease. *Alzheimer's Research & Therapy*, 17(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01666-7>

11. Dahiya, S., Tisch, S., & Greenfield, J. (2022). The effect of GLP-1 receptor agonists in pre-clinical rodent models of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Parkinsonism & Related Disorders*, 6, 100133. <https://doi.org/10.1016/j.prdoa.2022.100133>
12. De Giorgi, R., Ghenciulescu, A., Yotter, C., Taquet, M., & Koychev, I. (2025). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for major neurocognitive disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 96(9), 870–883. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2024-335593>
13. Dou, X., Zhao, L., Li, J., & Jiang, Y. (2025). Effect and mechanism of GLP-1 on cognitive function in diabetes mellitus. *Frontiers in Neuroscience*, 19, 1537898. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1537898>
14. Du, H., Meng, X., Yao, Y., & Xu, J. (2022). The mechanism and efficacy of GLP-1 receptor agonists in the treatment of Alzheimer's disease. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1033479. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1033479>
15. Ehtewish, H., Arredouani, A., & El-Agnaf, O. (2022). Diagnostic, Prognostic, and Mechanistic Biomarkers of Diabetes Mellitus-Associated Cognitive Decline. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(11), 6144. <https://doi.org/10.3390/ijms23116144>
16. Femminella, G. D., Frangou, E., Love, S. B., Busza, G., Holmes, C., Ritchie, C., Lawrence, R., McFarlane, B., Tadros, G., Ridha, B. H., Bannister, C., Walker, Z., Archer, H., Coulthard, E., Underwood, B. R., Prasanna, A., Koranteng, P., Karim, S., Junaid, K., ... Edison, P. (2020). Correction to: Evaluating the effects of the novel GLP-1 analogue liraglutide in Alzheimer's disease: study protocol for a randomised controlled trial (ELAD study). *Trials*, 21(1), 660. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04608-4>
17. Feng, J., Teng, Z., Yang, Y., Liu, J., & Chen, S. (2024). Effects of semaglutide on gut microbiota, cognitive function and inflammation in obese mice. *PeerJ*, 12, e17891. <https://doi.org/10.7717/peerj.17891>
18. Fontanella, R. A., Ghosh, P., Pesapane, A., Taktaz, F., Puocci, A., Franzese, M., Feliciano, M. F., Tortorella, G., Scisciola, L., Sommella, E., Ambrosino, C., Paolisso, G., & Barbieri, M. (2024). Tirzepatide prevents neurodegeneration through multiple molecular pathways. *Journal of Translational Medicine*, 22(1), 114. <https://doi.org/10.1186/s12967-024-04927-z>
19. Gamborg, M., Grand, M. K., Arvedsen, J., Meaidi, A., & Mørch, L. S. (2025). GLP-1 Agonists as Potential Neuromodulators in Development of Parkinson's Disease: A Nationwide Cohort Study. *European Journal of Neurology*, 32(2), e70075. <https://doi.org/10.1111/ene.70075>
20. Gandhi, A., & Parhizgar, A. (2025). GLP-1 receptor agonists in Alzheimer's and Parkinson's disease: Endocrine pathways, clinical evidence, and future directions. *Frontiers in Endocrinology*, 16, 1708565. <https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1708565>
21. Gault, V. A., & Hölscher, C. (2018). GLP-1 receptor agonists show neuroprotective effects in animal models of diabetes. *Peptides*, 100, 101–107. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2017.11.017>
22. Gejl, M., Gjedde, A., Egeffjord, L., Møller, A., Hansen, S. B., Vang, K., Rodell, A., Brændgaard, H., Gottrup, H., Schacht, A., Møller, N., Brock, B., & Rungby, J. (2016). In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8, 108. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00108>

23. Forny Germano, L., Koehler, J. A., Baggio, L. L., Cui, F., Wong, C. K., Rittig, N., Cao, X., Matthews, D., & Drucker, D. J. (2024). The GLP-1 medicines semaglutide and tirzepatide do not alter disease-related pathology, behaviour or cognitive function in 5XFAD and APP/PS1 mice. *Molecular Metabolism*, 89, 102019. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2024.102019>
24. Ghosh, P., Fontanella, R. A., Scisciola, L., Pesapane, A., Taktaz, F., Franzese, M., Puocci, A., Ceriello, A., Prattichizzo, F., Rizzo, M. R., Paolisso, G., & Barbieri, M. (2023). Targeting redox imbalance in neurodegeneration: Characterizing the role of GLP-1 receptor agonists. *Theranostics*, 13(14), 4872–4884. <https://doi.org/10.7150/thno.86831>
25. Grieco, M., Giorgi, A., Gentile, M. C., d’Erme, M., Morano, S., Maras, B., & Filardi, T. (2019). Glucagon-Like Peptide-1: A Focus on Neurodegenerative Diseases. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1112. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01112>
26. Helal, M. M., AbouShawareb, H., Abbas, O. H., Haddad, R., Zain, Y., Osman, A. S. A., & Hassan, A. K. (2025). GLP-1 receptor agonists in Parkinson’s disease: An updated comprehensive systematic review with meta-analysis. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 17(1), 352. <https://doi.org/10.1186/s13098-025-01888-1>
27. Hölscher, C. (2024). Glucagon-like peptide-1 class drugs show clear protective effects in Parkinson’s and Alzheimer’s disease clinical trials: A revolution in the making? *Neuropharmacology*, 253, 109952. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.109952>
28. Hölscher, C. (2025). Incretin Hormones GLP-1 and GIP Normalize Energy Utilization and Reduce Inflammation in the Brain in Alzheimer’s Disease and Parkinson’s Disease: From Repurposed GLP-1 Receptor Agonists to Novel Dual GLP-1/GIP Receptor Agonists as Potential Disease-Modifying Therapies. *CNS Drugs*, 39(12), 1201–1220. <https://doi.org/10.1007/s40263-025-01226-z>
29. Hong, C.-T., Chen, J.-H., & Hu, C.-J. (2024). Role of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease. *Journal of Biomedical Science*, 31(1), 102. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01090-x>
30. Kalinderi, K., Papaliagkas, V., & Fidani, L. (2024). GLP-1 Receptor Agonists: A New Treatment in Parkinson’s Disease. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(7), 3812. <https://doi.org/10.3390/ijms25073812>
31. Kong, F., Wu, T., Dai, J., Zhai, Z., Cai, J., Zhu, Z., Xu, Y., & Sun, T. (2023). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) receptor agonists in experimental Alzheimer’s disease models: A systematic review and meta-analysis of preclinical studies. *Frontiers in Pharmacology*, 14, 1205207. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1205207>
32. Kopp, K. O., Glotfelty, E. J., Li, Y., & Greig, N. H. (2022). Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists and neuroinflammation: Implications for neurodegenerative disease treatment. *Pharmacological Research*, 186, 106550. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106550>
33. Koychev, I., Reid, G., Nguyen, M., Mentz, R. J., Joyce, D., Shah, S. H., & Holman, R. R. (2024). Inflammatory proteins associated with Alzheimer’s disease reduced by a GLP1 receptor agonist: A post hoc analysis of the EXSCEL randomized placebo controlled trial. *Alzheimer’s Research & Therapy*, 16(1), 212. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01573-x>
34. Kuthati, Y., Davuluri, V. N. G., & Wong, C.-S. (2025). Therapeutic Effects of GLP-1 Receptor Agonists and DPP-4 Inhibitors in Neuropathic Pain: Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*, 15(5), 622. <https://doi.org/10.3390/biom15050622>

35. Lanzillotta, S., Carbone, E., Ferrigno, A. and Blandini, F. (2026). Metabolic breakdown: Linking insulin resistance and mitochondrial dysfunction to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 21(6), pp.1287–1298. <https://doi.org/10.4103/NRR.NRR-D-24-01234>
36. Laurindo, L. F., Barbalho, S. M., Guiguer, E. L., da Silva Soares de Souza, M., de Souza, G. A., Fidalgo, T. M., Araújo, A. C., de Souza Gonzaga, H. F., de Bortoli Teixeira, D., de Oliveira Silva Ullmann, T., Sloan, K. P., & Sloan, L. A. (2022). GLP-1a: Going beyond Traditional Use. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(2), 739. <https://doi.org/10.3390/ijms23020739>
37. Li, Q., Jia, M., Yan, Z., Li, Q., Sun, F., He, C., Li, Y., Zhou, X., Zhang, H., Liu, X., Bu, X., Gao, P., He, H., Zhao, Z., & Zhu, Z. (2021). Activation of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Ameliorates Cognitive Decline in Type 2 Diabetes Mellitus Through a Metabolism-Independent Pathway. *Journal of the American Heart Association*, 10(14), e020734. <https://doi.org/10.1161/JAHA.120.020734>
38. Li, Q.-X., Gao, H., Guo, Y.-X., Wang, B.-Y., Hua, R.-X., Gao, L., Shang, H.-W., Lu, X., & Xu, J.-D. (2021). GLP-1 and Underlying Beneficial Actions in Alzheimer's Disease, Hypertension, and NASH. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 721198. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721198>
39. Li, S., Huang, N., Wang, M., Huang, W., Shi, J., Luo, Y., & Huang, J. (2025). GLP-1R as a potential link between diabetes and Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 17, 1601602. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1601602>
40. Li, Z., Lin, C., Cai, X., Lv, F., Yang, W., & Ji, L. (2024). Anti-diabetic agents and the risks of dementia in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Alzheimer's Research & Therapy*, 16(1), 272. <https://doi.org/10.1186/s13195-024-01645-y>
41. Liang, Y., Doré, V., Rowe, C. C., & Krishnadas, N. (2024). Clinical Evidence for GLP-1 Receptor Agonists in Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Journal of Alzheimer's Disease Reports*, 8(1), 777–789. <https://doi.org/10.3233/ADR-230181>
42. Lizcano, F., Sanabria, D., & Aviles, E. (2025). Hormonal modulation, mitochondria and Alzheimer's prevention: The role of GLP-1 agonists and estrogens. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 12, 1622186. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2025.1622186>
43. Lv, D., Feng, P., Guan, X., Liu, Z., Li, D., Xue, C., Bai, B., & Hölscher, C. (2024). Neuroprotective effects of GLP-1 class drugs in Parkinson's disease. *Frontiers in Neurology*, 15, 1462240. <https://doi.org/10.3389/fneur.2024.1462240>
44. Mahapatra, M. K., Karuppasamy, M., & Sahoo, B. M. (2022). Therapeutic Potential of Semaglutide, a Newer GLP-1 Receptor Agonist, in Abating Obesity, Non-Alcoholic Steatohepatitis and Neurodegenerative diseases: A Narrative Review. *Pharmaceutical Research*, 39(6), 1233–1248. <https://doi.org/10.1007/s11095-022-03302-1>
45. Mi, R., Cheng, H., Chen, R., Bai, B., Li, A., Gao, F., & Xue, G. (2024). Effects and mechanisms of long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonist semaglutide on microglia phenotypic transformation and neuroinflammation after cerebral ischemia/reperfusion in rats. *Brain Circulation*, 10(4), 354–365. https://doi.org/10.4103/bc.bc_38_24
46. Moaket, O. S., Obaid, S. E., Obaid, F. E., Shakeeb, Y. A., Elsharief, S. M., Tania, A., Darwish, R., Butler, A. E., & Moin, A. S. M. (2025). GLP-1 and the Degenerating Brain: Exploring

- Mechanistic Insights and Therapeutic Potential. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(21), 10743. <https://doi.org/10.3390/ijms262110743>
47. Monney, M., Jornayvaz, F. R., & Gariani, K. (2023). GLP-1 receptor agonists effect on cognitive function in patients with and without type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*, 49(5), 101470. <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101470>
48. Monti, G., Gomes Moreira, D., Richner, M., Mutsaers, H. A. M., Ferreira, N., & Jan, A. (2022). GLP-1 Receptor Agonists in Neurodegeneration: Neurovascular Unit in the Spotlight. *Cells*, 11(13), 2023. <https://doi.org/10.3390/cells11132023>
49. Müller, T. D., Finan, B., Bloom, S. R., D'Alessio, D., Drucker, D. J., Flatt, P. R., Fritsche, A., Gribble, F., Grill, H. J., Habener, J. F., Holst, J. J., Langhans, W., Meier, J. J., Nauck, M. A., Perez-Tilve, D., Pocai, A., Reimann, F., Sandoval, D. A., Schwartz, T. W., ... Tschöp, M. H. (2019). Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Molecular Metabolism*, 30, 72–130. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.09.010>
50. Mulvaney, C. A., Duarte, G. S., Handley, J., Evans, D. J., Menon, S., Wyse, R., & Emsley, H. C. (2020). GLP-1 receptor agonists for Parkinson's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(7), CD012990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012990.pub2>
51. Nørgaard, C. H., Friedrich, S., Hansen, C. T., Gerds, T., Ballard, C., Møller, D. V., Knudsen, L. B., Kvist, K., Zinman, B., Holm, E., Torp-Pedersen, C., & Mørch, L. S. (2022). Treatment with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and incidence of dementia: Data from pooled double-blind randomized controlled trials and nationwide disease and prescription registers. *Alzheimer's & Dementia*, 8(1), e12268. <https://doi.org/10.1002/trc2.12268>
52. Nowell, J., Blunt, E., Gupta, D., & Edison, P. (2023). Antidiabetic agents as a novel treatment for Alzheimer's and Parkinson's disease. *Ageing Research Reviews*, 89, 101979. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2023.101979>
53. Orozco, M. P., Vintimilla Rivadeneira, V., & Leon-Rojas, J. E. (2025). GLP-1 Signalling as a Therapeutic Avenue in Parkinson's Disease: A Comprehensive Review. *International Journal of Molecular Sciences*, 26(24), 12163. <https://doi.org/10.3390/ijms262412163>
54. Pelle, M. C., Zaffina, I., Giofrè, F., Pujia, R., & Arturi, F. (2023). Potential Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in the Treatment of Cognitive Decline and Dementia in Diabetes Mellitus. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(14), 11301. <https://doi.org/10.3390/ijms241411301>
55. Piłśniak, J., Węgrzynek-Gallina, J., Bednarczyk, B., Buczek, A., Piłśniak, A., Chmiela, T., Jarosińska, A., Siuda, J., & Holecki, M. (2025). The Role of Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists in Alzheimer's and Parkinson's Disease: A Literature Review of Clinical Trials. *Life*, 15(12), 1893. <https://doi.org/10.3390/life15121893>
56. Rajagopal, D., Al Rashid, S., Prasad, M., & Fareed, M. (2024). Unveiling the Potential Role of Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists in Offering Protection of the Cardiovascular, Renal, and Neural Systems: An Updated Narrative Review. *Cureus*, 16(7), e65910. <https://doi.org/10.7759/cureus.65910>
57. Reich, N., & Hölscher, C. (2022). The neuroprotective effects of glucagon-like peptide 1 in Alzheimer's and Parkinson's disease: An in-depth review. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 970925. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.970925>
58. Rhea, E. M., Babin, A., Thomas, P., Omer, M., Weaver, R., Hansen, K., Banks, W. A., & Talbot, K. (2024). Brain uptake pharmacokinetics of albiglutide, dulaglutide, tirzepatide, and

- DA5-CH in the search for new treatments of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Tissue Barriers*, 12(4), 2292461. <https://doi.org/10.1080/21688370.2023.2292461>
59. Rojas, M., Chávez-Castillo, M., Bautista, J., Ortega, Á., Nava, M., Salazar, J., Díaz-Camargo, E., Medina, O., Rojas-Quintero, J., & Bermúdez, V. (2021). Alzheimer's disease and type 2 diabetes mellitus: Pathophysiologic and pharmacotherapeutics links. *World Journal of Diabetes*, 12(6), 745–766. <https://doi.org/10.4239/wjd.v12.i6.745>
 60. Roveta, F., Bonino, L., Piella, E. M., Rainero, I., & Rubino, E. (2024). Neuroinflammatory Biomarkers in Alzheimer's Disease: From Pathophysiology to Clinical Implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(22), 11941. <https://doi.org/10.3390/ijms252211941>
 61. Sasaki, K., Fujita, H., Sato, T., Kato, S., Takahashi, Y., Takeshita, Y., Kanda, T., Saito, T., Saido, T. C., Hattori, S., Hozumi, Y., Yamada, Y., & Waki, H. (2024). GLP-1 receptor signaling restores aquaporin 4 subcellular polarization in reactive astrocytes and promotes amyloid β clearance in a mouse model of Alzheimer's disease. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 741, 151016. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2024.151016>
 62. Siddeeqe, N., Hussein, M. H., Abdelmaksoud, A., Bishop, J., Attia, A. S., Elshazli, R. M., Fawzy, M. S., & Toraih, E. A. (2024). Neuroprotective effects of GLP-1 receptor agonists in neurodegenerative Disorders: A Large-Scale Propensity-Matched cohort study. *International Immunopharmacology*, 143(Pt 3), 113537. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113537>
 63. Spezani, R., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2026). Beyond diabetes and obesity: GLP-1 receptor agonists in disrupting the vicious cycle of metabolic dysfunction and neuroinflammation. *Diabetes, Obesity & Metabolism*, 28(3), 1622–1637. <https://doi.org/10.1111/dom.70400>
 64. Sun, H., Hao, Y., Liu, H., & Gao, F. (2025). The immunomodulatory effects of GLP-1 receptor agonists in neurogenerative diseases and ischemic stroke treatment. *Frontiers in Immunology*, 16, 1525623. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1525623>
 65. Tang, H., Shao, H., Shaaban, C. E., Yang, K., Brown, J., Anton, S., Wu, Y., Bress, A., Donahoo, W. T., DeKosky, S. T., Bian, J., & Guo, J. (2023). Newer glucose-lowering drugs and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of the American Geriatrics Society*, 71(7), 2096–2106. <https://doi.org/10.1111/jgs.18306>
 66. Tipa, R. O., Balan, D.-G., Georgescu, M.-T., Ignat, L. A., Vacaroiu, I. A., Georgescu, D. E., Raducu, L., Mihai, D. A., Chiperi, L.-V., & Balcangiu-Stroescu, A.-E. (2024). A Systematic Review of Semaglutide's Influence on Cognitive Function in Preclinical Animal Models and Cell-Line Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(9), 4972. <https://doi.org/10.3390/ijms25094972>
 67. Tsai, W.-W., Lu, K.-H., Wu, J.-Y., Chuang, M.-H., Chen, J.-Y., Lai, C.-C., Hung, K. C., & Hsieh, M.-T. (2025). GLP-1 receptor agonists in Parkinson's disease progression: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 18, 17562864251372747. <https://doi.org/10.1177/17562864251372747>
 68. Tseng, P.T., Zeng, B.Y., Hsu, C.W., Hung, C.M., Carvalho, A.F., Stubbs, B., Chen, Y.W., Chen, T.Y., Lei, W.T., Chen, J.J., Su, K.P., Shiue, Y.L. and Liang, C.S. (2025). The pharmacodynamics-based prophylactic benefits of GLP-1 receptor agonists and

- SGLT2 inhibitors on neurodegenerative diseases: evidence from a network meta-analysis. *BMC Medicine*, 23(1), p.197. <https://doi.org/10.1186/s12916-025-04018-w>
69. Urkon, M., Ferencz, E., Szász, J. A., Szabo, M. I. M., Orbán-Kis, K., Szatmári, S., & Nagy, E. (2025). Antidiabetic GLP-1 Receptor Agonists Have Neuroprotective Properties in Experimental Animal Models of Alzheimer's Disease. *Pharmaceuticals*, 18(5), 614. <https://doi.org/10.3390/ph18050614>
70. Wang, W., Wang, Q., Qi, X., Gurney, M., Perry, G., Volkow, N. D., Davis, P. B., Kaelber, D. C., & Xu, R. (2024). Associations of semaglutide with first-time diagnosis of Alzheimer's disease in patients with type 2 diabetes: Target trial emulation using nationwide real-world data in the US. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 20(12), 8661–8672. <https://doi.org/10.1002/alz.14313>
71. West, J., Li, M., Wong, S., Le, G. H., Teopiz, K. M., Valentino, K., Dri, C. E., & McIntyre, R. S. (2025). Are Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) Receptor Agonists Central Nervous System (CNS) Penetrant: A Narrative Review. *Neurology and Therapy*, 14(4), 1157–1166. <https://doi.org/10.1007/s40120-025-00724-y>
72. Yanai, H., Adachi, H., Hakoshima, M., & Katsuyama, H. (2024). Pathology and Treatments of Alzheimer's Disease Based on Considering Changes in Brain Energy Metabolism Due to Type 2 Diabetes. *Molecules*, 29(24), 5936. <https://doi.org/10.3390/molecules29245936>
73. Yang, Y., Chen, L., Zhang, Y., Fu, W., Liu, D., & Jiang, T. (2025). Research on the effects of GLP-1 receptor agonists in treating cognitive dysfunction and gait disorders in elderly patients with diabetes. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1607443. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1607443>
74. Yu, C. J., Ma, D., Song, L. L., Zhai, Z. N., Tao, Y., Zhang, Y., Cai, L. Y., Hou, Y. H., Chen, H. Y., & Wang, L. (2020). The role of GLP-1/GIP receptor agonists in Alzheimer's disease. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 29(6), 661–668. <https://doi.org/10.17219/acem/121007>
75. Zhang, P., Mao, C., Sun, A., Yang, Y., Hou, Y., Fu, Z., Babak, T., Leverenz, J. B., Pieper, A. A., Luo, Y., Cummings, J., & Cheng, F. (2025). Real-world observations of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors as potential treatments for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 21(9), e70639. <https://doi.org/10.1002/alz.70639>
76. Zhang, X., Du, P., Bai, B., Feng, P., Lian, X., Hölscher, C., Wang, Y., & Xue, G. (2025). The GLP-1 receptor agonist liraglutide inhibits necroptosis and neuroinflammation in a mouse model of Parkinson's disease with diabetes co-morbidity. *Frontiers in Neuroscience*, 19, 1596506. <https://doi.org/10.3389/fnins.2025.1596506>
77. Zhao, X., Wang, M., Wen, Z., Lu, Z., Cui, L., Fu, C., Xue, H., Liu, Y., & Zhang, Y. (2021). GLP-1 Receptor Agonists: Beyond Their Pancreatic Effects. *Frontiers in Endocrinology*, 12, 721135. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.721135>
78. Zheng, J., Xie, Y., Ren, L., Qi, L., Wu, L., Pan, X., Zhou, J., Chen, Z., & Liu, L. (2021). GLP-1 improves the supportive ability of astrocytes to neurons by promoting aerobic glycolysis in Alzheimer's disease. *Molecular Metabolism*, 47, 101180. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101180>

79. Zheng, Z., Zong, Y., Ma, Y., Tian, Y., Pang, Y., Zhang, C., & Gao, J. (2024). Glucagon-like peptide-1 receptor: Mechanisms and advances in therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1), 234. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01931-z>
80. Zhou, Z. D., Yi, L., Popławska-Domaszewicz, K., Chaudhuri, K. R., Jankovic, J., & Tan, E. K. (2025). Glucagon-like peptide-1 receptor agonists in neurodegenerative diseases: Promises and challenges. *Pharmacological Research*, 216, 107770. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2025.107770>

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν.1599/1986, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής μου εργασίας, δεν προσβάλλει κάθε μορφής δικαιώματα διανοητικής ιδιοκτησίας, προσωπικότητας και προσωπικών δεδομένων τρίτων, δεν περιέχει έργα/εισφορές τρίτων για τα οποία απαιτείται άδεια των δημιουργών/δικαιούχων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον και πληρούν τους κανόνες της επιστημονικής παράθεσης.