



«Σχολή Κοινωνικών
Επιστημών ΕΑΠ»

«Διαχείριση Γήρανσης και
Χρόνιων Νοσημάτων»

«Μεταπτυχιακό Πρόγραμμα Σπουδών»

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

«Το οξειδωτικό στρες και η χρόνια φλεγμονή στην εμφάνιση και
εξέλιξη της νόσου Alzheimer στην τρίτη ηλικία. Αντιοξειδωτικές
και διατροφικές παρεμβάσεις»

«Κωνσταντίνος Καφαντάρης»

Επιβλέπων Καθηγητής: «Ευστράτιος Μανουλάκας»

Πάτρα, «Ιούνιος» «2026»

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία του/της φοιτητή/φοιτήτριας («συγγραφέας/δημιουργός») που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης ο/η συγγραφέας/δημιουργός 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/της συγγραφέα/δημιουργού 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/της συγγραφέα/δημιουργού. Ο/Η συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.

«Το οξειδωτικό στρες και η χρόνια φλεγμονή στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου Alzheimer στην τρίτη ηλικία. Αντιοξειδωτικές και διατροφικές παρεμβάσεις»

«Κωνσταντίνος Καφαντάρης»

Επιτροπή Κρίσης

Επιβλέπων Καθηγητής:

«Ευστράτιος Μανουλάκας»

«Παθολόγος-Εντατικολόγος, Διδάκτωρ
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, μέλος ΣΕΠ-
ΕΑΠ»

Συν-Επιβλέπων Καθηγητής /Συν-
Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:

«Γεωργία Ξηρομερήσιου»

«Νευρολόγος, & Ίδρυμα Υπαγωγής»

Πάτρα, «Ιούνιος» «2026»

*Το πόνημα αυτό αφιερώνεται στην οικογένειά μου. Τα πρόσωπα τους αποτελούν πηγή
έμπνευσης και αέναης προσπάθειας για το καλύτερο.*

Περίληψη

Η νόσος Alzheimer, είναι η κύρια αιτία άνοιας στη τρίτη ηλικία, και εξελίσσεται ταχύτατα σε μια από τις πιο θανατηφόρες, επιβαρυντικές και δαπανηρές ασθένειες παγκοσμίως . Είναι μια νευροεκφυλιστική ασθένεια που προκαλεί γνωστική-αμνησιακή εξασθένηση των εγκεφαλικών λειτουργιών. Ο Διεθνής Οργανισμός για τη νόσο Alzheimer το 2018 εκτίμησε ότι, η συχνότητα εμφάνισης της ασθένειας ανέρχεται περίπου σε 50 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως, με μελλοντική πρόβλεψη, τον τριπλασιασμό της το 2050. Η διαχείριση της νόσου Alzheimer είναι μια πολυδάπανη και ψυχοφθόρα διαδικασία που επηρεάζει άμεσα την υγειονομική περίθαλψη του συστήματος υγείας ενός κράτους , καθώς και τη ζωή των φροντιστών. Η συχνότητα εμφάνισης της γνωστικής εξασθένησης και συγκεκριμένα της νόσου, έχει άμεση σχέση με το γήρας λόγω των νευρωνικών αλλοιώσεων, για αυτό και η εμφάνιση της στη τρίτη ηλικία είναι ένα πολύ συχνό φαινόμενο. Η νευροπαθολογία των εγκεφάλων σε ανθρώπους με νόσο Alzheimer αποκαλύπτει την εξωκυτταρική συσσώρευση αμυλοειδών πλακών , της παθολογικής συσσώρευσης της πρωτεΐνης Tau καθώς και της αύξησης του οξειδωτικού στρες που έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους βασικούς παράγοντες εμφάνισης νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως της νόσου Alzheimer. Το οξειδωτικό στρες που προκύπτει από την ανισορροπία μεταξύ των δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και των προστατευτικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών προκαλεί νευροφλεγμονή και στη συνέχεια κυτταρική δυσλειτουργία και νευρωνική βλάβη. Η γλουταθειόνη είναι ένας από τους πολλούς εκφραστές της αντιοξειδωτικής λειτουργίας αφού εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και τα ROS. Μαζί με κάποιες βιταμίνες όπως η C, E καθώς και κάποιες διατροφικές κατευθύνσεις όπως η Μεσογειακή διατροφή και η Κετογονική διατροφή που στοχεύουν ακριβώς πάνω στην ενίσχυση του αντιοξειδωτικού μηχανισμού άμυνας, το κύτταρο επιτυγχάνει την εσωτερική ομοιόσταση του. Μια κατάσταση απαραίτητη και δυναμική αφού τα ROS παράγονται συνεχώς και εξουδετερώνονται συνεχώς. Σκοπός της εργασίας είναι η παρουσίαση της νόσου Alzheimer , της επίδρασης του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου καθώς και οι τρόποι αντιμετώπισης της (αντιοξειδωτικοί και διατροφικοί παράγοντες).

Λέξεις – Κλειδιά

Νόσος Άλτσχάιμερ, Οξειδωτικό στρες, Νευρικό σύστημα, Μεσογειακή διατροφή,
Κετογονική διατροφή,

«The role of Oxidative Stress and Chronic Inflammation in the Development and Progression of Alzheimer's Disease in the Elderly: Antioxidant and Dietary Interventions»

«Konstantinos Kafantaris»

Abstract

Alzheimer's disease is the leading cause of dementia in older adults and is rapidly becoming one of the most fatal, burdensome and costly diseases worldwide. It is a neurodegenerative disorder that causes cognitive decline and memory impairment, leading to the progressive deterioration of brain functions. According to the International Alzheimer's Disease organization, in 2018 approximately 50 million people worldwide were living with Alzheimer's disease, with projections indicating that this number could triple by 2050. The management of Alzheimer's disease is a costly process that places a significant burden on healthcare system and has a substantial impact on the lives of caregivers. The prevalence of cognitive impairment and Alzheimer's disease is closely associated with aging. As age-related, neuronal changes increase the risk of developing the condition. Consequently, its occurrence among older adults is very common. The neuropathology of the brains of individuals with Alzheimer's disease is characterized by the extracellular accumulation of amyloid plaques, the abnormal aggregation of tau protein and increased oxidative stress. Oxidative stress, resulting from an imbalance between reactive oxygen species (ROS) and the body's antioxidant defense mechanisms, promotes neuroinflammation, leading to cellular dysfunction and neuronal damage. Glutathione is one of the major components of the antioxidant defense system, as it neutralizes free radicals and reactive oxygen species. Together with antioxidant such as vitamin C, E and dietary approaches including the Mediterranean and ketogenic diets, which aim to strengthen antioxidant defenses, it helps maintain cellular homeostasis. This balance is essential as ROS are continuously produced and continuously neutralized within the body.

The aim of this study is to present Alzheimer's disease, examine the role of oxidative stress and inflammation in its onset and progression of disease and discuss potential management strategies, including antioxidant and dietary interventions

Keywords

Alzheimers disease, Oxidative stress, Nervous system, Meditteranean diet, Ketogenic diet

Περιεχόμενα

1. Ιστορική αναδρομή	8
2. Επιπολασμός της νόσου	8
2.1. Η σημασία της νόσου στη δημόσια υγεία	9
2.2. Γήρανση και Νόσος Alzheimer	10
2.3. Στάδια εξέλιξης της νόσου	11
2.4. Διάγνωση νόσου Alzheimer	11
2.4.1. Νευροαπεικονιστικές εξετάσεις της νόσου Alzheimer	12
2.5. Ψυχοκοινωνικές διαστάσεις της νόσου Alzheimer	13
2.6. Ποιότητα ζωής των φροντιστών	13
2.6.1. Ορισμός ποιότητας της ζωής των ατόμων.....	13
2.6.2. Ορισμός της φροντίδας και του φροντιστή.....	14
2.6.3. Επιβάρυνση των φροντιστών	14
3. Φυσιολογία Νευρικού κυττάρου	16
3.1. Λειτουργίες του νευρικού συστήματος	16
3.2. Νευρικό Σύστημα	16
3.3. Εγκέφαλος – εγκεφαλικός φλοιός	17
3.4. Δομή Νευρώνα.....	17
3.5. Νευρογλοιακά κύτταρα	18
3.5.1. Ο ρόλος των αστροκυττάρων	18
3.5.2. Ο ρόλος των μικρογλοιακώνκυττάρων	19
3.5.3. Ο ρόλος των ολιγοδενδροκυττάρων.....	20
4. Γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer.....	21
4.1. Παθοφυσιολογία της Νόσου	21
4.1.1. Αμυλοειδείς πλάκες	21
4.1.2. Πρωτεΐνη TAU	22
4.2. Οξειδωτικό στρες	23
4.3. Ελεύθερες ρίζες.....	24
4.4. Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία	25
4.5. Ιντερλευκίνη -18 (IL-18).....	26
4.6. Ιντερλευκίνη – 6 (IL-6).....	26
5. Έντερο και επίδραση στη νόσο Alzheimer	27
6. Αντιοξειδωτικοί παράγοντες	28
6.1.1. Γλουταθειόνη	28
6.1.2. Βιταμίνη C	30
6.1.3. Ω-3 Λιπαρά οξέα	32
6.1.4. Βιταμίνη E.....	33
6.1.5. Μελατονίνη	33
6.1.6. Συνένζυμο Q10.....	34
6.1.7. Πολυφαινόλες	34
6.1.8. Ρεσβερατρόλη	35
6.1.9. Βιταμίνη D	37
6.1.10. Κουρκουμίνη	38
6.1.11. Σουλφοραφάμη.....	39
6.2. Βιταμίνες συμπλέγματος B	40

6.2.1. Βιταμίνη B1 (θειαμίνη).....	40
6.2.2. Βιταμίνη B2 (ριβοφλαβίνη).....	41
6.2.3. Βιταμίνη B3 (νιασίνη).....	41
6.2.4. Βιταμίνη B5 (παντοθενικό οξύ).....	41
6.2.5. Βιταμίνη B6 (πυριδοξίνη).....	41
6.2.6. Βιταμίνη B9 (φυλλικό οξύ ή φολικό οξύ).....	42
6.2.7. Βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη)	42
7. Διατροφικές παρεμβάσεις	43
7.1. Κετογονική διατροφή.....	43
7.2. Μεσογειακή διατροφή.....	45
7.2.1. Ορισμός Μεσογειακής διατροφής.....	45
7.2.2. Συστατικά Μεσογειακής Διατροφής.....	45
8. Μεσογειακή διατροφή και οξειδωτικό στρες.....	47
8.1. Μεσογειακά τρόφιμα και επίδραση στη νόσο Αλτσχαιμερ και στο οξειδωτικό στρες.....	49
8.1.1. Ο ρόλος του ελαιόλαδου	49
8.1.2. Ο ρόλος των καρυδιών	50
8.1.3. Ο ρόλος του σεληνίου	51
9. Σωματική άσκηση	51
10. Αυτοφαγία, νόσος Alzheimer και οξειδωτικό στρες.....	53
10.1. Ορισμός Αυτοφαγίας	53
10.2. Αυτοφαγία σε νευρωνικά κύτταρα.....	53
10.3. Αυτοφαγία και οξειδωτικό στρες.....	54
11. Διαλλειματική νηστεία και νόσος Αλτσχαιμερ.....	55
11.1. Ορισμός Διαλλειματικής νηστείας.....	55
11.2. Διαλλειματική νηστεία και επίδραση στη νόσο Αλτσχαιμερ	55
12. Ο ρόλος του m-tor στη νόσο Αλτσχαιμερ και στο οξειδωτικό στρες	56
12.1. mTor και οξειδωτικό στρες	57
13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	57

1. Ιστορική αναδρομή

Το 1907 ο Aloysius ή " Alois" Alzheimer παρατήρησε επιμελώς κάποια συμπτώματα μιας 51χρονης γυναίκας της Auguste Deter η οποία βρισκόταν σε κρατικό άσυλο της Γερμανίας και συγκεκριμένα στη Φρανκφούρτη . Ο ίδιος παρατήρησε πως η μνήμη της εξασθενούσε ταχύτατα, επαναλάμβανε ξεχωριστές συλλαβές συνεχώς, παρέλειπε άλλες και ξαφνικά σταματούσε εντελώς. Όταν η γυναίκα απεβίωσε ο Alzheimer, εξέτασε μικροσκοπικά τον εγκέφαλο της και παρατήρησε, αμυλοειδείς πλάκες και νευροινιδιακά πλέγματα (Bondi, 2017).

Σύμφωνα και με την επιστημονική κοινότητα, τα παθολογοανατομικά κριτήρια της νόσου Alzheimer (NA) δεν διαφέρουν με αυτά που διέγνωσε ο Alzheimer και περιλαμβάνουν, αμυλοειδείς πλάκες και υπερφωσφορυλιωμένη tau (p-tau) μια πρωτεΐνη που επιδρά στους μικροσωλινίσκους του κυττάρου και συγκεκριμένα στη σταθερότητα τους, η οποία συσσωρεύεται στο κύτταρο, οδηγώντας σε σταδιακή εξέλιξη της νόσου (Crous-Bou, 2017). Η νόσος πήρε το όνομα αυτού που την πρωτοανακάλυψε, του Alois Alzheimer τιμής ένεκεν.

2. Επιπολασμός της νόσου

Η νόσος Alzheimer (NA), είναι η κύρια αιτία άνοιας που προβάλλει εκατομμύρια ανθρώπους ανά τον κόσμο και συνδέεται άμεσα με την γήρανση. Η αιτιολογία της νόσου είναι πολύπλοκη και προκύπτει από την ύπαρξη πολλών μηχανισμών που τελικά προκαλούν νευρωνική βλάβη και γνωστική εξασθένηση (Perluigi, 2022).

Το 2018, ο Διεθνής Οργανισμός για τη νόσο Alzheimer εκτίμησε ότι 50 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από τη νόσο και ενδέχεται ο αριθμός αυτός να τριπλασιαστεί το 2050 (Scheltens, 2024).

Με την αύξηση της ηλικίας αυξάνεται και ο επιπολασμός της νόσου στο 19% σε άτομα 75-84 ετών, ενώ στην ηλικία των 85ετών το ποσοστό φτάνει στο 30-35%. (Αναγνωστοπούλου, 2022).

Πιο ειδικά, ο επιπολασμός των ατόμων που κινδυνεύουν να νοσήσουν διαμορφώνεται ως εξής: κατά 1% σε άτομα 60-65 ετών, έως 13% σε άτομα 80-85 ετών

και κατά 32%-35% σε άτομα άνω των 85 ετών. Η επίπτωση της νόσου αυξάνεται κατά 0,5% το χρόνο σε άτομα 65-69 ετών, κατά 1% το χρόνο σε άτομα 70-74 ετών, κατά 2% σε άτομα 75- 79 ετών και κατά 3% σε άτομα άνω των 85 ετών (Σαραντοπούλου, 2019).

Η συχνότητα της νόσου, παρ όλου που έχει ανοδική πορεία τόσο σε χώρες με αυξημένο εισόδημα, όσο και σε χώρες με χαμηλό εισόδημα, φαίνεται να μειώνεται ελαφρώς σε τόπους όπου τα άτομα έχουν μεγαλώσει σε ολοκληρωμένα εκπαιδευτικά, κοινωνικοοικονομικά και υγειονομικά κοινωνικά συστήματα. Πιο συγκεκριμένα, η υψηλή και ολοκληρωμένη εκπαιδευτική επίδοση αποτελεί, προστατευτικό παράγοντα της άνοιας λόγω του ότι, ο εγκέφαλος αντιστέκεται περισσότερο στη νευροεκφυλιστική φθορά (Knopman, 2021).

2.1. Η σημασία της νόσου στη δημόσια υγεία

Το κόστος διαχείρισης της νόσου αυξάνει σημαντικά το συνολικό υγειονομικό κόστος περίθαλψης. Στη νότια Ευρώπη, το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή με άνοια ανέρχεται σε 35.866 ευρώ το οποίο κυμαίνεται ανάλογα σε ποιο στάδιο της νόσου είναι ο ασθενής και αυξάνεται με την εξέλιξη των συμπτωμάτων. Το 85% του οικονομικού βάρους καλύπτεται από τις ίδιες τις οικογένειες των ασθενών προκαλώντας επιπλέον φορτίο εκτός της συναισθηματικής και ψυχικής καταπόνησης που κουβαλάνε(Altuna, 2026).

Γίνεται κατανοητό πως, η ΝΑ είναι η τρίτη πιο δαπανηρή νόσος μετά τις καρδιακές παθήσεις και τον καρκίνο, καθώς ξεπερνάει τα 100 δισεκατομμύρια δολάρια στο αμερικανικό σύστημα υγείας. Στις ΗΠΑ, το ετήσιο κόστος ανά ασθενή κυμαίνεται από 9,451\$ -36,794\$ ανάλογα με το στάδιο της νόσου (Στασινού, 2016).

Στην Ελλάδα, η αύξηση του αριθμού των ατόμων τρίτης ηλικίας είναι επταπλάσιος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Χαρακτηριστικό του γηράσκοντος πληθυσμού είναι η αύξηση της ΝΑ. Τα άτομα που πάσχουν στην χώρα μας ανέρχονται σε πάνω από 160.000 άτομα (Στασινού, 2016).Στην χώρα μας μια πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι τα έξοδα της νόσου (φάρμακα, ιατρικά μεταφορικά έξοδα καθώς και έξοδα ανάγκης) για τους πάσχοντες ασθενείς ανέρχονται στο 20.996 ευρώ. Μια άλλη μελέτη έδειξε το κόστος της νόσου διαμορφώνεται ανάλογα σε ποιο στάδιο βρίσκεται. Σε ήπια συμπτωματολογία ανέρχεται στα 12.140 ευρώ, σε μέτρια συμπτωματολογία στα 13.735 ευρώ και σε σοβαρή συμπτωματολογία στα 22.666 ευρώ (Σαραντοπούλου, 2019)

2.2. Γήρανση και Νόσος Alzheimer

Η γήρανση συνιστά ένα ιδιαίτερο σύνθετο και πολυδιάστατο βιολογικό φαινόμενο. Στο στάδιο αυτό της ηλικιακής κατάστασης παρατηρείται, μείωση διάφορων βιολογικών διεργασιών στα όργανα και σταδιακή μείωση της κυτταρικής αποκατάστασης και αναγέννησης σε εσωτερικούς και εξωτερικούς τραυματισμούς. Κατά τη διάρκεια της γήρανσης παρατηρείται σταδιακή μείωση της αναγεννητικής ικανότητας των κυττάρων. Έτσι μειώνεται κατά πολύ η ανανέωση και η λειτουργικότητα των ιστών, καθιστώντας τη γήρανση ένα βιολογικό φαινόμενο επιβλαβές για τον άνθρωπο.

Η κυτταρική γήρανση είναι μια κατάσταση αναστολής της αναπαραγωγής και ανάπτυξης των κυττάρων, όπου εμφανίζεται στα σωματικά κύτταρα και περιορίζει τη διάρκεια ζωής τους. Το πιο δημοφιλές αίτιο που ευθύνεται για τη γήρανση είναι το οξειδωτικό στρες όπου εξαιτίας του, προκαλούνται οξειδωτικές βλάβες στο DNA, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες. Η μεγαλύτερη διάρκεια ζωής συσχετίζεται ισχυρά με την αυξημένη επιβίωση έναντι του οξειδωτικού στρες (Zia, 2021).

Καθώς ο οργανισμός γηράσκει και ο άνθρωπος εισέρχεται στη τρίτη ηλικία, η εμφάνιση εκφυλιστικών διαταραχών και ασθενειών είναι πραγματικότητα. Πολλές ασθένειες όπως εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις καθώς και η ΝΑ σχετίζονται με τη διαδικασία της γήρανσης. Η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία και κατά συνέπεια το χαμηλό ATP (Τριφωσφορική Αδενοσίνη), η διαταραχή της ομοιόστασης οξειδοαναγωγής καθώς και η διαταραχή αποθεμάτων ασβεστίου οδηγούν σε αλλαγές στη μεταβολική κατάσταση όπου βλάπτονται τα νευρικά κύτταρα. Επίσης, η χαμηλή πρόσληψη μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών μέσω της διατροφής έχει ως αποτέλεσμα, την εμφάνιση ελλείψεων βιταμινής B12, φυλλικού οξέος, λιπαρών οξέων επιδεινώνοντας την συνολική υγεία καθώς και την εξέλιξη της ΝΑ στους πάσχοντες (Rezende Freitas, 2017).

Επιπρόσθετα, με το πέρας της ηλικίας, λόγω της αύξησης των ελευθέρων ριζών (ROS), εμφανίζονται βλάβες ενδοκυτταρικές που οδηγούν σε έκπτωση των λειτουργικών διαδικασιών του ανθρώπου. Έτσι, το οξειδωτικό στρες που οδηγεί στην εμφάνιση των ελευθέρων ριζών εμπλέκεται σε διάφορες παθήσεις όπως νευροεκφυλιστικές ασθένειες, καρκίνος κλπ (Liguori, 2018).

2.3. Στάδια εξέλιξης της νόσου

Η σειρά με την οποία επιδεινώνονται οι γνωστικές λειτουργίες είναι αρχικά, η μνήμη και η γλωσσική ροή. Η άμεση ανάκληση, η ευχέρεια των λέξεων και η κατονομασία παρουσιάζουν σημαντική έκπτωση. Με την εξέλιξη της νόσου, η γνωστική διαταραχή γίνεται εκτεταμένη με την αφασία και την απραξία να είναι τα μείζονα προβλήματα. Η ομιλία γίνεται δυσχερής, μη επικοινωνιακή, επαναλαμβανόμενη και πολλά άτομα εμφανίζουν μερική ή πλήρη αλαλία (Κόλλια, 2024).

Έτσι, στο πρώιμο στάδιο της ΝΑ, ένα άτομο είναι λειτουργικά ανεξάρτητο, δηλαδή μπορεί να αυτοεξυπηρετείται, να εργάζεται, να δουλεύει και να συμμετέχει στα κοινωνικά δρώμενα. Παρ' όλα το άτομο μπορεί να αισθάνεται ότι η μνήμη του δεν το βοηθά και ότι παρουσιάζει κενά μνήμης όπως να ξεχνά λέξεις και θέσεις αντικειμένων. Στο επόμενο στάδιο, όπου παρουσιάζει μια χρονικά μεγαλύτερη περίοδο, η ασθένεια εξελίσσεται και το άτομο χρήζει περισσότερης φροντίδας καθώς τα συμπτώματα χειροτερεύουν. Ο πάσχων ξεχνά λέξεις και εμφανίζει ψυχολογικές μεταπτώσεις. Οι εργασίες ρουτίνας αδυνατούν να εκτελεστούν.

Στο τελικό στάδιο, το άτομο εμφανίζει σοβαρά συμπτώματα όπως, αδυναμία ανταπόκρισης στα εξωτερικά ερεθίσματα και αδυναμία να συμμετάσχει σε συζήτηση (Κόλλια, 2024). Επιπρόσθετα, το τελικό στάδιο της νόσου χαρακτηρίζεται από πλήρη έκπτωση του νου, την εμφάνιση ακράτειας και την δυσλειτουργία στη κίνηση συνοδευόμενη από σπαστικότητα (Πάκου, 2014).

2.4. Διάγνωση νόσου Alzheimer

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την έγκυρη διάγνωση της νόσου είναι η φυσική εξέταση, τα κλινικά ευρήματα και η εκτίμηση της διανοητικής κατάστασης με το MMSE (mini-mental state exam) ένα σύντομο τεστ αξιολόγησης του ατόμου που

δείχνει το πώς προσανατολίζεται στο χώρο, το πώς εκφράζεται στο γραπτό λόγο και πώς λειτουργεί με τους μαθηματικούς υπολογισμούς. Ένας άλλος τρόπος αξιολόγησης είναι τα ψυχοκοινωνικά κριτήρια όπου εξετάζονται ο τρόπος ζωής των ατόμων που έχουν αναλάβει τη φροντίδα των ατόμων που πάσχουν με τη νόσο, η ασφάλεια τους, η πιθανή κατάθλιψη, η οικονομική κατάσταση και γενικά το ευρύτερο περιβάλλον των ασθενών (Σαραντοπούλου, 2019).

Όταν ένα άτομο διαγνωσθεί με τη νόσο, υποβάλλεται σε εργαστηριακές εξετάσεις δηλαδή γενική αίματος. Νεφρική και ηπατική εξέταση, θυροειδής κλπ. Επιπλέον, αξιολογούνται για διαταραχές επιπέδων της γλυκόζης και ηλεκτρολυτών. Απαραίτητες είναι οι ακτινογραφία θώρακος, η γενική ούρων και η εκτίμηση βιταμίνης B12 και φολικού οξέος. Επιπρόσθετα, γίνονται νευροαπεικονιστικές εξετάσεις όπως η οσφυονωτιαία παρακέντηση, η λειτουργική νευροαπεικόνιση (SPECT,PET MRS), ο ορολογικός έλεγχος για νόσο Lyme και η κλίμακα ισχαιμίας. Αν χρειαστεί κάτι παραπάνω ο ασθενής υποβάλλεται σε αξονική και μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Για τη διάγνωση της ΝΑ γίνονται εξειδικευμένες τομογραφίες όπως είναι η positron emission και η Fluorodeoxyglucose positron emission (Σαραντοπούλου, 2019).

2.4.1. Νευροαπεικονιστικές εξετάσεις της νόσου Alzheimer

Η Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας συστήνει ότι είναι απαραίτητο να πραγματοποιείται μια μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI) ή αξονική με τη χρήση σκιαγραφικού σε ασθενή με οποιαδήποτε διαταραχή γνωστικής λειτουργίας για τον αποκλεισμό εγκεφαλικής βλάβης καθώς και τον αποκλεισμό κάποιας πιθανής αγγειακής βλάβης. Η μαγνητική απεικόνιση θεωρείται πιο σημαντική και απαραίτητη για την εκτίμηση των ασθενών με ΝΑ λόγω της καλύτερης οπτικής διάκρισης μεταξύ παθολογικών και φυσιολογικών εγκεφαλικών δομών στους ασθενείς με ΝΑ. Στα αρχικά στάδια, τα κροταφικά ημισφαίρια του εγκεφάλου η αμυγδαλή και ο ιππόκαμπος ατροφούν, ενώ σε πιο προχωρημένο στάδιο ατροφεί ολόκληρος ο εγκέφαλος και συγκεκριμένα ο βρεγματικός και ινιακός λοβός. Με τη χρήση του PET (Positron Emission Tomography), ανιχνεύονται ενδεικτικές αλλοιώσεις της ΝΑ. Η χρήση της συγκεκριμένης απεικόνισης βοηθάει στην ανίχνευση της δραστηριότητας του εγκεφάλου και κυρίως των νευρικών συνάψεων. Μια άλλη μέθοδος απεικόνισης είναι το PET αμυλοειδούς . Με τη

μέθοδο αυτή ανιχνεύονται πρωτεΐνες σε περιοχές άθροισης αμυλοειδούς. Οι περιοχές αυτές των πρωτεϊνών είναι περιοχές με χαμηλή μεταβολική δραστηριότητα και μπορούν να ανιχνευτούν από το PET. Παρόλα αυτά οι μέθοδοι αυτές απεικόνισης της ΝΑ, δεν χρησιμοποιούνται ευρέως στον γενικό πληθυσμό λόγω της ιονίζουσας ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται σε κάποιες περιπτώσεις, του υψηλού κόστους καθώς και της μικρής διαθεσιμότητας (Αναγνωστοπούλου,2022).

2.5. Ψυχοκοινωνικές διαστάσεις της νόσου Alzheimer

Η παροχή βοήθειας σε ασθενή με τη νόσο Alzheimer είναι αρκετά επιβαρυντική με πολλές δυσμενείς επιπτώσεις στη καθημερινότητα. Οι επιπτώσεις αυτές είναι ποικιλόμορφες και επηρεάζουν ψυχολογικούς, συναισθηματικούς, κοινωνικούς και οικονομικούς τομείς. Οι φροντιστές κυριαρχούνται από συναισθήματα απόγνωσης και ψυχολογικού τέλους (Βένιου, 2016).

Η εμφάνιση της νόσου επηρεάζει το ίδιο το άτομο που καταβάλλεται από συναισθήματα θυμού και φόβου για την έκβαση της ασθένειας. Ο ασθενής εξαρτάται άμεσα από την παρουσία του φροντιστή και αυτό του δημιουργεί αίσθημα χαμηλής αυτοεκτίμησης .

Δυστυχώς το Εθνικό Σύστημα Υγείας (ΕΣΥ) στη χώρα μας δεν παρέχει δομές φιλοξενίας, δεν δίνονται επιδόματα και δεν υπάρχουν κονδύλια που να υποστηρίζουν την έρευνα και την πρόληψη (Βένιου, 2016).

2.6. Ποιότητα ζωής των φροντιστών

2.6.1. Ορισμός ποιότητας της ζωής των ατόμων

Ο όρος ποιότητας της ζωής αναφέρεται στη γενική ευημερία των ανθρώπων και των κοινωνιών. Ο όρος χρησιμοποιείται σε ένα ευρύ φάσμα περιβαλλόντων

συμπεριλαμβανομένων των τομέων της υγειονομικής περίθαλψης και της πολιτικής (Κίτσιου, 2020).

Ο παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) ορίζει ως ποιότητα ζωής την αντίληψη που έχει ο ίδιος άνθρωπος για τη θέση που έχει στη ζωή, τα αξιακά συστήματα στα οποία ζει, τους σκοπούς και τους στόχους που θέτει ο ίδιος, καθώς και την δυνατότητα επίτευξης αυτών των στόχων. Είναι μια έννοια όχι περιορισμένη, αλλά ευρύτερη που μέσα της περικλείει τόσο την σωματική όσο και την ψυχική υγεία, καθώς και την κοινωνική και φυσική ευεξία και δεν περιορίζεται μόνο από την απουσία αναπηρίας ή νόσου (Λιαπαρίνος, 2019).

2.6.2. Ορισμός της φροντίδας και του φροντιστή

Ως φροντίδα ορίζεται η παροχή βοήθειας σε εμπερίστατους ανθρώπους που έχουν σωματική ή ψυχική ανάγκη από τα άτομα του οικογενειακού ή μη περιβάλλοντος τους.

Τα βασικά χαρακτηριστικά της είναι, το υψηλό αίσθημα ευθύνης και ανησυχίας από την πλευρά των φροντιστών λόγω της ανάγκης για βοήθεια που χαρακτηρίζει τον πάσχοντα. Η παροχή φροντίδας συνοδεύεται από αυξημένη ανησυχία για τον πάσχοντα εκ μέρους του φροντιστή. Παρατηρείται λοιπόν, αυξημένη επιθυμία του φροντιστή για συνεχή παροχή βοήθειας προς τον ασθενή. Τα άτομα που παρέχουν βοήθεια σε ηλικιωμένους με διαγνωσμένη ΝΑ είναι συνήθως μέλη της οικογένειας (Λιαπαρίνος, 2019).

2.6.3. Επιβάρυνση των φροντιστών

Η επιβάρυνση αφορά, το σύνολο των επιπτώσεων που επωμίζεται ο φροντιστής κατά τη διάρκεια της παροχής βοήθειας σε πάσχοντα με χρόνια νόσο που συνήθως η επιβάρυνση αυτή έχει ψυχικές, σωματικές και κοινωνικοοικονομικές διαστάσεις.

Η επιβάρυνση διακρίνεται σε αντικειμενική και υποκειμενική. Στην αντικειμενική αξιολογούνται τα αντικειμενικά δεδομένα όπως δηλαδή τα οικονομικά του φροντιστή, η σωματική του υγεία καθώς και οι καθημερινές του δραστηριότητες. Στον αντίποδα, στην υποκειμενική επιβάρυνση ανήκει η συναισθηματική καθώς και η σωματική κατάσταση της υγείας του φροντιστή. Πολλές φορές οι άνθρωποι που φροντίζουν ασθενείς με ΝΑ

αισθάνονται ενοχές θεωρώντας ότι μπορούν να προσφέρουν παραπάνω αλλά η ψυχική φθορά τους εμποδίζει. Είναι εγκλωβισμένοι μέσα σε μια χρόνια κατάσταση αισθανόμενοι πίεση μη μπορώντας να ξεφύγουν (Λιαπαρίνος, 2019).

Γίνεται αντιληπτό πως οι φροντιστές θεωρούνται « κρυφοί δεύτεροι ασθενείς» λόγω της έντονης ψυχοσωματικής κούρασης. Κάθε στάδιο της άνοιας είναι και η αρχή μιας καινούριας εμφάνισης συμπτωμάτων και δυσκολιών οπότε, επιπρόσθετες ευθύνες και άγχη για τους ίδιους τους φροντιστές. Η συναισθηματική επιβάρυνση από τις νέες ευθύνες οδηγεί στη μειωμένη ποιότητα ζωής και στην διατάραξη της ψυχοσωματικής υγείας. Τα συναισθήματα απελπισίας, κούρασης και μοναξιάς κυριεύουν τους φροντιστές. Νέες συμπεριφορές των πασχόντων λόγω εξέλιξης της νόσου δημιουργούν μεγαλύτερη επιβάρυνση στους οικείου φροντιστές, αφού πολλές φορές δεν γνωρίζουν πώς να τις αντιμετωπίσουν. Η επιβάρυνση είναι τέτοιου μεγέθους που πολλές φορές οι φροντιστές αποβιώνουν γρηγορότερα ή αμέσως μετά από τον ασθενή. Το άγχος κατακλύζει τους φροντιστές οδηγώντας σε έκκριση στρεσογόνων ορμονών μειώνοντας το ανοσοποιητικό των φροντιστών κατά πολύ (Τσοκανάρη, 2020).

Επιπρόσθετα, οι περιθάλποντες καλούνται να αποδεχθούν τη μη δυνατότητα των πασχόντων να τους αναγνωρίσουν. Σε ποιο προχωρημένα στάδια, καλούνται να οικειοποιηθούν την σκέψη ότι ο ασθενής θα τους θεωρεί ξένους ή θα τους μπερδεύει με άλλα πρόσωπα. Επιπλέον, οι φροντιστές παύουν να έχουν προσωπική ζωή. Οι ώρες που αφιερώνουν στην περιποίηση του ασθενούς είναι πολλές, παραμερίζοντας τις οικογένειες τους και τον εαυτό τους. Καταβάλλονται και από αίσθημα ενοχής γιατί δεν μπορούν να ανατρέψουν την εξέλιξη της νόσου κατηγορώντας τους εαυτούς τους. Τα νεύρα και ο θυμός είναι από τις κύριες αντιδράσεις καθώς και η αυτοκατηγορία για την εμφάνιση αυτών των αντιδράσεων (Τσοκανάρη, 2020).

Τέλος, ένα αίσθημα που καταβάλει τους φροντιστές είναι το αίσθημα της ντροπής εξαιτίας κάποιων άπρεπων συμπεριφορών από τον οικείο ασθενή. Οι ασθενείς με ΝΑ εμφανίζουν ψυχιατρικά συμπτώματα όπως ψευδαισθήσεις, κατάθλιψη, υπερσεξουαλικότητα, παραισθήσεις και άσκοπη περιπλάνηση. Οι συμπεριφορές αυτές δεν είναι κοινωνικά αποδεκτές και οδηγούν σε μια αέναη προσπάθεια από τον φροντιστή να προστατεύσει την αξιοπρέπεια του ασθενή για να μην στιγματιστεί ο ίδιος και ο πάσχων κοινωνικά (Τσοκανάρη, 2020).

3. Φυσιολογία Νευρικού κυττάρου

3.1. Λειτουργίες του νευρικού συστήματος

Ο κύριος ρόλος του νευρικού συστήματος είναι η σωστή ρύθμιση των εσωτερικών διαδικασιών που λαμβάνουν χώρα εντός του ανθρώπινου οργανισμού. Παρ' όλα αυτά, ο άνθρωπος δέχεται επιδράσεις από το εξωτερικό περιβάλλον τις οποίες το νευρικό σύστημα καλείται να διαχειριστεί και να εκτελέσει. Το νευρικό σύστημα, χρησιμοποιεί διάφορα κυκλώματα που βρίσκονται στα νευρικά κύτταρα και είναι οι δενδρίτες, οι νευράξονες και οι νευρικές συνάψεις. Μέσω αυτών των δομών ο οργανισμός αλληλοεπιδρά με το εξωτερικό περιβάλλον. Οι νευρικές ώσεις οι οποίες μεταφράζονται ως αισθήσεις (πόνος, αφή, ακοή, γεύση, όραση) στέλνουν τα απαραίτητα σήματα στον εγκέφαλο ώστε και ο ίδιος να στείλει το απαραίτητο σήμα στα ανάλογα εκτελεστικά όργανα του ανθρώπινου σώματος (Σαραντοπούλου, 2019).

3.2. Νευρικό Σύστημα

Το νευρικό σύστημα διακρίνεται ανατομικά στο κεντρικό (ΚΝΣ) και στο περιφερικό (ΠΝΣ) νευρικό σύστημα. Το ΚΝΣ αποτελείται από τον εγκέφαλο, το εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό. Το ΠΝΣ αποτελείται από νευρικές ίνες (νευράξονες και δενδρίτες) νευρικές απολήξεις και αθροίσματα κυτταρικών σωμάτων (Ovalle, 2011).

Το ΚΝΣ και ΠΝΣ περιέχουν νευρικό ιστό και ο τύπος των κυττάρων που τον αποτελεί είναι τα νευρικά κύτταρα ή νευρώνες και τα νευρογλοιακά κύτταρα.

3.3. Εγκέφαλος – εγκεφαλικός φλοιός

Ο εγκέφαλος αποτελείται από δυο ημισφαίρια και τέσσερις λοβούς τον μετωπιαίο, τον βρεγματικό, τον ινιακό και τον κροταφικό. Επιπλέον, περιλαμβάνει και άλλες περιοχές όπως τον εγκεφαλικό φλοιό και βαθύτερες δομές όπως ο θάλαμος, ιππόκαμπος, βασικά γάγγλια κλπ (Βασιλόπουλος, 2008).

Ο εγκεφαλικός φλοιός, το εξωτερικό τμήμα-στρώμα του εγκεφάλου έχει πάχος 2-4 χιλιοστά και αποτελείται από νευρώνες και μικρογλοιακά κύτταρα. Είναι απαραίτητος και σημαντικός για υψηλές γνωστικές λειτουργίες όπως σκέψη, μνήμη και γλώσσα (Gazestani, 2024). Επιπρόσθετα, ο εγκεφαλικός φλοιός είναι σημαντικότερος και για άλλες λειτουργίες όπως αντίληψη, βουλευτική κίνησης και του συναισθήματος (Van Essen, 2019). Έτσι ο εγκεφαλικός φλοιός λειτουργεί ως ανώτερο κέντρο επεξεργασίας μέσα στη συνολική δομή του εγκεφάλου.

3.4. Δομή Νευρώνα

Τα περισσότερα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού αποτελούνται από τον πυρήνα, το κυτταρόπλασμα και την κυτταροπλασματική μεμβράνη.

Τα νευρικά κύτταρα ή νευρώνες έχουν τον πυρήνα, το κυτταρόπλασμα γνωστό ως περικάρυο, και την κυτταρική μεμβράνη.

Ο νευρώνας είναι ένα πολωμένο κύτταρο που αποτελείται από το κυτταρικό σώμα, από το οποίο εκφύονται κυτταροπλασματικές αποφύσεις, οι νευρικές ίνες. Οι αποφύσεις που μεταβιβάζουν ώσεις (ηλεκτρικά ερεθίσματα) προς το κυτταρικό σώμα ονομάζονται δενδρίτες, ενώ η μια απόφυση που μεταφέρει ερεθίσματα μακριά από το κυτταρικό σώμα ονομάζεται νευράξονας (Ovalle, 2011).

Το κυτταρικό σώμα του νευρώνα, αποτελείται από τα μιτοχόνδρια που είναι υπεύθυνα για την παραγωγή ενέργειας (ATP). Το κυτταρόπλασμα εμφανίζει καλά αναπτυγμένο κυτταρικό σκελετό από μικροσωληνάρια ή μικροσωληνίσκους που βοηθούν στη διατήρηση σχήματος του κυττάρου και στη δομική σταθερότητά του.

Τα μικροσωληνάρια παρέχουν ενδοκυτταρική μεταφορά οργανυλλίων, κυρίως των μιτοχονδρίων, και των περιβαλλόμενων από μεμβράνη κυστιδίων που περιέχουν

νευροδιαβιβαστές (ορμόνες), λειτουργούν δηλαδή σαν ενδοκυτταρικές ράγες (Ovalle, 2011).

3.5. Νευρογλοιακά κύτταρα

Τα νευρογλοιακά κύτταρα εκτελούν ένα σύνολο εργασιών και λειτουργιών άκρως σημαντικό για το νευρικό σύστημα και την υγεία των νευρώνων. Ρυθμίζουν την ομοιόσταση στο εξωκυτταρικό περιβάλλον, παρέχουν μεταβολική υποστήριξη στους νευρώνες, ρυθμίζουν τη νευρωνική δραστηριότητα, υποστηρίζουν τη μυελίνωση, εμπλέκονται στη λειτουργία, τον σχηματισμό και στην πλαστικότητα των συνάψεων και έχουν νευροπροστατευτικό ρόλο (Panesse, 2021). Στην ομάδα αυτή ανήκουν τα:

- Αστροκύτταρα
- Ολιγοδενδροκύτταρα
- Επενδυματικά κύτταρα
- Μικρογλοιακά κύτταρα
- Κύτταρα Schwann
- Δορυφορικά κύτταρα

3.5.1. Ο ρόλος των αστροκυττάρων

Τα αστροκύτταρα έχουν υποστηρικτικό ρόλο στους νευρώνες, περιβάλλουν τις συνάψεις, συμμετέχουν στην απομάκρυνση των νευροδιαβιβαστών από τη συναπτική σχισμή ώστε να αποφευχθεί η διεγερτική τοξικότητα και βοηθούν στη διατήρηση της ιοντικής ισορροπίας στη σύναψη για την απαραίτητη συναπτική μετάδοση.

Τα υποστηρικτικά αυτά κύτταρα επιτρέπουν την αύξηση των ενδοκυτταρικών επιπέδων Ca^{2+} γεγονός που οδηγεί, στην έκκριση νευροδιαβιβαστών όπως γλουταμινικού, GABA και D-σερίνης (Mulica,2021).

Στη ΝΑ, η νευρωνική απώλεια συνδέεται με τη δυσλειτουργία του γλουταμινεργικού συστήματος. Η μειωμένη απομάκρυνση γλουταμινικού από τη συναπτική σχισμή οδηγεί σε διεγερτική τοξικότητα με αποτέλεσμα την νευρωνική

νέκρωση και την άμεση ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διαδικασίας μέσω των αστροκυττάρων. Τα αστροκύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες ενισχύοντας την φλεγμονή που μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω νευρωνικό θάνατο (Mulica,2021).

Γίνεται κατανοητό πως η νευροφλεγμονή, μια αμυντική διαδικασία του οργανισμού, καθιστά τα αστροκύτταρα τόσο επιβλαβή όσο και ωφέλιμα για τα νευρικά κύτταρα αφού μπορεί να λύσουν το αρχικό πρόβλημα αλλά μπορεί και να το επιδεινώσουν (Frost, 2017).

Το παραπάνω φαινόμενο της προστατευτικής δράσης των αστροκυττάρων περιγράφεται επιστημονικά ως αντιδραστική αστρογγλοΐωση όπου, τα αστροκύτταρα υπερτροφούν ως απάντηση σε βλάβη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) λειτουργώντας νευροπροστατευτικά. Σε συνθήκες χρόνιας ενεργοποίησης η παραπάνω διαδικασία μπορεί να εξελιχθεί σε χρόνια φλεγμονή (Frost, 2017).

Τέλος, τα αστροκύτταρα που είναι εφοδιασμένα με αντιοξειδωτικό υλικό και συγκεκριμένα με τη γλουταθειόνη, μεταφέρουν το αντιοξειδωτικό τους δυναμικό στους νευρώνες . Τα επίπεδα αυτής της αντιοξειδωτικής ουσίας, αυτού του φυσικού μορίου στους νευρώνες(γλουταθειόνης) αυξάνονται δραματικά όταν ενισχύονται με τη δράση και τη βοήθεια των αστροκυττάρων (Mulica, 2021).

3.5.2. Ο ρόλος των μικρογλοιακώνκυττάρων

Η μικρογλοία παίζει σημαντικό ρόλο στο ΚΝΣ αφού αποτελούν τα φαγοκύτταρα του ΚΝΣ που ελέγχουν συνεχόμενα και δυναμικά το περιβάλλον των νευρώνων έχοντας σημαντικό ρόλο στην συντήρηση των ιστών του ΚΝΣ, στην άμεση απάντηση σε τραυματισμούς και στην άμυνα έναντι παθογόνων. Επιπλέον, η μικρογλοία ενεργοποιεί άμεσα τα αστροκύτταρα εκκρίνοντας κυτοκίνες (IL-1a, TNF) (Hansen,2018).

Έτσι, η μικρογλοία δρα αρχικά προστατευτικά μέσω της φαγοκυττάρωσης. Όμως, η χρόνια ενεργοποίηση της οδηγεί σε δράσεις που μπορεί να είναι επιβλαβείς για τους νευρώνες σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες. Μπορεί να προκληθεί βλάβη στους νευρώνες ακόμα και από την ίδια την φαγοκυττάρωση , να αντιδράσει δηλαδή σε βλαβερές πρωτεΐνες και σε νευρώνες που «πεθαίνουν» με προφλεγμονώδη τρόπο, προκαλώντας βλάβη στους νευρώνες μέσω της απελευθέρωσης φλεγμονωδών μεσολαβητών (Hansen,2018).

3.5.3. Ο ρόλος των ολιγοδενδροκυττάρων

Ο κύριος ρόλος των ολιγοδενδροκυττάρων είναι η παραγωγή της μυελίνης, ένα λιποπρωτεϊνικό περίβλημα που περιβάλλει τους νευράξονες των νευρώνων. Η μυελίνη είναι απαραίτητη γιατί, αυξάνει την ταχύτητα αγωγής των νευρικών ώσεων, προστατεύει τους νευράξονες, υποστηρίζει μεταβολικά τους νευρώνες και συμβάλλει στη μάθηση και μνήμη. Έτσι, τα ολιγοδενδροκύτταρα έχουν υποστηρικτικό ρόλο στους νευρώνες καθώς και ρυθμιστικό αφού παράγουν νευροτροφικούς παράγοντες, σταθεροποιούν τη νευρωνική συνδεσιμότητα και αναστέλλουν την ανάπτυξη νευριτών (Nasrabady, 2022).

Έτσι, τα ολιγοδενδροκύτταρα, λειτουργούν ως μονωτικά κύτταρα αφού η παραγωγή μυελίνης, η κύρια δράση των κυττάρων, λειτουργεί ως μονωτικό υλικό στους νευράξονες υποστηρίζοντας τη ταχεία διάδοση του δυναμικού δράσης (Nirzhor, 2018).

Το ΚΝΣ των ενηλίκων αποτελείται και από πρόδρομα αλλά και από ώριμα ολιγοδενδροκύτταρα. Τα πρόδρομα κύτταρα των ολιγοδενδροκυττάρων όταν υπάρχουν προσβολές που οδηγούν σε απομυελίνωση, τότε, πολλαπλασιάζονται, μεταναστεύουν και δημιουργούν νέα μυελίνωση (Nasrabady, 2022).

Μελέτες έχουν δείξει ότι, τα ολιγοδενδροκύτταρα και συγκεκριμένα η εξασθενημένη ακεραιότητα της μυελίνης, η μειωμένη επαναμυελίνωση, και η εν γένει δυσλειτουργία των ολιγοδενδροκυττάρων συμβάλλουν στην εξέλιξη της ΝΑ.

Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί εργαστηριακά ότι, κοντά στις πλάκες Αβ υπάρχει αισθητή επιδείνωση της ακεραιότητας της μυελίνης με αποτέλεσμα την αξονική καταστροφή (Nirzhor, 2018).

Ένας άλλος παράγοντας που έχει άμεση σχέση με τα ολιγοδενδροκύτταρα και τη ΝΑ είναι η απώλεια της γονιδιωματικής ακεραιότητας που σημαίνει βλάβες στο DNA που δεν διορθώνονται σωστά με αποτέλεσμα τη γήρανση του εγκεφάλου. Οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν στα γονίδια επιδιόρθωσης του DNA οδηγούν στη πρόωρη γήρανση. Τα ολιγοδενδροκύτταρα και αυτά με τη σειρά τους μπορεί να συσσωρεύσουν βλάβη στο DNA με την ηλικία και τις μεταλλάξεις στα γονίδια επιδιόρθωσης, με αποτέλεσμα, τις ανωμαλίες στη παραγωγή μυελίνης.

Γίνεται πλήρως κατανοητό πως, η συσσώρευση μη επιδιορθωμένου DNA οδηγεί σε απώλειες ολιγοδενδροκυττάρων και μυελίνης οδηγώντας το νευρικό σύστημα σε εκφύλιση και απώλεια γνωστικής λειτουργίας επιδεινώνοντας την εξέλιξη της νόσου (Tse, 2019).

4. Γονίδια που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer

- **Γονίδιο APP (Amyloid Precursor Protein)**

Το γονίδιο APP κωδικοποιεί την πρωτεΐνη APP που σχετίζεται με την δημιουργία του β-αμυλοειδούς και βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου έχουν βρεθεί ότι είναι περίπου 30 και οι 25 σχετίζονται με τη ΝΑ (Αναγνωστοπούλου, 2022).

- **Γονίδια PSEN1 (Presenilin-1) και PSEN2 (Presenilin-2)**

Τα γονίδια PSEN1 και PSEN2 βρίσκονται στα χρωμοσώματα 14 και 1 και σχετίζονται άμεσα με την εμφάνιση της ΝΑ. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου PSEN1 σχετίζονται με τη πρόωμη έναρξη της νόσου (Αναγνωστοπούλου, 2022).

- **Γονίδιο ApoE (Apolipoprotein E)**

Η πρωτεΐνη ApoE είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που κωδικοποιείται από γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 19. Το γονίδιο έχει τρία αλληλόμορφα ε2, ε3, ε4 με το ε4 να είναι ο ισχυρότερος γενετικός παράγοντας για τη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου. Σε αντίθεση με το ε4, το ε2 παραμένει ο ισχυρότερος γενετικός προστατευτικός παράγοντας της νόσου (Serrano-Pozo, 2021).

4.1. Παθοφυσιολογία της Νόσου

4.1.1. Αμυλοειδείς πλάκες

Η νόσος Alzheimer (ΝΑ) είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή που επηρεάζει κυρίως τον γερασμένο πληθυσμό. Η νόσος χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση γεροντικών πλακών με εξωκυτταρική εναπόθεση αμυλοειδούς β-πεπτιδίου (Αβ).

Τα υπεύθυνα για την εξωκυτταρική συσσώρευση αμυλοειδών πλακών πεπτίδια, Αβ40 και Αβ42 παράγονται από τη διάσπαση της πρωτεΐνης APP (Amyloid Precursor Protein) (Avodele, 2021).

Η πρωτεΐνη APP είναι μια ευρέως διαδεδομένη διαμεμβρανική πρωτεΐνη με εξωκυτταρική-μεμβρανική κεφαλή και κυτταροπλασματική ουρά. Το εξωκυτταρικό-μεμβρανικό μέρος περιλαμβάνει δυο περιοχές E1 και E2 που εμπλέκονται στη δέσμευση

μετάλλων (ψευδαργύρου και χαλκού) και ηπαρίνης. Η πρωτεΐνη APP παίζει σημαντικό ρόλο στους νευρώνες και στις συνάψεις και από μόνη της δεν είναι παθολογική (Guenette, 2017).

Η πρωτεΐνη APP επεξεργάζεται-διασπάται σε μικρότερα κομμάτια από κάποια ένζυμο. Η πρωτεΐνη υφίσταται πρωτεολυτική διάσπαση από συγκεκριμένα ένζυμα, μια διαδικασία που ανήκει στη φυσιολογικό μέρος του κύκλου της ζωής της πρωτεΐνης (Thinakaran, 2008). Η επεξεργασία της APP χωρίζεται σε δύο οδούς, την μη-αμυλοειδογόνο και την αμυλοειδογόνο οδό. Στη μη αμυλοειδογόνο οδό , η διάσπαση της πρωτεΐνης από το ένζυμο α-σεκρετάση παράγει APPsα και αCTF και αποτρέπει τον σχηματισμό Αβ (Wilkins, 2018).

Στο επιβλαβές όμως μονοπάτι, το ένζυμο BACE1 που είναι το ένζυμο β-σεκρετάση διασπά πρώτο τη πρωτεΐνη APP και στη συνέχεια ακολουθεί το ένζυμο γ-σεκρετάση. Με αυτή τη δεύτερη διαδικασία παράγονται τα προαναφερθέντα πεπτίδια Αβ που είναι μικρά κομμάτια, με πιο επικίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου το Αβ42 που συγκολλάται πιο εύκολα με άλλα Αβ μόρια (Hampel, 2020). Τα μόρια αυτά που συγκολλούνται, σχηματίζουν αμυλοειδή ινίδια που εξελίσσονται στις αμυλοειδείς πλάκες (Perluigi, 2022). Επιπλέον τα πεπτίδια Αβ απελευθερώνονται στο εξωκυττάριο χώρο προκαλώντας παθολογικές αλλαγές στη συναπτική λειτουργία καθιστώντας την αναποτελεσματική. Παρατηρούνται λοιπόν, αρνητικές επιπτώσεις στη συναπτική μετάδοση και λειτουργία με κύρια εμφάνιση τη νευροτοξικότητα και τη φλεγμονή (Knopman, 2021).

4.1.2. Πρωτεΐνη TAU

Το αμυλοειδές β, είναι υπεύθυνο μέσω άγνωστου τρόπου, για την εξάπλωση της παθολογίας της πρωτεΐνης tau (Scheltens, 2022). Η πρωτεΐνη tau σχετίζεται με τους μικροσωληνίσκους και υπάρχει στο κυτταροπλασματικό σύστημα αξόνων όπως επίσης στα προσυναπτικά και μετασυναπτικά μέρη και έχει συσχέτιση με την πυρηνική μεμβράνη.

Η κύρια δράση της πρωτεΐνης tau είναι η σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων. Η πρωτεΐνη tau παρουσιάζει μια επιρρέπεια σε μεταφραστικές τροποποιήσεις και συσσωματώσεις. Όταν συμβεί αυτό, συσσωρεύεται σε υπερφωσφορυλιωμένη μορφή στα νευρικά κύτταρα και στους δενδρίτες. Η πορεία της πρωτεΐνης είναι να απελευθερωθεί και

εξωκυτταρικά μέσω συναπτικής δραστηριότητας και να προσληφθεί από μετασυναπτικούς νευρώνες και τη μικρογλοία (Knorpmann, 2021).

Τα συσσωματωμένα 3R και 4R tau εμφανίζονται σε ιστολογικές αναλύσεις ως νευροινιδιακά πλέγματα, θραύσματα, με κυρίαρχη θέση των δομών αυτών στον κροταφικό λοβό που σχετίζεται με τη γνωστική λειτουργία (Knorpmann, 2021).

4.2. Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες είναι υπεύθυνο για την απώλεια των νευρώνων και για την εξέλιξη της νόσου. Το β-αμυλοειδές το πεπτίδιο που είναι υπεύθυνο για τη ΝΑ παράγεται από τη δράση των ελευθέρων ριζών και προκαλεί νευροεκφύλιση (Pizzino, 2017).

Επιπρόσθετα, το οξειδωτικό στρες προκαλεί επιδείνωση του σχηματισμού συμπλεγμάτων tau που λειτουργούν αντισταθμιστικά στη αύξηση παραγωγής ROS που προκλήθηκε από το β-αμυλοειδές (Petersson, 2016).

Ακόμη, δημιουργείται από την ανισορροπία μεταξύ της παραγωγής δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και των υπαρχόντων αντιοξειδωτικών μηχανισμών (Liguori, 2018). Η οξείδωση, προκαλείται από απώλεια ηλεκτρονίων και παράγει τις ελεύθερες ρίζες. Χαρακτηριστικό των ελευθέρων ριζών είναι η ικανότητα να μεταδίδουν τα ηλεκτρόνια τους σε άλλα μόρια, προκαλώντας οξειδωτική βλάβη. Οι κυτταρικοί μεσολαβητές του οξειδωτικού στρες είναι οι ρίζες O_2 , που παράγονται από την αλυσίδα μεταφοράς ηλεκτρονίων (ETC) μέσω της ίδιας της μεταφοράς ηλεκτρονίων. Οι ρίζες αυτές μετατρέπονται ταχύτατα σε H_2O_2 τον κύριο παράγοντα στο οξειδωτικό στρες (Sas, 2018).

Το νευρικό σύστημα είναι εξαιρετικά ευαίσθητο στις ελεύθερες ρίζες. Οι νευρώνες είναι πιο ευαίσθητοι στη συσσώρευση της οξειδωτικής βλάβης και πιο επιρρεπείς στη συσσώρευση «προβληματικών» μιτοχονδρίων. Επιπρόσθετα, οι ελεύθερες ρίζες είναι ο λόγος που οι πρωτεΐνες, τα λιπίδια και τα μόρια DNA οξειδώνονται. Το οξειδωτικό στρες ακολουθεί διάφορα μονοπάτια και προκαλεί σημαντική βλάβη στους νευρώνες μέσω της εξάντλησης των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, της βιοενεργειακής έκπτωσης, της βλάβης σε πρωτεΐνες και άλλα μεγαλομόρια, της διαταραχής των μικροσωληνίσκων, της νευροφλεγμονής, της απομυελίνωσης, της ενεργοποίησης ιοντικών διαύλων και του

κυτταρικού θανάτου μέσω απόπτωσης. Παρατηρείται λοιπόν, νευροεκφυλισμός και συνέπεια αυτού είναι οι νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως, η NA (Sas, 2018).

Επιπρόσθετα, το οξειδωτικό στρες μέσω της ενεργοποίησης του πυρηνικού παράγοντα κB(NF-κB) ενός μεταγραφικού ενεργοποιητή φλεγμονώδους απόκρισης που έχει ταχεία δράση προκαλεί φλεγμονή που οδηγεί στη παραγωγή περισσότερων ελευθέρων ριζών.

Το ανοσοποιητικό σύστημα και αυτό αποτελεί πολλές φορές πηγή παραγωγής οξειδωτικού στρες με τη μικρογλοία να έχει τον κυρίαρχο ρόλο. Τα μικρογλοιακά κύτταρα χρησιμοποιούν NADPH οξειδάση για να παράγουν αντιδραστικό υπεροξείδιο για την καταστροφή παθογόνων μικροοργανισμών. Αν όμως η διαδικασία δεν εξισορροπηθεί με αντιοξειδωτικά μέσα τότε μπορεί να βλάψει τους ίδιους τους νευρώνες (Barron, 2017).

Ο εγκέφαλος είναι πολύ ευάλωτος στη βλάβη που προκαλείται από το οξειδωτικό στρες για το λόγο ότι χρησιμοποιεί υψηλά επίπεδα οξυγόνου και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα τα οποία οξειδώνονται. Έτσι, το οξειδωτικό στρες είναι βασικό αίτιο νευροεκφυλιστικών παθήσεων ιδιαίτερα σε άτομα της τρίτης ηλικίας (Γιαννακοπούλου, 2009).

4.3. Ελεύθερες ρίζες

Οι ελεύθερες ρίζες είναι άτομα ή μόρια υψηλής δραστηριότητας με ένα ή περισσότερα μη ζευγαρωμένα ηλεκτρόνια στην εξωτερική τους στιβάδα και σχηματίζονται όταν το οξυγόνο αλληλοεπιδρά με ορισμένα μόρια. Οι ρίζες αυτές παράγονται όταν ένα κύτταρο δεχτεί ή χάσει ένα μόνο ηλεκτρόνιο. Έτσι, συμπεριφέρονται ως αναγωγικά ή οξειδωτικά. Η γήρανση επομένως είναι το φυσικό επακόλουθο αυτών των δραστικών ειδών οξυγόνου και αζώτου (RONS) που όλα τα αερόβια κύτταρα παράγουν φυσιολογικά (Liguori, 2018).

Έτσι, τα αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) είναι υποπροϊόντα από το φυσιολογικό κυτταρικό μεταβολισμό. Υπό συνθήκες που το στρες υπερβαίνει τα φυσιολογικά όρια, τα κύτταρα παράγουν ROS. Σε τέτοια συνθήκη ο οργανισμός, αναπτύσσει μηχανισμούς απάντησης για την άμεση προσαρμογή του στην έκθεση των

ROS. Η υπερβολική παραγωγή ROS καταστρέφει τα βιομόρια και τη δομή των οργανιδίων. Αυτή η διαδικασία είναι υπεύθυνη για τη δημιουργία φλεγμονώδους απόκρισης, ενός αμυντικού μηχανισμού που σε χρόνια παρουσία στον οργανισμό είναι υπεύθυνος για πολλές ασθένειες (Long He, 2017).

Η υπερβολική έκθεση σε ROS διαταράσσει την ομοιόσταση της οξειδοαναγωγής οδηγώντας στη παραγωγή οξειδωτικού στρες και ενδοκυτταρικής βλάβης όπως DNA, πρωτεΐνες κ.α. Η παρουσία των ROS έχει και ευεργετική επίδραση σε μέτριες ποσότητες όπως, η εξόντωση παθογόνων μικροοργανισμών, η επούλωση τραυμάτων και η εν γένει διαδικασία επιδιόρθωσης (Long He, 2017).

4.4. Μιτοχονδριακή Δυσλειτουργία

Τα μιτοχόνδρια είναι από τα πιο σημαντικά οργανύλια του κυττάρου. Αποτελούν την πηγή ενέργειας του κυττάρου. Το « εργοστάσιο» παραγωγής ενέργειας. Αποτελούν ένα αναπόσπαστο τμήμα του ξενιστή και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε μεταβολικές διεργασίες του κυττάρου όπως ο μεταβολισμός των λιπιδίων, τη σύνθεση αμινοξέων, την ομοιόσταση του ασβεστίου, τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, την απόπτωση, τη παραγωγή ελευθέρων ρίζων, τη θερμογένεση κλπ. (Sas, 2018).

Τα ROS που προέρχονται από τα μιτοχόνδρια είναι η πιο σημαντική πηγή ROS τα οποία είναι «κλειστά» στις διπλές μεμβράνες των μιτοχονδρίων. Το υψηλό επίπεδο οξυγόνου και μεταβολισμού θα οδηγήσει στην αύξηση της διαπερατότητας της μιτοχονδριακής μεμβράνης και τελικά στην απελευθέρωση των ROS (Long He, 2017).

Η όλη παραπάνω διαδικασία προκαλεί αρκετές δυσλειτουργίες στο κύτταρο όπως η ομοιοπολική τροποποίηση των πρωτεϊνών, υπεροξείδωση λιπιδίων και αναστολή μιτοχονδριακών ενζύμων (Sas, 2018).

Τέλος, το οξειδωτικό στρες και η φλεγμονή είναι άρρηκτα συνδεδεμένα μεταξύ τους και οι περισσότερες καταστροφικές επιδράσεις του οξειδωτικού στρες στο κύτταρο οφείλονται στη φλεγμονή ή και αντίστροφα (Barron 2017).

4.5. Ιντερλευκίνη -18 (IL-18)

Πολλές νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η ΝΑ προκαλούνται από το οξειδωτικό στρες και τη χρόνια φλεγμονή όπου αυξάνουν την υπεροξείδωση των λιπιδίων και τον κυτταρικό θάνατο που κύριο αίτιο του είναι οι ελεύθερες ρίζες (Ojala, 2017)

Η γήρανση, οδηγεί στην αύξηση της φλεγμονώδους απόκρισης και της διαπερατότητας του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB). Με τη γήρανση, αυξάνεται το κυτταρικό στρες και οι επιγενετικές αλλοιώσεις γεγονός που καθιστά τη γήρανση ένα από τα αίτια εμφάνισης νευροεκφυλιστικών ασθενειών, απουσία μηχανισμών αντιοξειδωτικής άμυνας (Ojala, 2017).

Η υποστηρικτική μικρογλοία απελευθερώνει μια σειρά φλεγμονωδών παραγόντων όπως κυτοκίνες και οξειδωτικές ουσίες. Αυτή από μόνη της η διαδικασία προάγει την παραγωγή των ROS που έχει ως αποτέλεσμα οι νευρώνες να πλήττονται ολοκληρωτικά.

Η IL-18 που ανήκει στην ευρύτερη ομάδα των κυτοκινών, δηλαδή μικρές πρωτεΐνες που χρησιμοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα για επικοινωνία των κυττάρων, ενεργοποιεί τον NF-kB τον πυρηνικό παράγοντα ενεργοποιημένων Β-κυττάρων τον παράγοντα μεταγραφής δηλαδή και τον ενισχυτή ελαφριάς αλυσίδας , προωθώντας έτσι στην επαγωγή της έκφρασης της BACE1, η οποία διασπά την πρόδρομη πρωτεΐνη APP στην β-θέση οδηγώντας στη παραγωγή αμυλοειδούς β. Το αμυλοειδές β με τη σειρά του ενισχύει τη παραγωγή οξειδωτικού στρες δημιουργώντας ένα φαύλο κύκλο φλεγμονής-οξειδωτικού στρες. Τα επίπεδα iL-18 είναι αυξημένα σε εγκεφάλους με ΝΑ (Ojala, 2017).

4.6. Ιντερλευκίνη – 6 (IL-6)

Η IL-6 είναι και αυτή με τη σειρά της μια κυτοκίνη που συνδέεται με τη ΝΑ αφού, μπορεί να πυροδοτήσει με τη σειρά της μια σειρά κυτταρικών αποκρίσεων συμπεριλαμβανομένης της φλεγμονής. Εμπλέκεται στη νευροφλεγμονή. Εκφράζεται κυρίως στη μικρογλοία και έχει διττό ρόλο (Haddick,2017).

Η έκφραση της IL-6 αυξάνεται με τη πάροδο της ηλικίας και έχει άμεση σχέση με το γήρας και είναι ανεξάρτητη από τις ασθένειες. Είναι ένας σημαντικός δείκτης που

αποκαλύπτει την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας και είναι ένας παράγοντας θνησιμότητας για τους ηλικιωμένους. Επιπρόσθετα, η κυτοκίνη αυτή επάγει τη σύνθεση του Αβ και εμφανίζεται στις αμυλοειδείς πλάκες. Η ύπαρξη της στο ΚΝΣ οδηγεί σε νευροεκφυλιστικές αλλοιώσεις και νευροπαθογενετικά προβλήματα (Stamouli, 2016).

Επιπλέον, όταν η IL-6 υπερεκφράζεται επηρεάζει την οδό cdk5/p53 προκαλώντας φωσφορυλίωση της tau και κατά συνέπεια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης της ΝΑ (Su,2016).

5. Έντερο και επίδραση στη νόσο Alzheimer

Η εντερική μικροχλωρίδα ή αλλιώς το εντερικό μικροβίωμα, είναι η κοινότητα των μικροοργανισμών που ζουν μέσα στο έντερο. Οι λειτουργίες που επιτελεί είναι σημαντικές για τον οργανισμό αφού συμμετέχει καθοριστικά στο μεταβολισμό και στην απορρόφηση της τροφής, στην παροχή προστατευτικών λειτουργιών και βοηθάει στην ανοσία είναι δηλαδή ο ουσιαστικός ρυθμιστής του ανοσοποιητικού συστήματος.

Η εντερική μικροχλωρίδα παίζει καθοριστικό ρόλο στη δομική ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου μέσω παραγωγής SCFA (λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας), με κύρια το βουτυρικό, το οξικό άλας και το προπιονικό. Μια τροποποιημένη χλωρίδα οδηγεί σε εντερική δυσβίωση, παραγωγή ενδοτοξινών όπως το LPS (λιποσακχαρίτης) και τέλος αύξηση της εντερικής διαπερατότητας (διαρρέον έντερο) (La Rosa,2018).

Αυτή η διαδικασία πυροδοτεί μια φλεγμονώδη απόκριση με άμεση κινητοποίηση της μικρογλοίας και των μονοκυττάρων που περνάν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό , παράγουν κυτοκίνες και πυροδοτούν τη νευροφλεγμονή που είναι το βασικό αίτιο της ΝΑ.

Έτσι, η χορήγηση συμπληρωμάτων ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ασκεί άμεση και ευεργετική επίδραση στο εντερικό μικροβίωμα καθώς αυξάνει τα βακτήρια που παράγουν βουτυρικό οξύ. Αποτελεί η χορήγηση ωμέγα 3 λιπαρών οξέων μια πρεβιοτική τακτική για ένα ισορροπημένο εντερικό μικροβίωμα. Μέσω του ισορροπημένου μικροβιώματος αποφεύγεται η νευροφλεγμονή οπότε και η εξέλιξη της νόσου Αλτχαιμερ ειδικά στα πρώτα της στάδια όπου υπάρχει μια ήπια γνωστική εξασθένηση (La Rosa,2018)

6. Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

Το οξειδωτικό στρες που είναι αποτέλεσμα ανισορροπίας μεταξύ των αντιδραστικών ειδών οξυγόνου και του αντιοξειδωτικού συστήματος, προκαλεί πολλές κυτταρικές δυσλειτουργίες διαταράσσοντας το ενδοκυτταρικό περιβάλλον προκαλώντας ασθενή κύτταρα με κίνδυνο της επιβίωσής τους.

Η αντιοξειδωτική άμυνα στοχεύει στην μείωση των ROS, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες και προάγοντας την επιδιόρθωση των ενδοκυτταρικών βλαβών που προέκυψαν από τα ROS. Τα αντιοξειδωτικά μέσα είναι πολλά με κύριο όπλο την γλουταθειόνη (Adeoye, 2018). Έτσι κάποια από τα αντιοξειδωτικά μέσα που θα συζητηθούν παρακάτω είναι:

- Η ΓΛΟΥΤΑΘΕΙΟΝΗ
- Η ΒΙΤΑΜΙΝΗ C
- Ω3 ΛΙΠΑΡΑ ΟΞΕΑ
- ΒΙΤΑΜΙΝΗ E
- ΜΕΛΑΤΟΝΙΝΗ
- ΣΥΝΕΝΖΥΜΟ Q10
- ΠΟΛΥΦΑΙΝΟΛΕΣ
- ΡΕΣΒΕΡΑΤΡΟΛΗ
- ΒΙΤΑΜΙΝΗ D
- ΚΟΥΡΚΟΥΜΙΝΗ
- ΣΟΥΛΦΟΡΑΦΑΝΗ

6.1.1. Γλουταθειόνη

Η γλουταθειόνη (GSH) είναι η μητέρα των αντιοξειδωτικών, το κύριο αποτοξινωτικό του ανοσοποιητικού συστήματος. Είναι ο βασικός μηχανισμός εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση άλλων αντιοξειδωτικών όπως οι βιταμίνες E και C (Adeoye, 2018).

Η γλουταθειόνη, ένα τριπεπτίδιο θειόλης, είναι μια μη πρωτεϊνική σουλφυδρυλική ένωση στα κύτταρα που έχει πολλές βιολογικές λειτουργίες. Διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης βοηθώντας και ενισχύοντας την

αποτοξίνωση και την αντιοξειδωτική δράση. Αποτελείται δομικά από τρία αμινοξέα: τη κυστεΐνη, την γλυκίνη και την γλουταμίνη. Η προστατευτική δράση της γλουταθειόνης κατά του οξειδωτικού στρες οφείλεται στη σουλφυδρυλική ομάδα (SH).

Οι μορφές που συναντάται η γλουταθειόνη είναι δυο: η οξειδωμένη μορφή (GSSG) και η ανηγμένη μορφή (GSH) (Adeoye, 2018).

Η συγκέντρωση της γλουταθειόνης ενδοκυτταρικά σχετίζεται με τον τύπο του κυττάρου και απαντάται σε ποσότητα στο κυτταρόπλασμα (0,5-11mM), στον πυρήνα (3-15mM), και στα μιτοχόνδρια (5-11mM).

Στον πυρήνα η γλουταθειόνη προστατεύει τις πρωτεΐνες που φέρουν σουλφυδρυλικές ομάδες και είναι απαραίτητες για την επιδιόρθωση και έκφραση του DNA διατηρώντας σε ισορροπία το οξειδοαναγωγικό σύστημα (Γιαννακοπούλου, 2009).

Η γλουταθειόνη, προστατεύει από το οξειδωτικό στρες δρώντας ως συνένζυμο άλλων ενζύμων που προστατεύουν το κύτταρο όπως, υπεροξειδάσες γλουταθειόνης, τρανσφεράσες θειόλης, αφυδρογονάση φορμαλδεϋδης. Επιπρόσθετα, συμμετέχει στη μεταφορά αμινοξέων , δεσμεύει τη ρίζα υδροξυλίου, το μονήρες οξυγόνο και καταστρέφει το υπεροξείδιο υδρογόνου και τα υπεροξείδια λιπιδίων. Επιπλέον, ενεργοποιεί άλλες αντιοξειδωτικές ουσίες όπως βιταμίνη C και βιταμίνη E (Γιαννακοπούλου, 2009).

Στον εγκέφαλο, η γλουταθειόνη είναι απαραίτητη για την εξουδετέρωση των ROS, προστατεύοντας το DNA, τα λιπίδια και τις πρωτεΐνες από τις οξειδωτικές βλάβες. Η ελάττωση των επιπέδων γλουταθειόνης σχετίζεται με αυξημένη νευρωνική ευαλωτότητα στο οξειδωτικό στρες και επιδείνωση των νευροεκφυλιστικών διαδικασιών

Μελέτες έχουν δείξει πως, περιοχές που σχετίζονται με τη μνήμη και τις γνωστικές λειτουργίες όπως ο ιππόκαμπος και ο μετωπιαίος φλοιός έχουν χαμηλά επίπεδα γλουταθειόνης σε ασθενείς με ΝΑ (Haddad, 2021).

Λειτουργεί ως ο κύριος παράγοντας απομάκρυνσης των ROS περιορίζοντας την οξείδωση της μεθειονίνης-35 του Αβ, η οποία είναι υπεύθυνη για την συσσωμάτωση και την τοξικότητα του πεπτιδίου (Mandal,2022).

Η άμεση από του στόματος χορήγηση γλουταθειόνης, έχει περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα λόγω της γρήγορης αποδόμησής της. Η χορήγηση όμως πρόδρομων

ουσιών όπως η Ν-ακετυλοκυστείνη (NAC) αυξάνουν την ενδοκυττάρια σύνθεση γλουταθειόνης (Butterfield, 2002).

Τέλος, στη ΝΑ παρατηρείται σημαντικά χαμηλά επίπεδα της μιτοχονδριακής γλουταθειόνης (mGSH) κάτι που κάνει τα μιτοχόνδρια να είναι επιρρεπή στην οξειδωτική βλάβη. Έτσι παρατηρείται πως η ανεπάρκεια γλουταθειόνης προκαλεί υπεροξειδωση των λιπιδίων της εσωτερικής μιτοχονδριακής μεμβράνης, διαταραχή της λειτουργίας της αναπνευστικής αλυσίδας και μείωση της παραγωγής ενέργειας δηλαδή του ATP. Αυτό οδηγεί τους νευρώνες σε απόπτωση λόγω χαμηλής ενεργειακής επάρκειας (Tonnie, 2017).

6.1.2. Βιταμίνη C

Η βιταμίνη c είναι ένα σημαντικό και απαραίτητο θρεπτικό συστατικό που δεν μπορεί να συντεθεί από τον άνθρωπο λόγω απουσίας ενός ενζύμου, της L-γλουλονολακτόνης οξειδάσης. Η αντιοξειδωτική της λειτουργία είναι να δίνει ηλεκτρόνια και να καθιστά τα βιομόρια (πρωτεΐνες, λιπίδια, υδατάνθρακες και νουκλεια οξέα) πιο σταθερά οπότε και πιο προστατευμένα από οξειδωτικές βλάβες. Η βιταμίνη C διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην επιγενετική ρύθμιση του DNA επηρεάζοντας τη μεθυλίωση των ιστονών λειτουργώντας ως συμπάραγοντας (co-factor) των ενζύμων που καταλύουν αντιδράσεις υδροξυλίωσης. Είναι ένα ισχυρό υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό που δεσμεύει τα ROS και ταυτόχρονα ενεργοποιεί άλλα αντιοξειδωτικά όπως τη βιταμίνη E και τη γλουταθειόνη (Carr, 2017).

Η χημική ένωση της βιταμίνης C είναι το ασκορβικό οξύ, η μορφή που αξιοποιείται οργανικά.

Οι επιπλέον δράσεις της βιταμίνης C είναι η ρύθμιση της νευροφλεγμονής ως συνέπεια της μείωσης των ελευθέρων ριζών που ευθύνονται για τη φλεγμονή και την εμπόδιση της δημιουργίας αμυλοειδούς-βήτα (AB) που είναι το κύριο αίτιο της παθολογίας της ΝΑ.

Επιπρόσθετα, η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) μειώνει το οξειδωτικό στρες του γλουταμινικού, προστατεύοντας τον εγκέφαλο από διεγερτική τοξικότητα. Είναι αυτή που ρυθμίζει τη δραστηριότητα των τελομερών, την επιδιορθωση του DNA, παρουσιάζοντας ένα σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της γήρανσης (Monacelli, 2017).

Το ασκορβικό οξύ και η αντιοξειδωτική του ικανότητα εξαρτάται από την ισορροπία του ασκορβικού οξέος και της οξειδωμένης μορφής του DHA (dehydroascorbic acid). Κατά τη διάρκεια της εξουδετέρωσης των ελευθέρων ριζών το ασκορβικό οξύ οξειδώνεται σε DHA. Η γλουταθειόνη μαζί με άλλα ένζυμα επιτρέπει την ανακύκλωση του DHA σε ασκορβικό οξύ ώστε να επαναχρησιμοποιηθεί στην αντιοξειδωτική άμυνα. Μια αναλογία DHA/ασκορβικού οξέος αυξημένη, παίζει σημαντικό ρόλο σε ασθένειες που εμφανίζονται με το γήρας. Άτομα ηλικιωμένα με χαμηλούς αντιοξειδωτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανομένου και του ασκορβικού οξέος είναι επιρρεπή σε ευθραυστότητα, αναπηρία, ευαλωτότητα και τέλος σε υψηλή θνησιμότητα.

Το ασκορβικό οξύ είναι σημαντικό για την συναπτική λειτουργία, τη σύνθεση κατεχολαμινών, την μυελίνωση και τη προστασία από τη γλουταμινική τοξικότητα. Θεωρείται απαραίτητο για τη νευροδιαβίβαση καθώς καταλύει τη μετατροπή της ντοπαμίνης σε νοραδρεναλίνη (Monacelli, 2017).

Επίσης, κατέδειξε μετριασμό της απόπτωσης και της νευροτοξικότητας μειώνοντας τα επίπεδα της αναλογίας Bax/Bcl-2, του κυτοχρώματος C και διαφόρων κασπασών, όπως η κασπάση-9 και η κασπάση-3.

Η θεραπεία με ασκορβικό οξύ μειώνει την ενεργοποίηση της πολυ [ADP-ριβόξης] πολυμεράσης 1 (PARP-1) που προκαλείται από αιθανόλη και τη νευροεκφύλιση.

Τέλος καταστέλλει την παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών που διεγείρεται από λιποπολυσακχαρίτη (LPS) αναστέλλοντας τις σηματοδοτικές οδούς MAPK και NF-Kb (Monacelli, 2017).

Το ασκορβικό οξύ μέσω των γλοιακών κυττάρων απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή, προσλαμβάνεται από τους νευρώνες και λειτουργώντας αντιοξειδωτικά διατηρείται ο νευρωνικός μεταβολισμός και η σωστή συναπτική λειτουργία. Το γλουταμινικό, ένας από τους κύριους διεγερτικούς παράγοντες των νευρώνων προκαλεί οξειδωτικό στρες. Η βιταμίνη C μειώνει το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την περίσσεια του γλουταμινικού προστατεύοντας τα νευρικά κύτταρα από την απόπτωση και την νευροεκφύλιση.

Παρέχει επιπλέον προστασία στα κύτταρα του νευροβλαστώματος SH-SY5Y από την πρόκληση απόπτωσης η οποία προκαλείται από το β-αμυλοειδές. Η βιταμίνη C εμποδίζει την υπεροξείδωση των λιπιδίων, μια διαδικασία κατά την οποία οι ελεύθερες

ρίζες καταστρέφουν τα λιπίδια που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες, ιδιαίτερα τα λιπαρά οξέα (Antoniadou, 2021).

Επιπρόσθετα, το ασκορβικό οξύ οδηγεί στη αύξηση της πρωτεΐνης PSD-95 που σχετίζεται με την αυξημένη έκφραση του νευροτροφικού BDNF μιας πρωτεΐνης του εγκεφάλου που βοηθά τα νευρικά κύτταρα στην επιβίωση, στην ανάπτυξη ενισχύοντας τη μνήμη και την μάθηση. Η συναπτική πλαστικότητα του ιππόκαμπου βελτιώνεται με τη μείωση του οξειδωτικού στρες.

6.1.3. Ω-3 Λιπαρά οξέα

Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα είναι η τροφή του εγκεφάλου, το δομικό του υλικό. Με τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα επιτυγχάνεται θετικά η συναπτική λειτουργία αφού υποστηρίζεται η διακυτταρική σηματοδότηση.

Με τη κακή διατροφή η οποία αποτελείται από ζάχαρη , κορεσμένα λιπαρά το οξειδωτικό στρες λαμβάνει χώρα και τα επίπεδά του αυξάνονται μειώνοντας τη συναπτική πλαστικότητα και γνωστική λειτουργικότητα.

Το δοκοσαεξαενοϊκό οξύ (DHA) μέλος της οικογένειας των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων ,κατέχει μεγάλη θέση στον εγκέφαλο και είναι απαραίτητο για τη μνήμη και απόδοση του εγκεφάλου (Laikoniçona, 2016).

Το DHA παράγεται μέσω αποκορεσμού δηλαδή εισαγωγής επιπλέον δεσμών στην ανθρακική αλυσίδα, και επιμήκυνσης του α-λινολενικού οξέος (ALA)

Ο άνθρωπος λαμβάνει το ALA από τα φυλλώδη λαχανικά και το έλαιο, ενώ το DHA και EPA(εικοσαπενταενοϊκό οξύ) από το ιχθυέλαιο.

Δίαιτες πλούσιες σε λιπαρά οξέα εμποδίζουν την ατροφία του ιππόκαμπου ενισχύοντας τη μνήμη και τις συναφείς λειτουργίες.

Η έλλειψη σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχει δείξει μεγάλη δυσλειτουργία στις γλουταμινεργικές συνάψεις και 30% χαμηλότερη πρόσληψη γλουταμινικού στην αστρογλοία στην περιοχή του ιππόκαμπου. Ακόμα και σε ανθρώπους με γνωστική καλή λειτουργία, η λήψη ιχθυελαίου ενισχύει αρκετά τον ιππόκαμπο, τον φλοιό προσαγωγίου και τις κογχομετωπιαίες περιοχές (Freitas, 2017).

Γίνεται κατανοητό πως το DHA είναι σημαντικό για την ανάπτυξη του νευρικού ιστού και απαραίτητο για την εύρυθμη λειτουργία του. Η μειωμένη πρόσληψη ωμέγα 3

οδηγεί σε αύξηση των ω-6 λιπαρών οξέων οδηγώντας σε προβλήματα στη νευρογένεση και του νευρωνικού μεταβολισμού (Ηλιάδου, 2015).

6.1.4. Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E (α -τοκοφερόλη) είναι μια ένωση μονοφαινολική -λιπόφιλη με κύρια αντιοξειδωτική δράση. Η υδροξυλομάδα, μόριο της αλυσίδας της βιταμίνης E, έχει την ικανότητα να δωρίζει ένα πρωτόνιο για να κορέσει και να αποτοξινώσει το ασύζευκτο ηλεκτρόνιο της ελεύθερης ρίζας υδροξυλίου προάγοντας την αντιοξειδωτική λειτουργία του κυττάρου και βοηθώντας στη εξάλειψη της φλεγμονής.

Επιπρόσθετα, αποτρέπει την οξείδωση των μη ακόρεστων υδατανθρακικών πλευρικών αλυσίδων των λιπιδίων της μεμβράνης εμποδίζοντας την οξείδωση των λιπιδίων. Στη ΝΑ η θεραπεία με α -τοκοφερόλη καταστέλλει την εξέλιξη της νόσου. (Lalkovicova, 2016).

6.1.5. Μελατονίνη

Η μελατονίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται από την επίφυση υπο την επίδραση του υποθαλαμικού υπερχιασματικού πυρήνα (SCN) και έχει κύριο ρόλο στη ρύθμιση του κιρκάδιου ρυθμού και συγκεκριμένα του ρυθμού ύπνου-αφύπνισης, της θερμοκρασίας του σώματος και τους νευροενδοκρινείς ρυθμούς. Η μελατονίνη βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα τη διάρκεια της ημέρας και σε υψηλά το βράδυ προετοιμάζοντας τον οργανισμό για τη βραδινή κατάκλιση (Nous,2021).

Η μελατονίνη έχει νευροπροστατευτικές επιδράσεις στον εγκέφαλο. Έχει, αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιαμυλοειδογόνες και αντιυπερφωσφορυλιτικές ιδιότητες.

Το 1991, οι Braak και Braak όρισαν έξι στάδια εξάπλωσης της νόσου. Η μελατονίνη επιδρά θετικά στην εξέλιξη της νόσου στα στάδια που αυτήν εξελίσσεται.

Οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις είναι τόσο σημαντικές αφού μειώνει δραματικά την IL-6.

Επιπρόσθετα, οδηγεί στην μείωση της BACE1 και του PSEN1 που σχετίζονται με τη νόσο Alzheimer (Nous, 2021).

Επιπλέον, η μελατονίνη έχει την δυνατότητα να διεγείρει την μη αμυλοειδική διαδικασία του APP μέσω της διέγερσης των 5-HT₄ αγωνιστών υποδοχέων της σεροτονίνης και μέσω αυτής της διαδικασίας ρυθμίζεται η δραστηριότητα της α-σεκρετάσης. Αναστέλλει δυναμικά των σχηματισμό ινιδίων αμυλοειδούς προάγοντας την πρωτεολυτική αποδόμηση του.

Η ανεπάρκεια του οργανισμού σε μελατονίνη θα μπορούσε να είναι η αιτία ή η συνέπεια της νευροεκφύλισης

6.1.6. Συνένζυμο Q10

Τα μιτοχόνδρια που είναι η πηγή ενέργειας του κυττάρου, ταυτόχρονα είναι και σημαντική πηγή δημιουργίας ROS. Το συνένζυμο Q10 είναι υπεύθυνο για τη βελτίωση της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας. Δρά διατηρώντας το δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης, ενισχύοντας τη σύνθεση ATP και εμποδίζοντας τη παραγωγή ROS (Lalkovicova, 2016).

Επιπλέον, είναι βασικός συμπαράγοντας της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων.

Με τη μείωση των ROS επιτυγχάνεται η μείωση του οξειδωτικού στρες με αποτέλεσμα την προστασία των νευρώνων.

Δεσμεύει λοιπόν τις ελεύθερες ρίζες στις μεμβράνες των λιπιδίων και των μιτοχονδρίων οδηγώντας στη μείωση της φλεγμονής και στην εμπόδιση της εξέλιξης της ΝΑ καθώς και άλλων νευροεκφυλιστικών ασθενειών (Lalkovicova, 2016).

6.1.7. Πολυφαινόλες

Οι πολυφαινόλες είναι μια ομάδα χημικών ενώσεων που βρίσκονται στα φυτικά τρόφιμα και χαρακτηρίζονται από την παρουσία ενός ή περισσότερων φαινολικών δακτυλίων. Ταξινομούνται ανάλογα με τον αριθμό των φαινολικών δακτυλίων τους. Οι πιο βασικές ομάδες είναι οι λιγνάνες, τα φαινολικά οξέα, τα στυλβένια, οι αλκοόλες, τα φλαβανοειδή κλπ

Η νευροπροστατευτική τους λειτουργία είναι αποτέλεσμα ρύθμισης διαφορετικών κυτταρικών διεργασιών που είναι υπεύθυνες για τη μείωση της γνωστικής λειτουργίας (Cordero,2018).

Επιπρόσθετα, η νευροπροστατευτική δράση των πολυφαινολών ολοκληρώνεται με τη προστασία των νευρώνων από τραυματισμούς που προκαλούνται από νευροτοξίνες, της δυνατότητας καταστολής της νευροφλεγμονής και την ικανότητα προώθησης της μνήμης και της μάθησης. Επιπλέον ευεργετικές επιδράσεις παρατηρούνται με τη μείωση του οξειδωτικού στρες, αύξηση της προστατευτικής σηματοδότησης καθώς και νευροορμονικές επιδράσεις οδηγώντας στην έκφραση των γονιδίων (Lalconvicova,2016). Επιπλέον, οι πολυφαινόλες λειτουργούν προωθώντας την αναστολή των τοξικών συσσωμάτων Αβ, τη μείωση των ROS που «γεννιούνται» από τα μιτοχόνδρια καθώς και τη νευροφλεγμονή. Οι πολυφαινόλες δρουν και μέσω των σιρτουίνων που ρυθμίζουν πολλές κυτταρικές λειτουργίες όπως ο μεταβολισμός, η ανοσία, η φλεγμονή και η κυτταρική επιβίωση. Οι σιρτουίνες ρυθμίζουν άμεσα και την αυτοφαγία.

6.1.8. Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη είναι μια φυσική φυτοαλεξίνη που εντοπίζεται στη φλούδα του σταφυλιού. Οι φυτοαλεξίνες παράγονται από τα ίδια τα φυτά ως απάντηση σε οποιαδήποτε παθογόνα επίθεση (μύκητες, ιοί) και είναι κυρίως ουσίες με ισχυρή αντιμικροβιακή δράση.

Στον ανθρώπινο οργανισμό η ρεσβερατρόλη είναι ένα ισχυρό αντιοξειδωτικό με αντικαρκινικές, καρδιοπροστατευτικές και νευροπροστατευτικές δράσεις (Lalkonicova, 2016).

Υπάρχουν μοριακές οδοί που παίζουν καθοριστικό ρόλο στη γήρανση και νευροεκφύλιση. Μεταξύ αυτών των οδών, σημαντική είναι η ινσουλινική σηματοδότηση και συγκεκριμένα ο μεταβολισμός γλυκόζης/ενέργειας. Πιο συγκεκριμένα, βασικό ρόλο στη ινσουλινική σηματοδότηση έχουν οι σιρτουίνες (SIRT1-7). Οι σιρτουίνες είναι ένζυμα που εξαρτώνται από το NAD. Ρυθμίζονται κυρίως από την αναλογία NAD/NADH

Μία από τις απαραίτητες σιρτουίνες είναι η SIRT-1 η οποία είναι μια πυρηνική πρωτεΐνη που λειτουργεί ως αποακετυλάση πρωτεϊνών, δηλαδή, αφαιρεί ακετυλομάδες από τις πρωτεΐνες (Sawda, 2018). Είναι μια βασική πρωτεΐνη που επιδρά στον κερκάδιο ρυθμό, στον ενεργειακό μεταβολισμό και στη γήρανση. Σε συνθήκες χαμηλής ενέργειας μπορεί και συνδέεται με την κινάση AMP με σκοπό την ενεργειακή ισορροπία.

Στη ΝΑ, η υπερέκφραση της SIRT1 οδηγεί στη μείωση της νόσου μέσω δυο οδών. Στη πρώτη οδό, η SIRT1 ενεργοποιώντας την α-σεκρετάση διασπά την APP οδηγώντας σε μείωση παραγωγής β-αμυλοειδούς. Στη δεύτερη οδό η SIRT1 αποακετυλιώνει την tau μέσω της ουβικιτίνης οδηγώντας την έτσι στο πρωτεάσωμα όπου και διασπάται (Sawda, 2018).

Η ρεσβερατρόλη είναι το πιο ισχυρό μόριο που ενεργοποιεί τη SIRT1. Είναι μια πολυφαινόλη που βρίσκεται στο κόκκινο κρασί και στα κόκκινα σταφύλια.

Επιπρόσθετα, μέσω της ενεργοποίησης της SIRT1, η ρεσβερατρόλη προστατεύει τους νευρώνες από τα ROS, τις ελεύθερες ρίζες υπεροξειδίου του υδρογόνου καθώς και από άλλες τοξίνες που σχετίζονται με την νευροεκφύλιση.

Η ρεσβερατρόλη έχει αντιφλεγμονώδεις δράσεις και αυτό λαμβάνει χώρα από την αναστολή της σηματοδότησης NF-kB στα νευρογλοιακά κύτταρα (μικρογλοία, αστροκύτταρα) προστατεύοντας τελικά από την νευροφλεγμονή που προκαλείται από το β-αμυλοειδές (Sawda, 2018).

Επίσης, οι αντιοξειδωτικές της ικανότητες προκύπτουν από την αναστολή των ενζύμων που συμμετέχουν στη παραγωγή των ROS οδηγώντας και στη μείωση παραγωγής της β-αμυλοειδούς.

Η ρεσβερατρόλη μπορεί να αναστείλει τον σχηματισμό ινιδίων Αβ42 και να μειώσει την κυτταροτοξικότητα που προκαλείται, προστατεύοντας έτσι τα κύτταρα από τη βλάβη της συσσώρευσης της β-αμυλοειδούς (Sawda, 2018).

Θεραπευτικό σχήμα με ρεσβερατρόλη 200mg/d βοήθησε στην απόδοση, διατήρηση και αύξηση της μνήμης καθώς και στην ομαλή λειτουργία του ιππόκαμπου. Επιπλέον, θεραπευτική προσέγγιση για μείωση της IL-6 με 25mg/d ρεσβερατρόλης έδειξε υψηλά θεραπευτικά αποτελέσματα.

Η χρήση ρεσβερατρόλης αυξάνει σημαντικά τη δραστηριότητα του αντιοξειδωτικού συστήματος και συγκεκριμένα της γλουταθειόνης (GSH) και της υπεροξειδικής δισμουτάσης (SOD) στον προμετωπιαίο φλοιό και στον ιππόκαμπο (J,T Yang,2021).

Τέλος, η ρεσβερατρόλη, βοηθάει στην ενδοκυτταρική κάθαρση του Αβ ενεργοποιώντας την αυτοφαγία και την πρωτεόλυση μέσω της διαμόρφωσης του δικτύου σηματοδότησης AMPK/sirtuin 1/PPAR-γ coactivator1-a μειώνοντας τελικά και τη φλεγμονώδη κατάσταση (Fiala,2017).

6.1.9. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είναι μια στεροειδής ορμόνη που επιδρά στην έκφραση 900 γονιδίων. Είναι απαραίτητη για την διατήρηση της καλής υγείας στη τρίτη ηλικία καθώς και για την προστασία του εγκεφάλου από την νευροεκφύλιση. Υποδοχείς βιταμίνης D βρίσκονται σε πληθώρα σε αρκετές περιοχές του εγκεφάλου που ευθύνονται για την μνήμη και τις γνωστικές λειτουργίες. Είναι ξεκάθαρη η προστασία της από την γνωστική δυσλειτουργία (Πεννιά, 2022).

Η προστασία της εστιάζεται στη ρύθμιση της νευρικής διέγερσης, στη νευροπροστασία, στη δημιουργία δενδριτικών δυναμικών ενεργείας, στη νευροδιαβίβαση και στη συναπτική πλαστικότητα.

Επιπρόσθετα, η παρουσία της οργανικά, αναστέλλει τον παράγοντα TNF-α (Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων άλφα) που είναι μια κυτοκίνη υπεύθυνη για τη φλεγμονή , καθώς και της IL-6 που η παρουσία της σχετίζεται με τη φλεγμονή και κατά συνέπεια με το οξειδωτικό στρες. Η λήψη της στα πρώτα στάδια της ΝΑ φαίνεται να έχει σημαντικά αποτελέσματα στη βελτίωση της μνήμης και της νευρογένεσης. Είναι εμφανής η ευεργετική της δράση στη διατήρηση της καλής υγείας των νευρώνων και ολόκληρου του οργανισμού (Πεννιά, 2022).

6.1.10. Κουρκουμίνη

Η κουρκουμίνη, δικαίως, λόγω της αντιφλεγμονώδους και αντιοξειδωτικής της δράσης, της αποδίδεται η νευροπροστατευτική της λειτουργία. Προστατεύει τους νευρώνες εμποδίζοντας τη συσσώρευση αμυλοειδών πλακών.

Επιπλέον, λειτουργεί ευεργετικά στην ΝΑ αφού μειώνει την υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης Ταυ και την σχέση Αβ42/Αβ40 (δείκτης που εκτιμά την αμυλοειδική παθολογία στη ΝΑ) εμποδίζοντας έτσι τις προκαλούμενες βλάβες.

Η κουρκουμίνη λόγω της λιπόφιλης ιδιοτητάς της, έχει την ικανότητα να διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, να δεσμεύεται στα συσσωματώματα β-αμυλοειδούς μειώνοντας τις φλεγμονές που σχετίζονται με τη ΝΑ (Πεννιά, 2022).

Η κουρκουμίνη χαρακτηρίζεται ως αντιοξειδωτικό, λειτουργεί ως βιοχημικό αντιοξειδωτικό και ενισχύει την κυτταρική αντιοξειδωτική άμυνα. Είναι ένα αντιοξειδωτικό δέκα φορές πιο ισχυρό από τη βιταμίνη Ε. Είναι ένα ισχυρότατο αντιοξειδωτικό που μειώνει τις κυτταρικές βλάβες που έχουν σχέση με το γήρας και προκαλούνται από τα ROS. Στη χημική δομή της κουρκουμίνης υπάρχουν οι φαινολικές ομάδες όπου και προσδίδουν στη κουρκουμίνη την ισχυρή αντιοξειδωτική της δράση (Zia, 2020).

Επιπρόσθετα, η κουρκουμίνη είναι μια φυτοχημική ουσία που προάγει την ενεργοποίηση και σταθεροποίηση του NrF2(μεταγραφικός παράγοντας) με αποτέλεσμα την ενίσχυση της έκφρασης της HO-1(ένζυμο αιμοοξυγενάση-1). Με την ενεργοποίηση του NrF2 ενεργοποιούνται στη συνέχεια αντιοξειδωτικά ένζυμα.

Επιπλέον, η κουρκουμίνη αποτρέπει την υπεροξείδωση των λιπιδίων και αυξάνει τα αντιοξειδωτικά μέσα όπως τη γλουταθειόνη, την υπεροξειδική δισμουτάση κλπ.

Η από του στόματος χορήγηση συμπληρώματος κουρκουμίνης, ενίσχυσε τη γνωστική λειτουργία σε μεσήλικες και άτομα της τρίτης ηλικίας. Βοηθά στη μείωση των νευροεκφυλιστικών διεργασιών που έχουν άμεση σχέση με τη φλεγμονή καθώς και με την αύξηση του γονιδίου C1SD2 που συμμετέχει στην προστασία των κυττάρων μειώνοντας το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Η ευεργετική δράση της κουρκουμίνης μείωσε τη μιτοχονδριακή βλάβη στα νευρικά κύτταρα με την αύξηση της έκφρασης του C1SD2 (Zia, 2020).

6.1.11. Σουλφοραφάνη

Η σουλφοραφάνη είναι ένας βιοδραστικός παράγοντας αρκετά ισχυρός που βρίσκεται στα σταυρανθή λαχανικά, όπως μπρόκολο, νεροκάρδαμο, λάχανο, λάχανο Βρυξελλών και κουνουπίδι. Στα σταυρανθή λαχανικά η σουλφοραφάνη συναντάται ως πρόδρομη ουσία της γλυκοραφανίνης (Kim, 2021). Όταν τα παραπάνω λαχανικά κοπούν, μασηθούν ή θρυμματιστούν το ένζυμο μυροσινάση μετατρέπει τη γλυκοραφανίνη σε σουλφοραφάνη.

Η σουλφοραφάνη έχει νευροπροστατευτικές επιδράσεις στο νευρικό σύστημα. Προστατεύει τους νευρώνες και τη μικρογλοία από το οξειδωτικό στρες μέσω της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2 ο οποίος επάγει την έκφραση ενζύμων αποτοξίνωσης και αντιοξειδωτικής άμυνας. Έτσι, η ενεργοποίηση του Nrf2 και η έκφραση των αντιοξειδωτικών ενζύμων ασκούν νευροπροστατευτική δράση σε νευροεκφυλιστικές νόσους όπως η ΝΑ.

Επιπρόσθετα, η σουλφοραφάνη αντιστρέφει τις γνωστικές και συμπεριφορικές ανωμαλίες της ΝΑ. Επιπλέον, αναστέλλει την παραγωγή β-αμυλοειδούς και μειώνει την έκφραση της β-σεκρετάσης (BACE1) και της πρεσινελίνης PSEN1 ενζύμων που εμπλέκονται στη διαδοχική πρωτεολυτική διάσπαση της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) προς σχηματισμό αμυλοειδικών πλακών.

Επιπλέον, η σουλφοραφάνη έδειξε πολύ καλά αποτελέσματα στη μείωση της υπερφωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης tau που προκαλείται από το β-αμυλοειδές. Η σουλφοραφάνη έχει άμεσα δράση στη μείωση της νευροφλεγμονής και συγκεκριμένα στην ιντερλευκίνη (IL-1B) και στον παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF-α). Έτσι, με τη μείωση της νευροφλεγμονής και την αναστολή του NLRP3 (ενός μηχανισμού άμυνας του ανοσοποιητικού που εμπλέκεται στη φλεγμονή), η σουλφοαραφανη προάγει την συναπτική και γνωστική λειτουργικότητα (Kim,2021).

Επιπλέον, η σουλφοραφάνη μειώνει τα επίπεδα του οξειδωτικού στρες που σχετίζονται με τη ΝΑ αυξάνοντας την αντιοξειδωτική άμυνα μέσω της ενεργοποίησης του μεταγραφικού παράγοντα Nrf2. Έτσι, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα γλουταθειόνης, υπεροξειδικής δισμουτάσης και μειωμένα επίπεδα ROS και μαλονδιαλδεύδης (MDA) μιας ένωσης που σχετίζεται με τον ανοσοποιητικό και τη φλεγμονώδη απόκριση.

Επιπρόσθετα, η σουλφοραφάνη επιδρά θετικά στην αύξησή του νευροτροφικού παράγοντα BDNF μιας νευροτροφίνης που είναι υπεύθυνη για την επιβίωση των νευρώνων καθώς και για την ανάπτυξη νέων νευρώνων και συνάψεων. Φαίνεται πως ο μηχανισμός δράσης της σουλφοραφάνης λειτουργεί επιγενετικά με την αύξηση του BDNF, βελτιώνοντας, τις γνωστικές και νευρωνικές λειτουργίες, καθώς και τις νευροεκφυλιστικές διαταραχές όπως η ΝΑ (Kim, 2021).

6.2. Βιταμίνες συμπλέγματος Β

Το σύμπλεγμα βιταμινών Β συμμετέχει σε πολλές εγκεφαλικές λειτουργίες εκ των οποίων η παραγωγή ενέργειας, η σύνθεση δομικών στοιχείων του σώματος (DNA, RNA) και η επισκευή και ανανέωση των ιστών του σώματος. Επιπρόσθετα, συμμετέχουν στη μεθυλίωση, στη σύνθεση νευροδιαβιβαστών και στη κυτταρική σηματοδότηση. Η αντιφλεγμονώδης ιδιότητα των βιταμινών Β, λειτουργεί προστατευτικά έναντι των νευροεκφυλιστικών διαταραχών (Antoniadou, 2021).

Είναι σαφές πως η επαρκής τροφοδότηση του οργανισμού με τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά βοηθάει στη διατήρηση της συναπτικής λειτουργίας, την αποτροπή της νευροεκφύλισης και της απώλειας των νευρώνων (de Wilde, 2017).

6.2.1. Βιταμίνη Β1 (θειαμίνη).

Η βιταμίνη Β1 γνωστή και ως θειαμίνη, έχει άμεση σχέση με την εύρυθμη λειτουργία του νευρικού συστήματος ενισχύοντας τη μνήμη, την μάθηση και την κίνηση. Οι ασθενείς με ΝΑ έχουν πολλές φορές μειωμένα επίπεδα θειαμίνης στο αίμα. Η θειαμίνη είναι απαραίτητη για τους νευροδιαβιβαστές και ταυτόχρονα συμβάλει στη προστασία των νευρώνων από τους τραυματισμούς. Η έλλειψη της βιταμίνης οδηγεί σε έκπτωση μνήμης και τα αυξημένα επίπεδά της παρουσιάζουν ευεργετικά αποτελέσματα στην ασθένεια (Antoniadou, 2021).

6.2.2. Βιταμίνη B2 (ριβοφλαβίνη).

Η ριβοφλαβίνη συνδέεται με την σωστή λειτουργία του νευρικού συστήματος δρώντας προληπτικά στην εμφάνιση νευρολογικών διαταραχών και ενισχύοντας το νευρικό σύστημα. (Antoniadou, 2021).

6.2.3. Βιταμίνη B3 (νιασίνη).

Η νιασίνη περιλαμβάνει δύο συστατικά , το νικοτινικό οξύ και το νικοτιναμίδιο. Η νιασίνη συμμετέχει σε διάφορα μεταβολικά μονοπάτια. Έχει συνδεθεί με την εξέλιξη της μνήμης, τη διαφύλαξη των νευρικών κυττάρων καθώς και την εμπόδιση εναποθέσεως των tau πρωτεϊνών. Το δεύτερο συστατικό, το νικοτιναμίδιο δρα αποτελεσματικά στην αναστολή της εξέλιξης της NA και εμποδίζει την υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau (Antoniadou, 2021).

6.2.4. Βιταμίνη B5 (παντοθενικό οξύ).

Η βιταμίνη B5 παίζει απαραίτητο ρόλο στη σύνθεση πολλών στεροειδών ορμονών και νευροδιαβιβαστών. Είναι αναγκαία για τη σύνθεση και τον μεταβολισμό του συνενζύμου A (CoA). Έχει αποδειχτεί πως βελτιώνει την εγκεφαλική λειτουργία και την γνωστική εξασθένηση. Μέσω της σύνθεσης του συνενζύμου CoA προάγεται η σύνθεση ακετυλοχολίνης η οποία ενισχύει τη μάθηση και τη μνήμη.

Παρ όλα αυτά, η υπέρμετρη λήψη της βιταμίνης B5 μπορεί να προκαλέσει αυξημένα επίπεδα β-αμυλοειδούς σε άτομα με γνωστική έκπτωση (Antoniadou, 2021).

6.2.5. Βιταμίνη B6 (πυριδοξίνη).

Η βιταμίνη B6 είναι απαραίτητη για την ενεργοποίηση πάνω από 140 ενζύμων μέσω της πυριδοξάλης μιας φυσικής μορφής της βιταμίνης B6 που βρίσκεται στα τρόφιμα όπως το κρέας. Οι άλλες φυσικές της μορφές είναι η πυριδοξαμίνη και η πυριδοξίνη. Η πυριδοξίνη αποτελεί συμπράγοντα στο κύκλο του φολικού οξέος και η ανεπάρκειά της ακόμα και σε ήπια μορφή μειώνει την παραγωγή γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) και

σεροτονίνης. Η πυριδοξάλη, συμμετέχει στη ρύθμιση της σύνθεσης ομοκυστείνης. Η έλλειψή της οδηγεί σε υπερομοκυστειναιμία, λόγω αύξησης συγκέντρωσης της ομοκυστείνης και μετατροπής της σε μεθειονίνη, δημιουργώντας πρόβλημα στο κύκλο της μεθυλίωσης μιας διαδικασίας απαραίτητης για τη σωστή λειτουργία των κυττάρων. Τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστείνης είναι ένας παράγοντας κινδύνου για υποφλοιώδη αγγειακή άνοια και ΝΑ (Antoniadou, 2021).

6.2.6. Βιταμίνη B9 (φυλλικό οξύ ή φολικό οξύ).

Το φυλλικό οξύ είναι γνωστό ως 5-μεθυλοτετραυδροφυλλόλη (5-MTHF) και αποτελεί σημαντικό παράγοντα για τη σύνθεση DNA και νευροδιαβιβαστών. Συμμετέχει στον μεταβολισμό της ομοκυστείνης καθώς και σε διάφορες διαδικασίες του DNA –RNA. Μειωμένα επίπεδα φυλλικού οξέος οδηγούν σε μειωμένη απορρόφηση της βιταμίνης B12 με συνεπακόλουθο, την ενεργοποίηση φλεγμονωδών διεργασιών εξηγώντας έτσι τη σχέση που έχουν αυτές οι δυο βιταμίνες με τη ΝΑ. Γίνεται κατανοητό πως το συμπληρώματα φυλλικού οξέος βελτιώνει τη γνωστική ικανότητα και μειώνει τη νευροφλεγμονή (Antoniadou, 2021).

Τέλος, η λήψη φολικού οξέος προκαλεί μείωση της ομοκυστείνης στο αίμα ενισχύοντας τις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών όπως την ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, την ενεργή μνήμη και την ευχέρεια λόγου (Antoniadou, 2021).

6.2.7. Βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη)

Η βιταμίνη B12 μέσω της σύνθεσης της μυελίνης καθώς και της ωρίμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο μυελό των οστών παίζει καθοριστικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία του νευρικού συστήματος. Η έλλειψη της σχετίζεται με πτώση της γνωστικής λειτουργίας και σημάδια εμφάνισης της ΝΑ. Η μεθυλίωση της ομοκυστείνης, μιας σημαντικής ενδοκυτταρικής διαδικασίας επιτυγχάνεται με την ύπαρξη B12 , φυλλικού οξέος και βιταμίνης B6. Η ανεπάρκειά της B12 προκαλεί συσσώρευση β-αμυλοειδους λόγω της αυξημένης έκφρασης του γονιδίου psen1 και του ενζύμου β-σεκρετάσης . Επιπρόσθετα, η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 δεν επιτρέπει την σωστή απόκριση του οργανισμού σε θεραπεία με αναστολείς ακετυλοχολινεστεράσης σε άτομα με ΝΑ.

Επιπλέον, η λήψη της βελτιώνει τη βαθμολογία της δοκιμασίας MMSE (Mini Mental State Examination) (Antoniadou, 2021) σε πάσχοντες από τη ΝΑ ασθενείς.

7. Διατροφικές παρεμβάσεις

7.1. Κετογονική διατροφή

Η κετογονική δίαιτα, είναι μια δίαιτα που βασίζεται σε χαμηλούς υδατάνθρακες (>50γρ/ημέρα) και αυξημένη πρόσληψη πρωτεΐνης και λίπους (Kim, 2020). Η κετογονική δίαιτα οδηγεί στη παραγωγή κετονικών σωμάτων δίνοντας στον εγκέφαλο μια διαφορετική πηγή ενέργειας που βοηθάει στον μιτοχονδριακό μεταβολισμό.

Τα αστροκύτταρα, κύτταρα που ανήκουν στη κατηγορία των νευρογλοιακών κυττάρων, παρουσιάζουν την ίδια ανάγκη για λιπαρά οξέα ως μεταβολικό καύσιμο όπως και με τη γλυκόζη.

Μέσω της κετογονικής δίαιτας παρατηρήθηκε αύξηση της μιτοχονδριακής δραστηριότητας γλουταθειόνης και της γλουταθειόνης υπεροξειδάσης γεγονός που οδηγεί στη μείωση του οξειδωτικού στρες.

Μια από τις σημαντικές δράσεις της κετογονικής δίαιτας είναι η βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και η μείωση του οξειδωτικού στρες με αποτέλεσμα την εμπόδιση ή και βελτίωση οποιασδήποτε νευροεκφυλιστικής ασθένειας. (Veyrat-Durebex, 2018).

Το Β-υδροξυβουτυρικό (κετονικό σώμα) μειώνει την παραγωγή ROS επιδρώντας ευεργετικά στην μιτοχονδριακή αναπνοή με τη διέγερση του αντιοξειδωτικού συστήματος. Ενεργοποιώντας τον πυρηνικό παράγοντα ρυθμίζει την αναλογία οξειδωμένων και αναγμένων μορφών του νικοτιναμίδικού αδενικού δινουκλεοτιδίου (NAD/NADH) μεγιστοποιώντας την αποτελεσματικότητα της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων (Pinto, 2018).

Η χρόνια φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι από τους βασικούς παράγοντες ανάπτυξης της ΝΑ οδηγώντας σε νευρωνικό θάνατο περιοχές του εγκεφάλου που έχουν σχέση με τη μνήμη και τη γνωστική λειτουργία. Η κύρια πηγή καυσίμου για τον εγκέφαλο είναι η γλυκόζη που περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, συνδέεται με τους μεταφορείς

γλυκόζης (GLUT) και τροφοδοτεί τους νευρώνες. Στη ΝΑ υπάρχει μειωμένη έκφραση των μεταφορέων με αποτέλεσμα ο εγκέφαλος να έχει έλλειψη ενέργειας. Τα κετονικά σώματα (KBs) αναλαμβάνουν ρόλο και γίνονται η εναλλακτική πηγή ενέργειας αντί της γλυκόζης αφού, έχουν την ικανότητα να διασχίζουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό ελλείψει των μεταφορέων γλυκόζης και να τροφοδοτούν τον εγκέφαλο με ενέργεια (Pinto, 2018).

Ενδοκυτταρικά, η κετογονική δίαιτα διεγείρει το αντιοξειδωτικό σύστημα μέσω της ενεργοποίησης του παράγοντα 2 που επιδρά στον πυρηνικό παράγοντα Nrf2 που με τη σειρά του ενεργοποιεί τα γονίδια αποτοξίνωσης προάγοντας τη δημιουργία αντιοξειδωτικών μηχανισμών.

Επιπρόσθετα, η κετογονική δίαιτα μειώνει την παραγωγή τη πρωτεΐνης πρόδρομου αμυλοειδούς (APP) με άμεσο αποτέλεσμα τη μείωση του πεπτιδίου β-αμυλοειδούς και τη μείωση της φλεγμονής.

Οι HDACs παίζουν βασικό ρόλο στη παθογένεση της ΝΑ αφού μεταβάλλει τη δομή της χρωματίνης. Οι HDACs χωρίζονται σε κατηγορίες (1,2,3,4κλπ). Η βΗΒ ο ενδογενής συνδέτης της HCA2, ενός υποδοχέα συζευγμένο με G πρωτεΐνη αναστέλλει τη HDCA2 βελτιώνοντας τη λειτουργία της μνήμης και της συναπτικής πλαστικότητας (Pinto, 2018).

Τέλος, μια άλλη σημαντική λειτουργία που επιτυγχάνεται μέσω της κετογονικής δίαιτας είναι η αύξηση του ATP (Τριφωσφορικής Αδενοσίνης) και ενζύμων που έχουν σχέση με τη μιτοχονδριακή βιογένεση. Τα πιο γνωστά κετονικά σώματα το β-υδροξυβουτυρικό, η ακετόνη και το ακετοξικό εμποδίζουν την μιτοχονδριακή διαπερατότητα και προκαλούν εξασθένιση των ROS. Αυτή η διαδικασία προσδίδει στα κετονικά σώματα τη νευροπροστατευτική τους ιδιότητα (Li, 2021).

7.2. Μεσογειακή διατροφή

7.2.1. Ορισμός Μεσογειακής διατροφής

Ο όρος Μεσογειακή διατροφή αναφέρεται στο διατροφικό πρότυπο που ακολουθείται από τους λαούς της Μεσογείου που έχουν ως κύρια πηγή λίπους το ελαιόλαδο.

Κύρια χαρακτηριστικά της Μεσογειακής διατροφής είναι η υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων, φρούτων, ξηρών καρπών και ελαιόλαδου, καθώς και η χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων, χαμηλή κατανάλωση κρέατος και πουλερικών, χαμηλή έως μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών και τακτική έως μέτρια κατανάλωση κρασιού.

Το διατροφικό μοντέλο στη Κρήτη έχει καταδείξει μια διατροφή πλούσια σε Ω3 και Ω6 λιπαρά οξέα, γλουταθειόνη, σελήνιο, ρεσβατρατρόλη από το κρασί, βιταμίνες E και C (Λιβέρη,2017).

7.2.2. Συστατικά Μεσογειακής Διατροφής

Δημητριακά

Τα δημητριακά είναι τρόφιμα πλούσια σε άμυλο και αποτελούν την κύρια διατροφική πηγή υδατανθράκων κυρίως με τη μορφή αμύλου. Στην διατροφική αυτή ομάδα, ανήκουν το ρύζι, οι πατάτες, τα ζυμαρικά, το ψωμί και τα δημητριακά ολικής άλεσης. Για τη μείωση του γλυκαιμικού δείκτη καλό είναι να προτιμώνται τα ολικής άλεσης δημητριακά. Καλό είναι να αποφεύγεται η κατανάλωση μπισκότων και αρτοποιημάτων. Η κατανάλωση δημητριακών ολικής άλεσης σχετίζεται με μειωμένα ποσοστά εμφάνισης καρδιαγγειακών προβλημάτων, διαβήτη τύπου 2, καρκίνο παχέος εντέρου καθώς και με τον καρκίνο παγκρέατος και πεπτικής οδού (Λιβέρη,2017).

Φρούτα και λαχανικά

Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι πλούσια σε βιταμίνες B9, K, C και A θρεπτικά συστατικά απαραίτητα για την υγεία του οργανισμού. Η κατανάλωση τους σε συχνή βάση ,συμβάλλει στη μείωση των καρδιαγγειακών παθήσεων ειδικά αυτών που είναι πλούσια σε βιταμίνη C. Η κατανάλωση ντομάτας που είναι πλούσια σε λυκοπένιο λειτουργεί ως αντιοξειδωτικός μηχανισμός για τον οργανισμό (Λιβέρη, 2017).

Ελαιόλαδο

Το ελαιόλαδο είναι πλούσιο σε αντιοξειδωτικά συστατικά και σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Έχει πολλά οφέλη για την υγεία του οργανισμού κυρίως για την καρδιά και τον εγκέφαλο (Λιβέρη,2017).

Γαλακτοκομικά

Τα γαλακτοκομικά είναι μια πολύ σημαντική διατροφική ομάδα πλούσια σε ασβέστιο, φώσφορο, κάλιο και πρωτεΐνες. Τα γαλακτοκομικά συμβάλλουν στην πρόσληψη ασβεστίου, ψευδαργύρου βοηθώντας τον άνθρωπο στη διατήρηση της καλής οστικής πυκνότητας(Λιβέρη,2017).

Ψάρια

Είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα, σε βιταμίνη D και έχουν αντιφλεγμονώδη δράση. Επιπλέον, είναι πλούσια και σε άλλα θρεπτικά συστατικά όπως κάλιο, φώσφορο, ιώδιο, ψευδάργυρο κλπ. Τα λιπαρά ψάρια είναι πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα ενώ τα άσπρα σαρκώδη ψάρια έχουν λιγότερο λίπος. Η κατανάλωση ψαριών σε συχνή βάση μειώνει τον κίνδυνο της αρτηριακής πίεσης, εγκεφαλικού και καρδιακής προσβολής. Έχουν δείξει ότι βοηθούν στην υγεία του εγκεφάλου και σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η ΝΑ (Λιβέρη,2017).

Όσπρια

Τα όσπρια είναι πλούσια σε φυτικές ίνες, φυλλικό οξύ, βιταμίνες B, σίδηρο, χαλκό, φώσφορο και ψευδάργυρο. Τα όσπρια αποτελούνται από λίγα λιπαρά και δεν έχουν χοληστερόλη. Η συχνή κατανάλωση οσπρίων έχει θετική επίδραση στη μείωση της LDL χοληστερόλης καθώς και στην αρτηριακή πίεση (Λιβέρη,2017).

Ξηροί καρποί

Οι ξηροί καρποί περιέχουν σίδηρο, ψευδάργυρο, βιταμίνη E, φυτικές ίνες, μαγνήσιο, φώσφορο τοκοφερόλες φαινολικές ενώσεις και φυτοστερόλες. Η κατανάλωση ξηρών καρπών μειώνει την εμφάνιση στεφανιαίας νόσου και διαβήτη τύπου 2 στις γυναίκες. Ευεργετική επίδραση ασκούν στη φλεγμονή, καρκίνο και υπέρταση. Η τακτική βρώση ξηρών καρπών βοηθάει στην απώλεια βάρους (Λιβέρη,2017).

Κρασί

Το κόκκινο κρασί είναι συνοδευτικό πολλών γευμάτων και βασικό συστατικό της Μεσογειακής διατροφής. Περιέχει τανίνες και είναι σε υψηλό βαθμό αντιοξειδωτικό. Λόγω της υψηλής ζύμωσης και παραγωγής περιέχει αντιοξειδωτικά, βιταμίνες και πολυφαινόλες με κύρια τη ρεσβερατρόλη. Η ρεσβερατρόλη έχει καρδιοπροστατευτική και νευροπροστατευτική δράση και συμβάλλει στη μείωση της παχυσαρκίας και του διαβήτη τύπου 2 (Λιβέρη,2017).

Κρέας

Το κρέας αποτελεί σημαντική πηγή πρωτεΐνης και λίπους. Η κατανάλωση όμως κόκκινου έχει συνδεθεί με κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη, καρδιαγγειακής νόσου και καρκίνου. Εξαιτίας του ότι περιέχει αρκετά κορεσμένα λίπη αυξάνει τον κίνδυνο εμφράγματος. Επιπλέον, έχει συνδεθεί με ανάπτυξη υπερχοληστεριναιμίας και αρτηριακής πίεσης εξαιτίας του ότι είναι πλούσιο σε χοληστερόλη και κορεσμένα λιπαρά οξέα. Τα αυγά εντάσσονται σε αυτή την κατηγορία και είναι πλούσια σε πρωτεΐνες και βιταμίνες (Λιβέρη,2017).

8. Μεσογειακή διατροφή και οξειδωτικό στρες

Η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) διακρίνεται από την υψηλή κατανάλωση δημητριακών, φρούτων, λαχανικών, ελαιόλαδου γαλακτοκομικών και χαμηλή κατανάλωση κρέατος. Οι ευεργετικές επιδράσεις της ΜΔ στις χρόνιες παθήσεις οφείλεται στην πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) και πολυφαινολών από το ελαιόλαδο , αντιοξειδωτικών από τα φρούτα, το κρασί, τα λαχανικά και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων από τα ψάρια.

Η κακή διατροφή αλληλεπιδρά με τον εγκέφαλο και τον επηρεάζει αρνητικά προκαλώντας πολλές φορές μειωμένη ροή αίματος και τον σχηματισμό αθηροσκλήρωσης. Επιπρόσθετα, οι επιβλαβείς διατροφικές συνήθειες προκαλούν αύξηση των ROS με αποτέλεσμα τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία. Η μεσογειακή διατροφή αποτελείται από θρεπτικά συστατικά που μειώνουν τις τιμές οξειδωτικού στρες ενδοκυτταρικά,

επηρεάζοντας θετικά τη γνωστική λειτουργία. Η αυξημένη συμμόρφωση προς τη μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με βραδύτερη γνωστική έκπτωση και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Αλτσχαιμερ (Petersson, 2016).

Στη μεσογειακή διατροφή, τα λαχανικά, τα όσπρια και τα φρούτα περιέχουν αντιοξειδωτικά που καταστέλλουν το οξειδωτικό στρες. Όπως έχει προαναφερθεί το οξειδωτικό στρες είναι ένας από τους βασικότερους παράγοντες γήρανσης και εμφάνισης νευροεκφυλιστικών διαταραχών όπως η ΝΑ. Εκεί, η ΜΔ βοηθάει στο να υπάρξει βραδύτερη γνωστική εξασθένηση και ενίσχυση της γνωστικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, η ΜΔ επιδρά θετικά στη μείωση της MCI (Ήπια Γνωστική Εξασθένηση) και αποτρέπει τη μετάβαση του ατόμου από το στάδιο της MCI στη ΝΑ (Πεννιά,2022).

Η διατροφική πρόσληψη λιπαρών οξέων μονοακόρεστων και πολυακόρεστων, επιδρά στη βελτίωση της γνωστικής απόδοσης και στη ελάττωση του κινδύνου γνωστικής εξασθένησης που έχει σχέση με τη τρίτη ηλικία.

Η κατανάλωση μικροθρεπτικών συστατικών που λαμβάνει κάποιος από την ΜΔ όπως, βιταμίνη C, E, B-12, καροτένια, φλαβονοειδή και φυλλικό οξύ έχουν άμεση επίδραση στην αποτροπή εμφάνισης της ΝΑ. Είναι ξεκάθαρο επιστημονικά πως, η πιστή τήρηση ενός μεσογειακού διατροφικού πλάνου μειώνει το οξειδωτικό στρες καθώς και τη φλεγμονή τα οποία έχουν άμεση σχέση με την εμφάνιση της νόσου (Petersson, 2016).

Η αυξημένη προσήλωση στη ΜΔ σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας, ισχυρότερη μνήμη, καλύτερη γνωστική λειτουργία, και σημαντική βελτίωση στη γλώσσα καθώς και στην οπτικοχωρική αντίληψη δηλαδή στην αντίληψη και επεξεργασία του χώρου και των οπτικών πληροφοριών. Η κατανάλωση ψαριών φαίνεται να σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο άνοιας εξαιτίας των ω-3 λιπαρών οξέων που αποτελούν τροφή του εγκεφάλου. Η καλύτερη συμμόρφωση στο Μεσογειακό διατροφικό μοντέλο, βελτιώνει την εκτελεστική λειτουργία, την μακροπρόθεσμη μνήμη εργασίας και των οπτικών κατασκευών (Gardener, 2020).

Επιπρόσθετα, η ΜΔ έχει δείξει ότι μειώνει την υπεροξείδωση των λιπιδίων(διαδικασία που έχει άμεση σχέση με το οξειδωτικό στρες) καθώς και της οξειδωτικής βλάβης του DNA (Aleksandrova, 2021). Οι βλάβες που υφίστανται το μιτοχονδριακό DNA(το μιτοχόνδριο έχει δικό του DNA) επηρεάζει αρνητικά τον οργανισμό ως προς την γήρανση. Το ελαιόλαδο επιδρά προστατευτικά και επιβραδυντικά σε αυτή τη διαδικασία μέσω των αντιοξειδωτικών που περιέχει όπως η υδροξυτυροσώλη, ολεουροπεΐνη, τυροσώλη, καφεϊκό οξύ και βερβασκοσίδη. Συγκεκριμένα, η υδροξυτυροσώλη ρυθμίζει τη

μιτοχονδριακή δυσλειτουργία αναστέλλοντας τις προ φλεγμονώδεις κυτοκίνες και προωθώντας ταυτόχρονα το αντιοξειδωτικό σύστημα δηλαδή τα αντιοξειδωτικά ένζυμα.

Η ρεσβερατρόλη, συστατικό που βρίσκεται στο κόκκινο κρασί προάγει την αυτοφαγία. Η αυτοφαγία είναι μία κυτταρική διαδικασία που περιλαμβάνει την αποικοδόμηση και την ανακύκλωση των κυτταρικών αποβλήτων στο λυσόσωμα. Η ρεσβερατρόλη προκαλεί την ενεργοποίηση της διαδικασίας της αυτοφαγίας παρεμβαίνοντας στις οδούς μεταγωγής σήματος εντός του κυττάρου όπως πχ μέσω της ενεργοποίησης της δράσης της δεακετυλάσης SIRT1. Τέτοιā επίδραση έχουν και οι πολυφαινόλες του ελαιόλαδου όπως η ολεουροπείνη και η ολεοκανθάλη.

Επιπλέον, η κατανάλωση καρυδιών τα οποία είναι πλούσια σε α-λινολενικό οξύ, μείωσε την έκφραση m-RNA σε μονοκύτταρα για τους φλεγμονώδεις δείκτες TNF-α και IL-6 λειτουργώντας νευροπροστατευτικά και μειώνοντας τον κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης όπως στη ΝΑ (Schiwnngshackl,2019).

8.1. Μεσογειακά τρόφιμα και επίδραση στη νόσο Αλτσχαιμερ και στο οξειδωτικό στρες.

8.1.1. Ο ρόλος του ελαιόλαδου

Το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο αποτελείται από φαινολικές ενώσεις που δρουν ενάντια στους μηχανισμούς της νόσου Αλτσχαιμερ. Οι ενώσεις αυτές εμποδίζουν τη συσσωμάτωση πλακών του Αβ καθώς και την υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau. Με αυτό τον τρόπο, απομακρύνοντας πιθανότατα τις πλάκες Αβ από τον εγκέφαλο, μειώνουν τις διαταραχές στη νευρωνική επικοινωνία καθώς και το οξειδωτικό στρες. Η ελάττωση της υπερφωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης tau, επιτυγχάνεται με την παρεμπόδιση του σχηματισμού NFTs. Επιπρόσθετα, ο ρόλος του έξτρα παρθένου ελαιόλαδου συνεχίζεται και στη διατήρηση του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (BBB) ενισχύοντας την επιλεκτική διαπερατότητα του και εμποδίζοντας την διέλευση νευροτοξικών ουσιών (Alkhalifa,2024).

Επιπλέον, οι φαινολικές ενώσεις του έξτρα παρθένου ελαιόλαδου έχουν αντιφλεγμονώδη δράση στον οργανισμό, μειώνοντας τη νευροφλεγμονή μέσω της

ρύθμισης των προφλεγμονοδών κυτοκινών. Τα αντιοξειδωτικά που εμπεριέχονται στο έξτρα παρθένο ελαιόλαδο έχουν άμεσα οφέλη στη ΝΑ αφού μειώνουν το οξειδωτικό στρες που είναι μια επικρατούσα συνθήκη σε έναν εγκέφαλο που νοσεί από τη ΝΑ. Παίζει σημαντικό ρόλο στην ενίσχυση της αυτοφαγίας με αποτέλεσμα την απομάκρυνση τοξικών πρωτεϊνών όπως η Αβ και η tau μειώνοντας τις νευροεκφυλιστικές διαδικασίες. Επομένως, γίνεται κατανοητό πως το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο και οι φαινολικές του ενώσεις αποτελούν την αιχμή του διατροφικού δόρατος ενάντια στη διαχείριση ή και πρόληψη της ΝΑ (Alkhalifa,2024).

8.1.2. Ο ρόλος των καρυδιών

Τα καρύδια αποτελούν μια διατροφική πηγή πλούσια σε συστατικά με αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Είναι μια εξαιρετική πηγή α-λινολενικού οξέος (φυτικό ω-3 λιπαρό οξύ) και αντιοξειδωτικών όπως φλαβονοειδή, φαινολικό οξύ, μελατονίνη, τοκοφερόλη (βιταμίνη Ε) και σελήνιο (Pandareesh,2018).

Το αμυλοειδές-β παρουσιάζει κυτταροτοξική δράση αυξάνοντας τα επίπεδα ROS και προκαλώντας οξειδωτικό στρες ενδοκυτταρικά. Το εκχύλισμα καρυδιού, προστατεύει από το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από το Αβ και τον κυτταρικό θάνατο. Επιπρόσθετα, το εκχύλισμα καρυδιού μείωσε τη βλάβη της μεμβράνης και τη βλάβη του DNA. Σε μελέτες που έγιναν παρατηρήθηκε ότι τα καρύδια μειώνουν τα επίπεδα ROS, την υπεροξειδωση των λιπιδίων, την οξείδωση των πρωτεϊνών και ενισχύουν την δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Τα συστατικά των καρυδιών όπως τα φλαβονοειδή, το ελλαγικό οξύ, η τοκοφερόλη και η μελατονίνη, έχουν πλούσιες αντιοξειδωτικές ιδιότητες δέσμευσης ελευθέρων ριζών. Στα καρύδια και ιδιαίτερα στα πλούσια αντιοξειδωτικά συστατικά τους οφείλεται η αναστολή των επιπέδων των ελευθέρων ριζών που προκαλούνται από το Αβ (Chauhan,2020).

Σε κλινικές δοκιμές PREDIMED (Prevencion con Dieta Mediterranea) που έγιναν στην Ισπανία, ενήλικα υγιή άτομα που ακολουθούσαν διατροφή με καρύδια σε καθημερινή βάση, εμφάνισαν καλύτερη γνωστική λειτουργία σε σύγκριση με μια ομάδα ατόμων που ακολουθούσε δίαιτα χαμηλών λιπαρών. Η μνήμη βελτιώθηκε σημαντικά σε σύγκριση με τις αρχικές βαθμολογίες που είχαν πάρει προτού ξεκινήσουν τη πλούσια δίαιτα με καρύδια (Chauhan,2020)

8.1.3. Ο ρόλος του σεληνίου

Το σελήνιο είναι ένα απαραίτητο βιολογικό ιχνοστοιχείο που παίζει βασικό ρόλο στη διατήρηση των φυσιολογικών λειτουργιών και συμμετέχει στην αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού. Αποτελεί συστατικό των βασικών αντιοξειδωτικών ενζύμων όπως η γλουταθειόνη υπεροξειδάση και η θειορεδοξίνη αναγωγάση, που περιορίζουν τη βλάβη που προκαλούν οι ελεύθερες ρίζες. Το σελήνιο, έχει νευροπροστατευτική δράση έναντι οξειδωτικών βλαβών στον νευρικό ιστό και η ανεπάρκεια σεληνίου έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο νευροεκφυλιστικών νοσημάτων όπως η NA (Lalkovicova,2016).

9. Σωματική άσκηση

Με τη πάροδο της ηλικίας και την εμφάνιση της γήρανσης και της αδράνειας, οι συγκεντρώσεις των ROS αυξάνονται οδηγώντας σε σαρκοπενία. Στον αντίποδα, η καθημερινή άσκηση προάγει την υγεία και μειώνει το οξειδωτικό στρες. Επιπλέον έχει προληπτική δράση απέναντι σε χρόνιες παθήσεις. Αυτά όμως, τα ευεργετικά αποτελέσματα σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά της σωματικής άσκησης και συγκεκριμένα την ένταση της άσκησης. Η αδράνεια καθώς και η σωματική άσκηση υψηλής έντασης, οδηγούν σε αυξημένα επίπεδα οξειδωτικού στρες . Αντίθετα, η άσκηση μέτριας έντασης σχετίζεται με τη μειωμένη παραγωγή οξειδωτικού στρες (Liguori, 2018).

Η σωματική άσκηση χωρίζεται σε τρεις κατηγορίες. Την οξεία, την άσκηση αντοχής και την άσκηση αντίστασης. Η οξεία άσκηση προκαλεί αυξημένα επίπεδα ελευθέρων ριζών σε άτομα τρίτης ηλικίας με ταυτόχρονη αύξηση και της αντιοξειδωτικής άμυνας. Δεδομένου του χαμηλού επιπέδου της αντιοξειδωτικής άμυνας λόγω ηλικίας, η εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών που παράγονται κατά την άσκηση δεν επιτυγχάνεται, οδηγώντας στην κατάσταση του οξειδωτικού στρες.

Η σωματική άσκηση με αντοχή από την άλλη πλευρά, προκαλεί τόσο μείωση των ελευθέρων ριζών όσο και αύξηση των αντιοξειδωτικών παραγόντων στους ηλικιωμένους. Η βέλτιστη αερόβια προπόνηση για τη μέγιστη ισορροπία οξειδωτικού-αντιοξειδωτικού επιπέδου είναι η άσκηση με εντάσεις 50% και 80% του VO₂max (ο μέγιστος ρυθμός

κατανάλωσης οξυγόνου που μετράται κατά τη διάρκεια της σταδιακής άσκησης) και με συχνότητα δυο-τρεις φορές την εβδομάδα.

Επιπλέον, η προπόνηση αντίστασης, βελτιώνει την αντιοξειδωτική άμυνα στους ηλικιωμένους. Αυτή η αύξηση των αντιοξειδωτικών επιτυγχάνεται με πρωτόκολλα προπόνησης που ενισχύουν την αύξηση της μυϊκής μάζας για κάθε μυϊκή ομάδα. Τα πρωτόκολλα αυτά έχουν ως πρόγραμμα άσκησης τρία-πέντε σετ των δέκα επαναλήψεων με ένταση μεταξύ 50% και 80%.

Γίνεται αντιληπτό πως με την πάροδο της ηλικίας και την εμφάνιση της σαρκοπενίας λόγω οξειδωτικού στρες, η ανάγκη για σωματική δραστηριότητα καθίσταται απαραίτητη για να περιοριστεί αυτή η διαδικασία. Με τη σωστή επιλογή ενός πρωτοκόλλου μέτριας έντασης προπόνησης αντοχής ή αντίστασης αποφεύγοντας την οξεία άσκηση, επιτυγχάνεται η ισορροπία οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών επιπέδων (Liguori, 2018).

Επιπλέον, η σωματική άσκηση επηρεάζει θετικά τη νευρωνική πλαστικότητα που σχετίζεται με τη μνήμη και τη μάθηση. Η άσκηση αποτρέπει την ατροφία του εγκεφάλου και εμποδίζει την έκπτωση της γνωστικής και εγκεφαλικής λειτουργίας. Μελέτες έχουν αποδείξει πως άτομα που ασκούνται τακτικά έχουν λιγότερες πιθανότητες για άνοια και κατάθλιψη. Ο ιππόκαμπος είναι μια σημαντική δομή του εγκεφάλου και επηρεάζεται από τη γήρανση και την ατροφία. Η άσκηση επιδρά στη δομή αυτή, εμποδίζοντας την ατροφία και κατ' επέκταση τη ΝΑ αφού, η δομή αυτή σχετίζεται άρρηκτα με τη μνήμη. Τα υψηλότερα επίπεδα καρδιοαναπνευστικής κατάστασης που προσφέρει η άσκηση σχετίζονται με αυξημένο όγκο ιππόκαμπου.

Τέλος, η συχνή σωματική άσκηση επιβραδύνει την αύξηση του οξειδωτικού στρες, της φλεγμονής κατά τη γήρανση επομένως και τις νευροεκφυλιστικές ασθένειες (Jackson, 2016).

10. Αυτοφαγία, νόσος Alzheimer και οξειδωτικό στρες

10.1. Ορισμός Αυτοφαγίας

Η αυτοφαγία είναι μια απαραίτητη οδός απομάκρυνσης άχρηστων και επιβλαβών πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων από τα κύτταρα και είναι απαραίτητη για την ομοιόσταση των νευρώνων. Η αυτοφαγία είναι σημαντική για την παραγωγή αλλά και τον μεταβολισμό του β-αμυλοειδούς, στην υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau και η δυσλειτουργία της μπορεί να οδηγήσει στην εξέλιξη της ΝΑ (Li, 2016). Είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο πως ασθενείς με ΝΑ έχουν δυσλειτουργία στον μηχανισμό της αυτοφαγίας.

10.2. Αυτοφαγία σε νευρωνικά κύτταρα

Με τη διαδικασία γήρανσης, τα νευρωνικά κύτταρα συσσωρεύουν ενδοκυτταρικές τοξικές ουσίες ή κατεστραμμένα οργανίδια τα οποία, πρέπει να εξαλειφθούν προκειμένου να επέλθει ομοιόσταση στο κύτταρο. Η αυτοφαγία είναι ο βασικός μηχανισμός καθαρισμού το κυττάρου και απαραίτητη ομοιοστατική οδός για τη λειτουργία των νευρώνων. Οι νευρώνες είναι μεταμιτωτικά κύτταρα (δηλαδή μετά την διαφοροποίηση τους δεν διαιρούνται ξανά με μίτωση) δεν έχουν τη δυνατότητα αραίωσης τοξικών ουσιών μέσω της μίτωσης. Έτσι, η κάθαρση των πρωτεϊνών και των ενδοκυτταρικών αποβλήτων εξαρτάται από την αυτοφαγία (Li, 2016). Οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με την αυτοφαγία η beclin-1, Atg5 και η Atg7, ακολουθούν φθίνουσα πορεία με τη πάροδο της ηλικίας, γεγονός που συμβάλλει στην όψιμη εμφάνιση πολλών νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Η αυτοφαγία είναι σημαντική και απαραίτητη για τον μεταβολισμό της Αβ. Επιπλέον, διευκολύνει την αποικοδόμηση και απομάκρυνση της APP (πρόδρομη πρωτεΐνη β-αμυλοειδούς) καθώς και όλων των προϊόντων διάσπασης της APP συμπεριλαμβανομένων και της Αβ και των APP –CFT (θραύσμα C-τελικού άκρου που διασπάται από πρόδρομη πρωτεΐνη αμυλοειδούς). Στα μικρογλοιακά κύτταρα η αποδόμηση της Αβ μέσω της αυτοφαγίας γίνεται από την οπτινευρίνη. Η κατάσταση φωσφορυλίωσης της tau

επηρεάζεται από την αυτοφαγία. Παρατηρείται αύξηση συσσώρευσης της υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης tau ελλείψει της αυτοφαγίας, η οποία κατάσταση διορθώνεται με την αποκατάσταση του διορθωτικού μηχανισμού της αυτοφαγίας. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ApoE4 αποτελεί σημαντικό γενετικό παράγοντα κινδύνου για τη σποραδική NA και σχετίζεται με διαταραχή των μηχανισμών αυτοφαγίας. Η υπερέκφραση της ApoE4 αύξησε την ποσότητα Aβ42 στο λυσόσωμα με αποτέλεσμα τον θάνατο νευρώνων του ιππόκαμπου (Li, 2016). Έτσι, γίνεται κατανοητό πως ο μηχανισμός της αυτοφαγίας επηρεάζεται από την υπερέκφραση της ApoE4 συμβάλλοντας στη νευροεκφύλιση και ανάπτυξη της NA.

10.3. Αυτοφαγία και οξειδωτικό στρες

Η αυτοφαγία έχει προστατευτικό ρόλο και ενεργοποιείται άμεσα κατά τη διάρκεια του οξειδωτικού στρες για τη προστασία του οργανισμού. Αποτελεί μια απάντηση επιβίωσης στο οξειδωτικό στρες. Η μειωμένη αυτοφαγία οδηγεί σε αύξηση οξειδωτικού στρες, συσσώματωση πρωτεϊνών και κίνδυνο εμφάνισης νευροεκφυλιστικών ασθενειών (Luz-Moreno,2018).

Το οξειδωτικό στρες έχει άμεση συσχέτιση με τη μιτοχονδριακή δυσλειτουργία καθώς τα μιτοχόνδρια αποτελούν πηγή παραγωγής ενέργειας αλλά και των ROS. Το μιτοχονδριακό γονιδίωμα δεν έχει ιστόνες οπότε, δεν προστατεύεται από αυτές, με αποτέλεσμα μεγαλύτερος κίνδυνος μεταλλάξεων από το γονιδίωμα του πυρήνα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το μιτοχονδριακό DNA να κινδυνεύει από μεταλλάξεις που μπορεί να προκαλέσει το οξειδωτικό στρες καθώς και από ανισορροπία στη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα, την ομοιόσταση του ασβεστίου, τη διαπερατότητα της μεμβράνης και στα μιτοχονδριακά αμυντικά συστήματα. Επομένως τα χαμηλής ποιότητας μιτοχόνδρια επιδεινώνουν την κατάσταση του οξειδωτικού στρες. Έτσι, η αυτοφαγία είναι μια διαδικασία απαραίτητη για την υγεία των μιτοχονδρίων και συμβάλλει στη επιβίωση και τη σωστή λειτουργία των κυττάρων. Μέσω της αυτοφαγίας επιτυγχάνεται η μείωση των ROS στα μιτοχόνδρια και η απομάκρυνση εκείνων που είναι κατεστραμμένα και εκκρίνουν υπερβολικά ROS(Luz-moreno,2018).

11. Διαλλειματική νηστεία και νόσος Αλτσχαιμερ

11.1. Ορισμός Διαλλειματικής νηστείας

Η διαλλειματική νηστεία (IF)εφαρμόζεται στη καθημερινότητα των ανθρώπων εδώ και χιλιετίες. Τα τελευταία χρόνια έχουν παρατηρηθεί από την επιστημονική κοινότητα τα οφέλη της διαλλειματικής νηστείας στην υγεία του ανθρώπου. Η οξειδωτική βλάβη προκαλεί την γήρανση του οργανισμού. Επομένως, τα ROS που παράγονται ως υποπροϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού «χτυπούν» τον πυρήνα προκαλώντας μεταλλάξεις (Elias, 2023).

Η διαλλειματική νηστεία χαρακτηρίζεται από μεγάλα διαστήματα μεταξύ των γευμάτων χωρίς να υπάρχει διατροφική ανεπάρκεια. Είναι ένα διατροφικό πλάνο που ανάμεσα από τα γεύματα έχει περιόδους νηστείας με διάρκεια από 12 έως 24 ώρες οι οποίοι εναλλάσσονται με περιόδους φαγητού.

Τα διαφορετικά σχήματα διαλλειματικής νηστείας περιλαμβάνουν 12-16 ώρες ημερήσιας νηστείας, 20-24 ώρες νηστείας δύο ημέρες την εβδομάδα καθώς και τη νηστεία εναλλασσόμενων ημερών

Η γλυκόζη είναι η κύρια πηγή ενέργειας για τον άνθρωπο και ειδικά για τον εγκέφαλο. Ο εγκέφαλος και τα όργανα του σώματος μπορούν να χρησιμοποιήσουν τα κετονικά σώματά ως εναλλακτική πηγή ενέργειας. Τα κετονικά σώματα είναι αποτέλεσμα της διαλλειματικής νηστείας (Elias,2023).

11.2. Διαλλειματική νηστεία και επίδραση στη νόσο Αλτσχαιμερ

Η βλάβη στο DNA, η φλεγμονή, και το οξειδωτικό στρες προάγουν την νευροεκφύλιση, τη γήρανση και την εμφάνιση της ΝΑ. Η γήρανση επιδρά αρνητικά και στην διαδικασία μεθυλίωσης του DNA οδηγώντας το DNA και ολόκληρο το κύτταρο σε βλάβη, συμβάλλοντας έτσι στην εξέλιξη της ΝΑ (E Yap,2024).

Η διαλλειματική νηστείας συμβάλλει προστατευτικά στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου. Αρχικά, ενεργοποιεί την αυτοφαγία έναν μηχανισμό κυτταρικής

αποικοδόμησης και ανακύκλωσης που παίζει σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της νευρωνικής υγείας (Arivath, 2026).

Επιπρόσθετα, η διαλλειματική νηστεία επηρεάζει θετικά τη νευροχημεία του εγκεφάλου σε περιοχές όπως ο ιππόκαμπος, το ραβδωτό σώμα, ο υποθάλαμος και το εγκεφαλικό στέλεχος. Σε μοριακό επίπεδο τα χαμηλά επίπεδα γλυκόζης και αμινοξέων στο αίμα, συσχετίζονται με μια αύξηση σηματοδοτικών οδών που μεσολαβούν στις δομικές(νευρογένεση, συναπτική πλαστικότητα) και λειτουργικές αποκρίσεις των νευρωνικών κυκλωμάτων.

Επιπλέον, η διαλλειματική νηστεία ενεργοποιεί την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με την αντοχή στο στρες και νευροπλαστικότητα. Στα οφέλη της νηστείας συμπεριλαμβάνεται και ο περιορισμός των πρωτεϊνών μέσω της καταστολής του mTOR (mechanistic target of rapamycin) προκαλώντας στο κύτταρο μια «συντηρητική» ενεργειακή λειτουργία και έναρξη της αυτοφαγία (Cremonini,2019).

12. Ο ρόλος του m-tor στη νόσο Αλτχαιμερ και στο οξειδωτικό στρες

Το m-tor(mammalian Target of Rapamycin) είναι μια κινάση σερίνης-θρεονίνης που ελέγχει πολλές κυτταρικές λειτουργίες. Το m-tor λειτουργεί ως «βασικός διακόπτης» των διάφορων κυτταρικών αναβολικών και καταβολικών διεργασιών, εμπλέκοντας στη ρύθμιση πολλών κυτταρικών διαδικασιών όπως η ανάπτυξη του κυττάρου, η οργάνωση του κυτταροσκελετού καθώς και της απόκρισης στην υποξία. Στο νευρικό σύστημα το mtor έχει σημαντικό ρόλο στη συναπτική πλαστικότητα, την αποκατάσταση των νευρώνων και τη διατήρηση της μνήμης. Οποιαδήποτε διαταραχή στη κινάση αυτή, προκαλεί ασθένειες και νευρολογικές διαταραχές. Η δυσλειτουργία στο mtor είναι μια από τις κύριες αιτίες της εμφάνισης και εξέλιξης της ΝΑ. Σύμφωνα με τα δεδομένα mTOR, αρκετές μελέτες κατέδειξαν την εξασθένηση του άξονα PI3K/Akt (μονοπάτι σηματοδότησης εντός των κυττάρων) στον εγκέφαλο με AD καθώς και της σηματοδότησης ERK1/2. Η υπερενεργοποίηση του άξονα PI3K/Akt/mTOR σχετίζεται

επίσης με μειωμένη αυτοφαγία στον εγκέφαλο με AD , οδηγώντας στη συσσώρευση πρωτεϊνικών συσσωματωμάτων (Perluigi,2022).

12.1. mTor και οξειδωτικό στρες

Η παρατεταμένη έκθεση των νευρώνων σε αυξημένα επίπεδα ROS οδηγεί σε βλάβη πρωτεϊνών, λιπιδίων και νουκλεικών οξέων επιδρώντας αρνητικά στη επιβίωση του κυττάρου καθώς και στην εύρυθμη λειτουργία νευρικού συστήματος.

Ένας από τους σημαντικούς μηχανισμούς που ρυθμίζουν την κυτταρική επιβίωση έναντι του οξειδωτικού οξέος είναι η πρωτεϊνική κινάση mTor. Η κινάση mTor σε μέτρια ενεργοποίηση ενισχύει την κυτταρική επιβίωση και προάγει την αποκατάσταση των βλαβών. Αντίθετα, σε παρατεταμένη ενεργοποίηση ενδέχεται να επηρεάζει αρνητικά τις κυτταρικές λειτουργίες και ιδίως την αυτοφαγία μια διαδικασία απομάκρυνσης κατεστραμμένων οργανιδίων και πρωτεϊνών , που την καταστέλλει. Έτσι, η mTor αποτελεί κρίσιμο ρυθμιστή της κυτταρικής απόκρισης στο οξειδωτικό στρες στο νευρικό σύστημα μέσω της αλληλεπίδρασης με μονοπάτια σηματοδότησης επηρεάζοντας την επιβίωση των νευρώνων την αυτοφαγία και τη σύνθεση πρωτεϊνών (Maiese,2012). Τέλος, εργαστηριακά πειράματα με φαρμακευτικό αναστολέα του mTor έδειξαν μείωση της συσσώρευσης της πρωτεΐνης καθώς και του Αβ βελτιώνοντας τη γνωστική λειτουργία και μνήμη (Cordero,2018).

13. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η νόσος Alzheimer, είναι η κύρια αιτία άνοιας στη τρίτη ηλικία, και εξελίσσεται ταχύτατα σε μια από τις πιο θανατηφόρες, επιβαρυντικές και δαπανηρές ασθένειες παγκοσμίως . Είναι μια νευροεκφυλιστική ασθένεια που προκαλεί γνωστική-αμνησιακή εξασθένηση των εγκεφαλικών λειτουργιών. Η συχνότητα εμφάνισης της γνωστικής εξασθένησης και συγκεκριμένα της νόσου, έχει άμεση σχέση με το γήρας λόγω των νευρωνικών αλλοιώσεων, για αυτό και η εμφάνιση της στη τρίτη ηλικία είναι ένα πολύ συχνό φαινόμενο. Η νευροπαθολογία των εγκεφάλων σε ανθρώπους με νόσο Alzheimer

αποκαλύπτει την εξωκυτταρική συσσώρευση αμυλοειδών πλακών , της παθολογικής συσσώρευσης της πρωτεΐνης Ταυ καθώς και της αύξησης του οξειδωτικού στρες που έχει αναγνωριστεί ως ένας από τους βασικούς παράγοντες εμφάνισης νευροεκφυλιστικών ασθενειών όπως της νόσου Alzheimer.

Το οξειδωτικό στρες που προκύπτει από την ανισορροπία μεταξύ των δραστικών ειδών οξυγόνου (ROS) και των προστατευτικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών προκαλεί νευροφλεγμονή και στη συνέχεια κυτταρική δυσλειτουργία και νευρωνική βλάβη.

Η γλουταθειόνη ο κύριος εκφραστής της αντιοξειδωτικής λειτουργίας, ρυθμίζει την ανισορροπία των ROS ενδοκυτταρικά. Μαζί και η βιταμίνη C μειώνει τη νευροφλεγμονή που προκαλείται από τις ελεύθερες ρίζες και εμποδίζει την δημιουργία αμυλοειδούς πλάκας. Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα διαδραματίζουν και αυτά σημαντικό ρόλο στη νόσο, αφού τρέφουν τον εγκέφαλο, ενισχύουν τον ιππόκαμπο και βελτιώνουν τη μνήμη. Η βιταμίνη E μειώνει το οξειδωτικό στρες και ενισχύει την αντιοξειδωτική λειτουργία. Η μελατονίνη με τη σειρά της, έχει νευροπροστατευτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, αντιαμυλοειδογόνες και αντιυπερφωσφορυλιτικές επιδράσεις στον εγκέφαλο. Επιπρόσθετα, . Το συνένζυμο Q10 είναι υπεύθυνο για τη βελτίωση της μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας. Δρά διατηρώντας το δυναμικό της μιτοχονδριακής μεμβράνης , ενισχύοντας τη σύνθεση ATP και εμποδίζοντας τη παραγωγή ROS. Οι πολυφαινόλες, έχουν νευροπροστατευτική δράση, προστατεύοντας τους νευρώνες από τραυματισμούς που προκαλούνται από νευροτοξίνες, καταστέλλοντας τη νευροφλεγμονή και προωθώντας τη μνήμη και τη μάθηση. Επιπλέον, η ρεσβερατρόλη έχει αντιοξειδωτικές λειτουργίες που προκύπτουν από την αναστολή των ενζύμων που συμμετέχουν στη παραγωγή των ROS οδηγώντας στη μείωση παραγωγής της β-αμυλοειδούς. Από το κάδρο της αντιοξειδωτικής λειτουργίας δεν θα μπορούσε να λείπει η βιταμίνη D που είναι μια στεροειδής ορμόνη που επιδρά στην έκφραση 900 γονιδίων. Είναι απαραίτητη για την διατήρηση της καλής υγείας στη τρίτη ηλικία καθώς και για την προστασία του εγκεφάλου από την νευροεκφύλιση. Η κουρκουμίνη με τη σειρά της, χαρακτηρίζεται ως αντιοξειδωτικό, λειτουργεί ως βιοχημικό αντιοξειδωτικό και ενισχύει την κυτταρική αντιοξειδωτική άμυνα.

Τέλος η κετογονική διαίτα, μια διαίτα που στηρίζεται στη μείωση των υδατανθράκων και στη πρόσληψη πρωτεΐνης και λίπους, βελτιώνει την μιτοχονδριακή λειτουργία και η μειώνει το οξειδωτικό στρες με αποτέλεσμα την εμπόδιση ή και

βελτίωση οποιασδήποτε νευροεκφυλιστικής ασθένειας. Επιπρόσθετα, με τη Μεσογειακή διατροφή που τα κύρια χαρακτηριστικά της είναι η υψηλή πρόσληψη λαχανικών, οσπρίων, φρούτων, ξηρών καρπών και ελαιόλαδου, καθώς και η χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπιδίων, χαμηλή κατανάλωση κρέατος και πουλερικών, χαμηλή έως μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών και τακτική έως μέτρια κατανάλωση κρασιού ,επιτυγχάνεται η μείωση του οξειδωτικού στρες ενδοκυτταρικά, επηρεάζοντας θετικά τη γνωστική λειτουργία Η αυξημένη συμμόρφωση προς τη μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με βραδύτερη γνωστική έκπτωση και μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης νόσου Αλτσχαιμερ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Bondi, M., Edmonds, E., & Salmon, D. (2018). Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. Published in final edited form as: J Int Neuropsychol Soc.
- Ovalle, W.K., & Nachinery, P.C. (2011). Ιστολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδης.
- Crous-Bou, M., Minguillon, C., Gramunt, N., & Molinuevo, J. (2017). Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. Sep 12;9:71. doi: 10.1186/s13195-017-0297-z.
- Perluigi, M., Domenico, F., Barone, E. & Butterfield, D. (2022). m-TOR in Alzheimer Disease and Its Earlier Stages: Links to Oxidative Damage in the Progression of this Dementing Disorder. Published in final edited form as: Free Radic Biol Med. 2021 Apr 30;169:382–396. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.025.
- Sheltens, P., et al. (2022). Alzheimer's disease. Published in final edited form as: Lancet. 2021 Mar 2;397(10284):1577–1590. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32205-4.
- Γιαννακοπούλου, Ε. (2009). Οξειδωτικό stress—αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, 26(1), 23-35.
- Σαραντοπούλου, Π. (2019). Νόσος Alzheimer και 3η ηλικία.
- Knopman, D., et al. (2021). Alzheimer disease. Published in final edited form as: Nat Rev Dis Primers. 2021 May 13;7(1):33. doi: 10.1038/s41572-021-00269-y.
- Στασινού, Ρ. (2016). Άνοια τύπου Alzheimer.

- Altuna, M., et al. (2026). A Systematic Literature Review of the Epidemiological, Diagnostic Workup, Humanistic, and Economic Burden of Alzheimer's Disease in Spain. 026 Jan 15;18(1):e101581. doi: 10.7759/cureus.101581
- Zia, A., et al. (2021). The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111119>Get rights and content.
- Rezende Freitas, H., et al. (2017). Fatty Acids, Antioxidants and Physical Activity in Brain Aging. 017 Nov 20;9(11):1263. doi: 10.3390/nu9111263.
- Liguori, I., et al. (2018). Oxidative stress, aging, and diseases.2018 Apr 26;13:757–772. doi: 10.2147/CIA.S158513.
- Βενιού, Α., Βασιλειάδου, Σ., Βελέτζα, Δ., Μήλιος, Μ., & Τεντολούρης, Ν. (2016). Ψυχοκοινωνικές διαστάσεις της άνοιας τύπου Alzheimer. *Archives of Hellenic Medicine/Arheia Ellenikes Iatrikes*, 33(1).
- Κίτσου, Η. (2020). Η νόσος του Alzheimer.
- Λιαπαρίνος, Σ.(2019). Άνοια και ποιότητα ζωής στην τρίτη ηλικία.
- Τσοκανάρη, Ι.(2020). Η οικονομική επιβάρυνση των οικογενειών που φροντίζουν ένα άτομο που πάσχει από άνοια.
- Κόλλια, Χ.(2024).Γονιδιακή θεραπεία της Νόσου Alzheimer.
- Πάκου, Π. (2014). Η επίδραση της κινητικής δραστηριότητας στα πρώιμα στάδια της νόσου Alzheimer.
- Αναγνωστοπούλου, Σ.(2022).Η απεικόνιση του αμφιβληστροειδή στην νόσο Alzheimer.
- Βασιλόπουλος, Δ . (2008). Νευρολογία. Εκδόσεις Πασχαλίδης.
- Gazestani, V., et al.(2024). Early Alzheimer's disease pathology in human cortex involves transient cell states. *Cell*. 2023 Sep 28;186(20):4438–4453.e23. doi: 10.1016/j.cell.2023.08.005.
- Van Essen, D., et al.(2019). Development and Evolution of Cerebral and Cerebellar Cortex. *Brain Behav Evol*. 2018 Aug 10;91(3):158–169. doi: 10.1159/000489943.
- Pannese, E., (2021). Quantitative, structural and molecular changes in neurologia of aging mammals: a review. Jun 23;65(Suppl 1):3249. doi: 10.4081/ejh.2021.3249.
- Mulica, P., et al. (2021). Astrocyte-Neuron metabolic Crosstalk in Neurodegeneration: A Mitochondrial perspective. 7;12:668517. doi: 10.3389/fendo.2021.668517

- Frost, G., et al.(2017). The role of astrocytes in amyloid production and Alzheimer's disease. 13;7(12):170228. doi: 10.1098/rsob.170228.
- Nasrababy, S., et al. (2018). White matter changes in Alzheimer's disease: a focus on myelin and oligodendrocytes. doi: 10.1186/s40478-018-0515-3.
- Hansen, D. V., et al. (2018). Microglia in Alzheimer's disease. 2018 Feb 5;217(2):459–472. doi: 10.1083/jcb.201709069
- Nirzhor, S., et al.(2021). The Biology of Glial Cells and Their Complex Roles in Alzheimer's Disease: New Opportunities in Therapy. doi: 10.1089/ars.2020.8129. Epub 2021 May 25.
- Tse, K., et al.(2018). DNA damage-associated oligodendrocyte degeneration precedes amyloid pathology and contributes to Alzheimer's and dementia. Jan 9;14(5):664–679. doi: 10.1016/j.jalz.2017.11.010.
- Serrano-Pozo, A., et al.(2021). APOE and Alzheimer's disease: Advances in Genetics, Pathophysiology, and Therapeutic Approaches.
- Avodele, T., et al. (2021). Early-Onset Alzheimer's Disease: What is the missing in Research? 19;21(2):4. doi: 10.1007/s11910-020-01090-y.
- Guenette, S., et al.(2017). APP Protein Family Signaling at the Synapse: Insights from Intracellular APP-Binding Proteins.31;283(44):29615–29619. doi: 10.1074/jbc.R800019200.
- Thinkaharan, G., & Koo, E. (2008). Amyloid Precursor protein Trafficking, Processing, and Function.
- Wilkins, H., & Swerdlow, R. (2018). Amyloid Precursor Protein Processing and Bioenergetics. *Published in final edited form as: Brain Res Bull.* 2016 Aug 18;133:71–79. doi: 10.1016/j.brainresbull.2016.08.009.
- Hampel, H., et al. (2020). The b-secretase BACE1 in Alzheimer's Disease. *Published in final edited form as: Biol Psychiatry.* 2020 Feb 13;89(8):745–756. doi: 10.1016/j.biopsych.2020.02.001.
- Perluigi, m., et al. (2022). mTOR in Alzheimer Disease and its Earlier Stages: Links to Oxidative Damage in the progression of this Dementing Disorder. *Published in final edited form as: Free Radic Biol Med.* 2021 Apr 30;169:382–396. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.04.025.
- Pizzino, G., et al.(2017). Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health.27;2017:8416763. doi: 10.1155/2017/8416763.

- Petersson, S., & Philippou, E.(2016). Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A systematic Review of the Evidence. 2016 Sep 7;7(5):889–904. doi: 10.3945/an.116.012138.
- Liguori, I., et al. (2018). Oxidative stress, aging and diseases. 2018 Apr 26;13:757–772. doi: 10.2147/CIA.S158513
- Sas, k., et al. (2018). Mitochondria, Oxidative Stress and the Kynurenine system, with a Focus on Ageing and Neuroprotection. 17;23(1):191. doi: 10.3390/molecules23010191.
- Barron, H., et al. (2017). Neuroinflammation and Oxidative Stress in Psychosis and Psychosis Risk. 17;18(3):651. doi: 10.3390/ijms18030651.
- He, L., et al. (2017). Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. 44(2):532-553. doi: 10.1159/000485089. Epub 2017 Nov 17.
- Ojala, J., & Sutinen, E. (2017). The Role of Interleukin-18, Oxidative Stress and Metabolic Syndrome in Alzheimer's disease. May 21;6(5):55. doi: 10.3390/jcm6050055.
- Haddick, p., et al. (2017). A common variant of IL-6R is associated with elevated IL-6 pathway activity in Alzheimer's disease brains. *Published in final edited form as:* J Alzheimers Dis. 2017;56(3):1037–1054. doi: 10.3233/JAD-160524.
- Stamouli, E C., & Politis A M. (2016). Pro-inflammatory cytokines in Alzheimer's disease. 27(4):264-275.doi: 10.22365/jpsych.2016.274.264.
- Adeoye, O., et al. (2018). Review on the role of glutathione on oxidative stress and infertility. 22(1):61–66. doi: 10.5935/1518-0557.20180003.
- Sas, K., et al.(2018). Mitochondria, Oxidative Stress and the Kynurenine System, with a Focus on Ageing and Neuroprotection. 17;23(1):191.doi: 10.3390/molecules23010191.
- Su, Fan. Et al. (2016). Inflammatory Cytokines and Alzheimers Disease: A Review from the Perspective of Genetic Polymorphisms.2016 Aug 27;32(5):469–480. doi: 10.1007/s12264-016-0055-4
- Haddad, M., et al. (2021). Glutathione: Glutathione: An Old and Small Molecule with Great Functions and New Applications in the Brain and in Alzheimer's Disease. doi: 10.1089/ars.2020.8129. Epub 2021 May 25.

- Mandal, P., et al.(2022). Oxidative Stress: Glutathione and Its Potential to Protect Methionine-35 of A β Peptide from Oxidation. doi: 10.1021/acsomega.2c02760. eCollection 2022 Aug 9.
- Butterfield, D., et al.(2002). Nutritional approaches to combat oxidative stress in Alzheimer's disease. doi: 10.1016/s0955-2863(02)00205-
- Tonnie, E., & Trushina, E. (2017). Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. doi: 10.3233/JAD-161088.
- Carr, A., & Maggini, S.(2017). Vitamin C and Immune Function. Nov 3;9(11):1211. doi: 10.3390/nu9111211
- Monacelli, F., et al.(2017). Vitamin C, Aging and Alzheimer's disease. doi: 10.3390/nu9070670.
- Antoniadou, F., Papamitsou, T., Kavvadas, D., Kapoukranidou, D., Sioga, A., & Papaliagkas, V. (2021). Βιταμίνες και αντιοξειδωτικά στη μάχη κατά της άνοιας Μια βιβλιογραφική ανάλυση των νεότερων. *Archives of Hellenic Medicine/Arheia Ellenikes Iatrikes*, 38(1).
- Lalkovicova, M., & Danielisova, V.(2016).Neuroprotection and antioxidants. doi: 10.4103/1673-5374.184447.
- Freitas, H., et al. (2017). Fatty Acids, Antioxidants and Physical Activity in Brain Aging.20;9(11):1263. doi: 10.3390/nu9111263.
- Ηλιάδου, Ό.(2015). Θεραπευτικές προσεγγίσεις της νόσου Alzheimer και συναφών μορφών άνοιας με έμφαση στη διατροφή.
- La Rosa, F., et al.(2018). The Gut-Brain Axis in Alzheimer's Disease and Omega-3. A Critical Overview of Clinical Trials. Sep 8;10(9):1267. doi: 10.3390/nu10091267
- Nous, A., et al.(2021). Melatonin levels in the Alzheimer's disease continuum: a systematic review. 23;13:52. doi: 10.1186/s13195-021-00788-6.
- Cordero, J., et al.(2018). Benefit of Oleuropein Aglycone for Alzheimer's Disease by Promoting Autophagy. ;2018:5010741. doi: 10.1155/2018/5010741.
- Sawda. C., et al.(2018). Resveratrol for Alzheimer's disease. *Published in final edited form as: Ann N Y Acad Sci.* 2017 Aug 16;1403(1):142–149. doi: 10.1111/nyas.13431

- J T Yang, A., et al.(2021). Resveratrol, Metabolic Dysregulation, and Alzheimer's Disease: Considerations for Neurogenerative Disease. Apr 28;22(9):4628. doi: 10.3390/ijms22094628.
- Fiala, M., et al.(2017) Modulation of innate immunity of patients with Alzheimer's disease by omega-3 fatty acids. Apr 18;31(8):3229–3239. doi: 10.1096/fj.201700065R.
- Πεννιά, Ε. Π. (2022). *Μελέτη επίδρασης της Μεσογειακής διατροφής στην ανάπτυξη της νόσου Alzheimer: συστηματική ανασκόπηση* (Doctoral dissertation, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης).
- Zia, A., et al.(2020). The role of curcumin in aging and senescence: Molecular mechanisms. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111119>Get rights and content.
- Kim, J.(2021). Pre-Clinical Neuroprotective Evidences and Plausible Mechanisms of Sulforaphane in Alzheimer's Disease Mar 13;22(6):2929. doi: 10.3390/ijms22062929.
- De Wilde, M., et al.(2017). Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. 24;3(3):416–431. doi: 10.1016/j.trci.2017.06.002.
- Veyrat-Durebex, C., et al.(2018). How Can a Ketogenic Diet Improve Motor Function. doi: 10.3389/fnmol.2018.00015.
- Pinto, A., et al.(2018). Anti-Oxidant and Anti-Inflammatory Activity of Ketogenic Diet: New Perspectives for Neuroprotection in Alzheimer's Disease. Apr 28;7(5):63. doi: 10.3390/antiox7050063
- Li, Q., et al.(2021). A Ketogenic Diet and the Treatment of Autism Spectrum Disorder. May 11;9:650624. doi: 10.3389/fped.2021.650624.
- Λιβέρη, Α. (2017). *Διατροφικές συνήθειες των Ελλήνων και μεσογειακή διατροφή* (Master's thesis, Πανεπιστήμιο Πειραιώς).
- Petersson, S., & Philippou, E.(2016). Mediterranean Diet, Cognitive Function, and Dementia: A Systematic Review of the Evidence7;7(5):889–904. doi: 10.3945/an.116.012138.
- Gardener, H., & Caunca, M.(2020). Mediterranean Diet in Preventing Neurodegenerative Diseases. *Published in final edited form as: Curr Nutr Rep.* 2018 Mar;7(1):10–20. doi: 10.1007/s13668-018-0222-5.

- Schwingshackl, L. et al. (2019). Mediterranean diet and health status: Active ingredients and pharmacological mechanisms. 2019 Jul 25;177(6):1241–1257. doi: 10.1111/bph.14778
- Alkhalifa, A., et al.(2024). Extra-Virgin Olive Oil in Alzheimer’s Disease: A Comprehensive Review of Cellular, Animal, and Clinical Studies. Feb 5;25(3):1914. doi: 10.3390/ijms25031914.
- Pandareesh, M., et al.(2018). Walnut Supplementation in the Diet Reduces Oxidative Damage and Improves Antioxidant Status in Transgenic Mouse Model of Alzheimer’s Disease. Jul 24;64(4):1295–1305. doi: 10.3233/JAD-180361.
- Chauhan, A., & Chauhan, V.(2020). Beneficial Effects of Walnuts on Cognition and Brain Health. 20;12(2):550. doi: 10.3390/nu12020550.
- Jackson, P., et al.(2016). Promoting brain health through exercise and diet in older adults: a physiological perspective. 15;594(16):4485-98. doi: 10.1113/JP271270. Epub 2016 Jan 6.
- Luz Moreno, M., et al.(2018). Autophagy Dysfunction and Oxidative Stress, Two Related Mechanisms Implicated in Retinitis Pigmentosa. Jul 26;9:1008. doi: 10.3389/fphys.2018.01008.
- Elias, A., et al.(2023). Effects of intermittent fasting on cognitive health and Alzheimer’s disease. Apr 12;81(9):1225–1233. doi: 10.1093/nutrit/nuad021.
- E Yap, L., et.(2024). Aging as a target for the prevention and treatment of Alzheimer’s disease. Apr 5;15:1376104. doi: 10.3389/fneur.2024.1376104.
- Ariyath, A., et al.(2026). Regulation of autophagy-mediated pathways by diet, physical activity, and sleep in Alzheimer's disease. Feb 22;22(2):e71191. doi: 10.1002/alz.71191.
- Cremomini, A., et al.(2019). Nutrients in the Prevention of Alzheimer's Disease. Sep 4;2019:9874159. doi: 10.1155/2019/9874159.

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.