

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Βιταμίνες και αντιοξειδωτικά στη μάχη κατά της άνοιας Μια βιβλιογραφική ανάλυση των νεότερων δεδομένων

Η άνοια, με κυριότερο εκπρόσωπο τη νόσο Alzheimer, αποτελεί μια χρόνια, προοδευτική, νευροεκφυλιστική διαταραχή, η οποία συνδέεται άμεσα με το γήρας. Παρά το γεγονός ότι η αιτιολογία της δεν έχει κατανοηθεί πλήρως, αναγνωρίζεται ότι πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο. Η άνοια επιφέρει σοβαρότατες συνέπειες στους ασθενείς, με κυριότερες τη στέρηση της αυτονομίας τους και την υπόβάθμιση της ποιότητας ζωής τους. Λαμβάνοντας υπ' όψη τη σοβαρότητα του φαινομένου, είναι απαραίτητη η λήψη μέτρων για την αντιμετώπιση της άνοιας. Είναι ευρέως γνωστό ότι η μεσογειακή διαίτα, με διατροφή που περιλαμβάνει ελαιόλαδο, φρούτα, όσπρια, λαχανικά, ψάρι και σε πολύ μικρότερο βαθμό κρέας, θα μπορούσε να συνεισφέρει στην πρόληψη της άνοιας. Σκοπό της παρούσας ανασκόπησης αποτελεί η μελέτη της συνεισφοράς των βιταμινών και των αντιοξειδωτικών στοιχείων στην πρόληψη της άνοιας και η παράθεση των μέχρι τώρα ευρημάτων της ευεργετικής τους δράσης. Για την εκπόνηση της εργασίας έγινε ανασκόπηση της διαθέσιμης βιβλιογραφίας. Συγκεκριμένα, επιλέχθηκαν πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα και επιστημονικές εργασίες, κυρίως των τελευταίων 5 ετών. Η επιλογή έγινε πρωτίστως από βάσεις δεδομένων ιατρικής έρευνας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της παρούσας ανασκόπησης, μέσω της διατροφής –με απλές πηγές πρόσληψης βιταμινών και αντιοξειδωτικών ουσιών– υπάρχει η δυνατότητα θωράκισης του οργανισμού έναντι της άνοιας. Δυστυχώς, η άνοια δεν επιδέχεται κάποια αποτελεσματική θεραπεία και αυτός είναι και ο λόγος που στην παρούσα εργασία διερευνώνται διατροφικά μέσα τα οποία θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην πρόληψή της. Αξίζει να σημειωθεί ότι, μεταξύ των άλλων, οι επαγγελματίες υγείας είναι υπεύθυνοι και για την προαγωγή υγείας, την πρόληψη και την ενθάρρυνση της αλλαγής του τρόπου ζωής, ώστε ο προοδευτικά αυξανόμενος πληθυσμός της τρίτης ηλικίας να παραμείνει αυτόνομος, υγιής και ενεργός.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η άνοια είναι η νόσος που έχει λάβει ίσως τις σημαντικότερες διαστάσεις στην εποχή μας. Ο αριθμός των πασχόντων από άνοια αναμένεται να αυξηθεί δραματικά.¹ Τα επιδημιολογικά στοιχεία παρουσιάζουν ένα δυσοίωνα μέλλον όσον αφορά στις συνέπειές της, τόσο σε κάθε ασθενή ξεχωριστά, όσο και στην κοινωνία και την οικονομία της κάθε χώρας.

Η άνοια προσβάλλει άτομα διαφόρων ηλικιακών ομάδων και ευθύνεται για έναν εξαιρετικά μεγάλο αριθμό ατόμων με αναπηρία και εξάρτηση από τρίτους. Το χαρακτηριστικό της άνοιας είναι η σταδιακή έκπτωση της νοητικής ικανότητας,

με τη μνημονική έκπτωση να εμφανίζεται ως το σοβαρότερο σύμπτωμα είτε στα αρχικά είτε σε προχωρημένα στάδια της διαταραχής. Η λειτουργία της μνήμης διαδραματίζει καταλυτικό ρόλο για τη διαμόρφωση της προσωπικότητας, επιτρέπει την επικοινωνία, την απόκτηση δεξιοτήτων και την επιβίωση με τον καλύτερο δυνατό τρόπο.^{2,3}

Ανάλογα με τον βαθμό διαταραχής της καθημερινότητας του ασθενούς η νόσος διακρίνεται σε τρεις βαθμούς βαρύτητας. (α) Στον ήπιο βαθμό, στα αρχικά στάδια της νόσου, όπου περιορίζεται η καθημερινότητα του πάσχοντα, οι οικιακές και κοινωνικές του δραστηριότητες. (β) Στον βαθμό μέσης βαρύτητας, όπου οι πάσχοντες έχουν την ανάγκη

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2021, 38(1):18–27
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2021, 38(1):18–27

Φ. Αντωνιάδου,¹
Θ. Παπαμήτσου,¹
Δ. Καββαδάς,¹
Δ. Καπουκρανίδου,²
Α. Σιόγκα,¹
Β. Παπαλιάγκας³

¹Εργαστήριο Ιστολογίας και Εμβρυολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
²Εργαστήριο Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη
³Εργαστήριο Φυσιολογίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Διεθνές Πανεπιστήμιο της Ελλάδος, Θεσσαλονίκη

Vitamins and antioxidants
for use against dementia:
A literature analysis

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

Alzheimer
Άνοια
Αντιοξειδωτικά
Βιταμίνες
Διατροφή
Πρόληψη

Υποβλήθηκε 5.8.2020
Εγκρίθηκε 20.8.2020

από επίβλεψη κατά διαστήματα, επειδή η καθημερινότητά τους συνοδεύεται από κινδύνους. (γ) Στον τελικό βαθμό, όπου η βαρύτητα της νόσου απαιτεί συνεχή φροντίδα και επίβλεψη του πάσχοντα.^{4,5}

Η άνοια διακρίνεται σε τρεις μορφές: τις πρωτοπαθείς εκφυλιστικές, τις αγγειακές και τις δευτεροπαθείς μορφές. Στις πρωτοπαθείς εκφυλιστικές μορφές ανήκουν η νόσος του Alzheimer (50–60%), η άνοια με σωματίδια του Lewy (15%), η νόσος του Pick και η μετωποκροταφική άνοια (5–10%). Στις αγγειακές μορφές ανήκουν η άνοια από πολλαπλά έμφρακτα (5–10%) και η νόσος του Binswanger. Για τις δευτεροπαθείς μορφές, που αντιστοιχούν στο 10%, ευθύνονται οι ενδοκρινικές διαταραχές, οι ελλείψεις βιταμίνης B12, οι διαταραχές του μεταβολισμού, η νευροσύφιλη, η HIV-λοίμωξη και άλλα αίτια.⁵

Η συνηθέστερη μορφή άνοιας είναι η νόσος Alzheimer (στο 65–70% των συνολικών περιπτώσεων) και ακολουθούν η άνοια από σωματίδια Lewy και η αγγειακή άνοια.⁵ Η άνοια συνιστά το τελικό αποτέλεσμα ποικίλων άλλων αιτιών, είτε πρωτογενών παθολογικών διεργασιών οι οποίες προσβάλλουν τον εγκέφαλο, είτε συστηματικών νοσημάτων που πλήττουν την εγκεφαλική λειτουργία δευτερογενώς.⁶

Τα στοιχεία δείχνουν ότι η διατροφή αντιπροσωπεύει έναν από τους ισχυρότερους τροποποιησιμους περιβαλλοντικούς παράγοντες που μπορούν να δράσουν ευεργετικά στην πρόληψη της άνοιας και στην καταπολέμησή της. Στην παρούσα εργασία μελετώνται πρόσφατες έρευνες, ώστε να δοθεί μια σαφέστερη εικόνα σχετικά με την ευεργετική δράση των βιταμινών και των αντιοξειδωτικών στη μνήμη, με στόχο την πρόληψη της άνοιας.

2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ο αριθμός των ατόμων με άνοια εκτιμάται ότι θα τριπλασιαστεί τα επόμενα 30 έτη.⁷ Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, το 2010 η νόσος Alzheimer, ως ο κύριος τύπος άνοιας, αποτέλεσε την πέμπτη κύρια αιτία θανάτου των ηλικιωμένων.⁷ Η αύξηση αναμένεται κυρίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Ήδη το 58% των ατόμων με άνοια διαμένει σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος, αλλά μέχρι το 2050 αναμένεται αύξηση του ανωτέρω ποσοστού στο 68%.^{8,9} Η ταχύτερη αύξηση της συχνότητας στον ηλικιωμένο πληθυσμό παρατηρείται στην Κίνα, στην Ινδία και στους γείτονές τους στη νότια Ασία και στον δυτικό Ειρηνικό. Η άνοια επηρεάζει κυρίως τους ηλικιωμένους, αν και αναφέρονται όλο και πιο συχνά περιπτώσεις έναρξης πριν από την ηλικία των 65 ετών. Η άμεση συσχέτιση της νόσου με την ηλικία αποδίδεται στο γεγονός ότι ανήκει στα νοσήματα φθοράς.^{8,10}

Στην Ευρώπη, εκτιμάται ότι ο αριθμός των ατόμων που πάσχουν από άνοια θα αυξηθεί, από 7,7 εκατομμύρια το 2001, σε 15,9 εκατομμύρια το 2040. Ανάλογη αύξηση προβλέπεται και στην οικονομική δαπάνη της ευρωπαϊκής ηπείρου για την αντιμετώπιση της νόσου, η οποία αναμένεται να αυξηθεί κατά 43% περίπου τη χρονική περίοδο 2008–2030, γεγονός που αντιστοιχεί σε αύξηση >250 δισεκατομμύρια €. ^{8,10,11}

Η άνοια κατατάσσεται στην τρίτη πλέον δαπανηρή νόσο μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο, εξ αιτίας του αυξημένου κόστους που απαιτείται για την πρόληψη, τη διάγνωση, τη θεραπεία και τη διαχείρισή της.¹² Με τις μέχρι σήμερα οικονομικές μελέτες, το κόστος της νόσου Alzheimer στην Ελλάδα, λαμβάνοντας υπ' όψη τη φαρμακευτική αγωγή, τα ιατρικά έξοδα, τα έξοδα μεταφοράς και τα έξοδα διαβίωσης, εκτιμάται σε 20.996 € ετησίως ανά ασθενή. Στη χώρα μας φαίνεται ότι το οικογενειακό περιβάλλον και οι φροντιστές είναι εκείνοι που επωμίζονται το βάρος της φροντίδας των ασθενών με ανοϊκό σύνδρομο, οι απαιτήσεις φροντίδας του οποίου κατά το αρχικό, ήπιο στάδιο ανέρχονται σε 57 ώρες εβδομαδιαία, ενώ στο βαρύ στάδιο έως 102 ώρες.¹³ Το γυναικείο φύλο προσβάλλεται πολύ πιο συχνά. Στην Ελλάδα, σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη το 2012, υπάρχουν 200.000 άτομα με άνοια και μέχρι το 2050 ο αριθμός αυτός αναμένεται να υπερβεί τις 600.000.¹⁴

Λαμβάνοντας υπ' όψη τη σοβαρότητα της κατάστασης, είναι αναγκαία η λήψη μέτρων για την πρόληψη και την αντιμετώπιση της άνοιας, ώστε να μετριαστούν οι κοινωνικοοικονομικές της επιπτώσεις.¹¹

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη ή την αντιμετώπιση της νόσου Alzheimer. Υπάρχουν περιορισμένες ενδείξεις για πιθανότητα αποτρεπτικής δράσης όσον αφορά στην εκδήλωση της νόσου για τη μεσογειακή δίαιτα, με διατροφή που περιλαμβάνει ελαιόλαδο, φρούτα, όσπρια, λαχανικά, ψάρι και σε πολύ μικρότερο βαθμό κρέας, την ενασχόληση με πνευματικής φύσης παιχνίδια, όπως το σκάκι και τα σταυρόλεξα, και την εκμάθηση ξένων γλωσσών. Η καθημερινή άσκηση, η εκμάθηση χορών, η στήριξη από την οικογένεια και τους φίλους, αλλά και η συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες μέσω συλλόγων, επίσης περιλαμβάνονται στην πρόληψη.^{15,16}

3. ΔΡΑΣΗ ΒΙΤΑΜΙΝΩΝ

3.1. Βιταμίνες του συμπλέγματος Β

Το σύμπλεγμα βιταμινών Β εμπλέκεται σε πολλές πτυχές της λειτουργίας του εγκεφάλου, περιλαμβανομένης της παραγωγής ενέργειας, της σύνθεσης και της επισκευής

του DNA και του RNA. Επί πλέον, επιδρά σε γονιδιωματικές και μη γονιδιωματικές αντιδράσεις μεθυλίωσης και σε αντιδράσεις κυτταρικής σηματοδότησης και σύνθεσης νευροδιαβιβαστών.¹⁷ Ένας ικανός αριθμός ενδείξεων επιβεβαιώνει ότι οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β έχουν αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και ενεργούν προστατευτικά έναντι των νευροεκφυλιστικών μηχανισμών.¹⁷⁻¹⁹

3.1.1. Βιταμίνη Β1 (θειαμίνη). Η βιταμίνη Β1, γνωστή και ως θειαμίνη (Τ), σχετίζεται με την καλή λειτουργία του νευρικού συστήματος, συμβάλλοντας στη λειτουργία της μνήμης, στην ικανότητα της μάθησης και στην κίνηση. Το 1/3 των ασθενών με νόσο Alzheimer εμφανίζει μειωμένα επίπεδα θειαμίνης στον ορό του αίματος.²⁰ Η θειαμίνη είναι αναγκαία για τη δράση νευροδιαβιβαστών (ακετυλοχολίνη), ενώ συμβάλλει στην προφύλαξη των νευρών από βλάβες (μυελίνη). Επίσης, διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στη διάσπαση των τροφών και στην απελευθέρωση ενέργειας, όσο και στη διατήρηση της καλής λειτουργίας του νευρικού συστήματος. Διαταραχή των ενζυμικών αντιδράσεων όπου συμμετέχει η Β1 έχει παρατηρηθεί σε πολλές νευροεκφυλιστικές παθήσεις.²¹

Πειραματικά δεδομένα από προκλινικά μοντέλα δείχνουν ότι η έλλειψη θειαμίνης οδηγεί σε γνωστικά ελλείμματα και ελλείμματα μνήμης. Υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η ανεπάρκεια θειαμίνης προκαλεί ανωμαλίες που είναι παρόμοιες με εκείνες της νόσου Alzheimer, ενώ φαίνεται ότι η αύξησή της στον εγκέφαλο μπορεί να είναι ευεργετική για τους ασθενείς με τη νόσο.²²

3.1.2. Βιταμίνη Β2 (ριβοφλαβίνη). Η βιταμίνη Β2, που ονομάζεται και ριβοφλαβίνη, συνδέεται εκτός των άλλων και με την καλή λειτουργία του νευρικού συστήματος, συμβάλλοντας στην πρόληψη διαφόρων νευρολογικών διαταραχών, όπως η νευρική υπερένταση.¹⁷

3.1.3. Βιταμίνη Β3 (νιασίνη). Περιλαμβάνει δύο συγγενικά συστατικά, το νικοτινικό οξύ και το νικοτιναμίδιο ή νιασιναμίδιο. Συνιστά πρόδρομη ένωση δύο συνενζύμων, του νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίου (NAD) και της φωσφορυλιωμένης μορφής του φωσφορικού νικοτιναμιδο-αδενινο-δινουκλεοτιδίου (NADP) και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο σε πολλά μεταβολικά μονοπάτια.¹⁷

Η νιασίνη έχει συνδεθεί με τη βελτίωση της μνήμης, τη διατήρηση περισσότερων νευρωνικών κυττάρων και τη μείωση της εναπόθεσης των πρωτεϊνών tau. Το νικοτιναμίδιο, ως αναστολέας αποακετυλάσης ιστόνης (HDAC), είναι αποτελεσματικό στην παρεμπόδιση της εξέλιξης της νόσου Alzheimer και μπορεί να αποτρέψει το μεγαλύτερο μέρος της υπερφωσφορυλίωσης της πρωτεΐνης tau.²³

3.1.4. Βιταμίνη Β5 (παντοθενικό οξύ). Η βιταμίνη Β5 απο-

τελεί απαραίτητο δομικό συστατικό για τη σύνθεση και τον μεταβολισμό του συνενζύμου Α (CoA). Εμπλέκεται στη σύνθεση πολλών νευροδιαβιβαστών και στεροειδών ορμονών. Για τον λόγο αυτόν, συμβάλλει στη μείωση διαφόρων διαταραχών, όπως η ανησυχία και η κατάθλιψη, καθώς και στην προστασία έναντι της γνωστικής εξασθένησης.¹⁷ Το CoA επίσης βελτιώνει την εγκεφαλική λειτουργία με την προαγωγή της σύνθεσης της ακετυλοχολίνης, η οποία φαίνεται να σχετίζεται με τη μάθηση και τη μνήμη.²⁴

Η υπέρμετρη πρόσληψη παντοθενικού οξέος έχει δείχθει ότι μπορεί να συσχετίζεται με αυξημένο φορτίο β-αμυλοειδούς στις περιοχές του εγκεφάλου σε άτομα με γνωστική εξασθένηση.²⁵

3.1.5. Βιταμίνη Β6 (πυριδοξίνη). Απαντάται σε έξι διαφορετικές μορφές στα θηλαστικά, στις οποίες περιλαμβάνονται η πυριδοξαμίνη, η πυριδοξάλη και η πυριδοξίνη. Οι τρεις αυτές ενώσεις μετατρέπονται σε φωσφορική πυριδοξάλη (PLP, φωσφορική-5-πυριδοξάλη, P5P), η οποία είναι συμπαράγοντας για > 140 ένζυμα και συμμετέχει σχεδόν στο 4% των ενζυμικών δραστηριοτήτων του ανθρώπου.²¹ Επίσης γνωστή ως πυριδοξίνη, η βιταμίνη Β6, εκτός από τον ρόλο της ως αναγκαίου συμπαράγοντα στον κύκλο του φολικού οξέος, συμμετέχει ως συνένζυμο στον μεταβολισμό των αμινοξέων περιορίζοντας την ταχύτητα σύνθεσης νευροδιαβιβαστών, όπως η ντοπαμίνη, η σεροτονίνη, το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), η νοραδρεναλίνη και η μελατονίνη. Ο ρόλος της βιταμίνης Β6 θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικός. Ακόμη και η ήπια ανεπάρκεια της μπορεί να επιφέρει μείωση της παραγωγής του GABA και της σύνθεσης σεροτονίνης.¹⁷

Η φωσφορική-5-πυριδοξάλη είναι κυρίως γνωστή για τη συμμετοχή της στον μεταβολισμό ενός ατόμου άνθρακα (C-1) και για τη σύνδεσή της με τη ρύθμιση της σύνθεσης ομοκυστεΐνης. Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ που παράγεται κατά τον μεταβολισμό της μεθειονίνης. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης Β6 συνεργεί στην ήπια έως μέτρια υπερομοκυστεϊναιμία, καθώς προκαλεί αύξηση των συγκεντρώσεων της ομοκυστεΐνης στον ορό του αίματος λόγω αναστολής της μετατροπής της σε μεθειονίνη (θειούχο αμινοξύ). Η υπερομοκυστεϊναιμία έχει δείχθει ότι αποτελεί έναν πολύ γνωστό παράγοντα κινδύνου υποφλοιώδους αγγειακής άνοιας, μέσω της πρόκλησης ενδοθηλιακής βλάβης, καθώς και της νόσου Alzheimer και της νόσου του Parkinson.²¹ Σημαντική αύξηση των επιπέδων της ομοκυστεΐνης έχουν βρεθεί επίσης σε διάιτες με υψηλή περιεκτικότητα μεθειονίνης και χαμηλή σε φολικό οξύ, βιταμίνη Β6 και Β12. Φαίνεται ότι μια τέτοια διαίτα σχετίζεται με εγκεφαλογαγγειακή δυσλειτουργία και νευρωνικό εκφυλισμό.²⁶

3.1.6. Βιταμίνη Β7 (βιοτίνη). Είναι ευρέως γνωστή για τον ρόλο της ως συνένζυμο σε τέσσερις καρβοξυλάσες,

την ακετυλο-CoA, την πυροσταφυλική καρβοξυλάση, τη β-μεθυλο-κρωτονυλο-CoA καρβοξυλάση και την προπιονυλο-CoA καρβοξυλάση.^{17,21}

Η ανεπάρκεια της βιοτίνης έχει ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα δενδριτικά κύτταρα (αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα DCs). Τα DCs παράγουν υψηλά επίπεδα του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α), της ιντερλευκίνης-1β (IL-1β), της ιντερλευκίνης-23 (IL-23) και της ιντερλευκίνης-12 (p40), τα οποία εκκινούν τα βοηθητικά T-λεμφοκύτταρα (Th-cell) να απαντήσουν έναντι της ιντερφερόνης-γ (IFN-γ) και της ιντερλευκίνης-17A (IL-17), ενεργοποιώντας τα προφλεγμονώδη κύτταρα Th1 και Th17.²⁷

Η αύξηση της έκφρασης των δεικτών ενεργοποίησης DC σε απόκριση προς λιποπολυσακχαρίτες (LPS) εμφανίζει μεταβολή κατά την ανεπάρκεια ή την υπερέπάρκεια της βιοτίνης. Έχει δειχθεί ότι τα διεγερμένα με LPS και ανεπαρκή σε βιοτίνη DCs οδηγούν σε σημαντικά υψηλότερα επίπεδα IFN-γ, IL-17 και IL-22 από τα CD4 T-κύτταρα, σε σύγκριση με DCs μάρτυρες. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι η έλλειψη βιοτίνης ενισχύει τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις των δενδριτικών κυττάρων.²⁷

3.1.7. Βιταμίνη B9 (φυλλικό οξύ ή φολικό οξύ). Το φυλλικό οξύ είναι επίσης γνωστό ως 5-μεθυλοτετραϋδροφυλλόλη (5-MTHF) και αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο για τη σύνθεση του DNA και των νευροδιαβιβαστών. Συμμετέχει ιδιαίτερα στον μεταβολισμό του DNA-RNA, στον μεταβολισμό της ομοκυστεΐνης (Hcy), καθώς και στην παρεμπόδιση της συσσώρευσής της. Τα χαμηλά επίπεδα φυλλικού οξέος μειώνουν την απορρόφηση της βιταμίνης B12, με ενδεχόμενο αποτέλεσμα την ενεργοποίηση φλεγμονωδών διεργασιών, εξηγώντας έτσι τη σχέση των δύο αυτών οργανικών χημικών ενώσεων με τον κίνδυνο εμφάνισης νόσου Alzheimer.^{28,29} Συνεπώς, η συμπληρωματική λήψη του φολικού οξέος μπορεί να βελτιώσει τη γνωστική ικανότητα και τους δείκτες της νευροφλεγμονής στα πρώιμα στάδια της νόσου Alzheimer,²⁸ καθώς και να μειώσει τα επίπεδα ολικής ομοκυστεΐνης στο πλάσμα, βελτιώνοντας έτσι τις γνωστικές επιδόσεις των ασθενών, όπως της ενεργού μνήμης, της ταχύτητας επεξεργασίας των πληροφοριών και της λεκτικής ευχέρειας.³⁰

3.1.8. Βιταμίνη B12 (κοβαλαμίνη). Εμπλέκεται στον μεταβολισμό των κυττάρων του ανθρώπινου σώματος και είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη φυσιολογική λειτουργία του νευρικού συστήματος, μέσω του ρόλου της στη σύνθεση της μυελίνης και της ωρίμανσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον μυελό των οστών.³¹ Η έλλειψη της βιταμίνης B12 ενδέχεται να σχετίζεται με νευροψυχιατρικές διαταραχές που έχουν επιπτώσεις στη γνωστική λειτουργία και με την εμφάνιση της νόσου Alzheimer.³²

Η βιταμίνη B12 μαζί με το φυλλικό οξύ και τη βιταμίνη B6 δρουν ως συμπαραγόντες για τη μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης και η έλλειψή τους μπορεί να αναστείλει τη διαδικασία του μεταβολισμού της, προκαλώντας αύξηση των επιπέδων της και μείωση της μεθυλίωσης του DNA μέσω της SAM (S-αδενοσυλμεθειονίνη).³³

Ενδιαφέρον προκαλεί το γεγονός ότι η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση της ρύθμισης της πρεσενιλίνης 1 (PSEN1) και του ενζύμου διάσπασης β-σεκρετάσης, της β-περιοχής της APP (BACE), μέσω της υπομεθυλίωσης των γονιδιακών προαγωγέων τους, οδηγώντας σε συσσώρευση Αβ αμυλοειδούς. Ειδικότερα, η ανεπάρκεια της βιταμίνης B12 φαίνεται να επηρεάζει τη λειτουργία ορισμένων από τις μεθυλοτρανσφεράσες του DNA (DNA MTase).³² Επιπρόσθετα, η ανεπάρκεια σε βιταμίνη B12 οδηγεί σε μειωμένη απόκριση στη θεραπεία με αναστολείς της ακετυλοχολινεστεράσης σε άτομα που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer,³⁴ ενώ η λήψη της φαίνεται να βελτιώνει τη βαθμολογία της δοκιμασίας MMSE (Mini Mental State Examination – μια δοκιμασία για τη διάγνωση της νόσου Alzheimer).³⁵

Έχει διαπιστωθεί ότι η υψηλότερη πρόσληψη φυλλικού οξέος σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Αντίθετα, δεν έχει βρεθεί αξιόπιστη αντίστοιχη συσχέτιση για την αυξημένη λήψη βιταμινών B6 και B12.³⁶

3.2. Βιταμίνη C

Το ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C) έχει μελετηθεί εκτενώς και έχει βρεθεί μια διαταραχή της ομοιόστασής του κατά τον νευροεκφυλισμό, καθώς αποτελεί ένα βασικό αντιοξειδωτικό του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Το ασκορβικό οξύ απελευθερώνεται από τα γλοιακά κύτταρα στη συναπτική σχισμή και απορροφάται από νευρώνες δρώντας ως αντιοξειδωτική άμυνα για τη διατήρηση του νευρωνικού μεταβολισμού και της συναπτικής λειτουργίας. Η αλληλεπίδραση του δικτύου νευρώνων-αστροκυττάρων βρέθηκε ότι λειτουργεί ως βασικός μηχανισμός δράσης του ασκορβικού οξέος, ο οποίος συμμετέχει στην αντιοξειδωτική άμυνα του εγκεφάλου. Το ασκορβικό οξύ αμβλύνει το οξειδωτικό stress που προκαλείται σε περίσσεια γλουταμικού, προστατεύοντας τα νευρικά κύτταρα από την υπερβολική διέγερση, η οποία ευθύνεται για την απόπτωση των νευρώνων και για την εμφάνιση νευροεκφυλιστικών νόσων. Επί πλέον, προστατεύει τα κύτταρα του νευροβλαστώματος SH-SY5Y από την απόπτωση, η οποία προκαλείται από την παρουσία των πρωτεϊνών β-αμυλοειδούς, μειώνοντας τον ρυθμό παραγωγής του. Τέλος, παρέχει προστασία έναντι της υπεροξείδωσης των λιπιδίων του πλάσματος και των λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας. Τα λιποφιλικά

παράγωγα του ασκορβικού οξέος έχουν προστατευτικό ρόλο στη βλάβη που προκαλείται στο ενδοθήλιο από την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η ενδοθηλιακή δυσλειτουργία συνδέεται με την αρτηριακή δυσκαμψία, η οποία με τη σειρά της είναι ισχυρός προγνωστικός παράγοντας γνωστικής έκπτωσης.³⁷⁻³⁹

Άξιος αναφοράς είναι ο συνδυασμός του μείγματος από εκχύλισμα σχιζάνδρας (*Schisandra chinensis*) και ασκορβικού οξέος, ο οποίος φαίνεται να συμβάλλει στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας. Ο εν λόγω συνδυασμός οδηγεί στην αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης PSD-95 (postsynaptic density protein 95), η οποία συσχετίζεται με την αυξημένη έκφραση του εγκεφαλικού νευροτροφικού παράγοντα (BDNF). Επίσης, μπορεί να μειώσει το οξειδωτικό stress το οποίο προκαλείται από την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου, ενισχύοντας τη μιτοχονδριακή αναπνοή των ιπποκαμπικών νευρώνων και αυξάνοντας την έκφραση βασικών πρωτεϊνών σχετιζόμενων με τη συναπτική πλαστικότητα του ιπποκάμπου.⁴⁰

Το ασκορβικό οξύ μπορεί να θεωρηθεί ως ένα ζωτικής σημασίας αντιοξειδωτικό, το οποίο συμβάλλει στην αποκατάσταση των νευρώνων.⁴¹ Υπάρχουν ασφαλή δεδομένα ότι αποτελεί έναν φυσικό τρόπο αντιμετώπισης της εξασθένησης της μνήμης που προκαλείται από τη νόσο Alzheimer και τη γήρανση.³⁷

3.3. Βιταμίνη Ε

Η βιταμίνη Ε περιλαμβάνει μια ομάδα οκτώ ενώσεων, οι οποίες διακρίνονται σε δύο κατηγορίες, τις τοκοφερόλες και τις τοκοτριενόλες, κάθε μια από τις οποίες έχει τέσσερα μέλη (α, β, γ και δ).⁴² Η βιολογική δραστηριότητα των δύο κατηγοριών ποικίλλει. Ωστόσο, ο κύριος ρόλος τους είναι ο αντιοξειδωτικός, καθώς συμβάλλουν στην προστασία των κυτταρικών μεμβρανών από την οξειδωση εμποδίζοντας την οξειδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων. Η βιταμίνη Ε είναι ευρέως γνωστή για τις αντιοξειδωτικές, τις νευροπροστατευτικές, τις αντιφλεγμονώδεις και τις υποχοληστερολαιμικές της ιδιότητες. Ιδιαίτερα η α-τοκοφερόλη θεωρείται ένα από τα πλέον σημαντικά αντιοξειδωτικά για την ενίσχυση και τη διατήρηση της υγείας του εγκεφάλου. Η σπουδαιότητα της βιταμίνης Ε στη λειτουργία του εγκεφάλου αναγνωρίζεται από το γεγονός ότι οι φορείς της γονιδιακής μετάλλαξης του γονιδίου *α-TTP* αναπτύσσουν προοδευτική παρεγκεφαλιδική αταξία (spinocerebellar ataxias, SCA), με απώλεια των αντανάκλαστικών, απώλεια της κιναισθησίας και ανεπάρκεια της βιταμίνης Ε. Στον εγκέφαλο, η έκφραση της *α-TTP* εμφανίζεται υψηλότερη στην παρεγκεφαλίδα και στα αστροκύτταρα, τα οποία παρέχουν βιταμίνη Ε στους γειτονικούς νευρώνες. Επίσης,

η έκφραση *α-TTP* αυξάνεται στον εγκέφαλο ασθενών με νευροεκφυλιστικές νόσους, υποδηλώνοντας ότι η βιταμίνη Ε διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νευροπροστασία μέσω της αντιοξειδωτικής της δράσης.^{43,44}

Μολονότι τα επίπεδα της βιταμίνης Ε σε ασθενείς με νόσο Alzheimer ανιχνεύονται μειωμένα, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες, οι πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα της αναπλήρωσής της, η οποία στοχεύει στην επιβράδυνση του ρυθμού εξέλιξης της νόσου, εμφανίζονται ασαφείς και αντικρουόμενες.⁴² Γενικά, έχει βρεθεί ότι η βιταμίνη Ε δεν επιδρά σημαντικά στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο Alzheimer ή εμφανίζουν ήπια γνωστική εξασθένηση.⁴³

Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις ότι η α-τοκοφερόλη συνδέεται με τον αναστολέα ακετυλοχολινεστεράσης και δρα ευεργετικά στον περιορισμό της νόσου Alzheimer, σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια μορφή της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, το συμπλήρωμα α-τοκοφερόλης βρέθηκε να αυξάνει τη λειτουργική αυτονομία και να περιορίζει τη λειτουργική εξασθένηση των πασχόντων οι οποίοι λάμβαναν αναστολέα ακετυλοχολινεστεράσης.⁴⁵

Δεδομένου ότι το οξειδωτικό stress αποτελεί πρώιμο χαρακτηριστικό της νόσου Alzheimer, έχουν γίνει πολλές προσπάθειες ελέγχου της αποτελεσματικότητας της αντιοξειδωτικής θεραπείας. Ωστόσο, τα μέχρι σήμερα δεδομένα έχουν δείξει περιορισμένη αποτελεσματικότητα της βιταμίνης Ε στην επιβράδυνση της εξέλιξης της άνοιας. Η αποτυχία της αυτή αποτελεί το «αντιοξειδωτικό παράδοξο», γιατί αν και η βιταμίνη Ε διαδραματίζει αντιοξειδωτικό ρόλο, η δράση της φαίνεται να μην είναι απαραίτητα αποτελεσματική.⁴²

3.4. Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D είναι μια στεροειδής ορμόνη που ρυθμίζει την έκφραση σχεδόν 900 γονιδίων.⁴⁶ Θεωρείται ζωτικής σημασίας για τη διατήρηση των γνωστικών λειτουργιών και την προαγωγή της υγιούς γήρανσης. Υποδοχείς της βιταμίνης D υπάρχουν σε πολλές περιοχές του εγκεφάλου που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη της μνήμης και τις γνωστικές λειτουργίες.⁴⁷ Πρόκειται για μια πλειοτροπική ορμόνη που ρυθμίζει τις συστηματικές και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις του ΚΝΣ.⁴⁸ Η βιταμίνη D εικάζεται ότι ασκεί τα αποτελέσματά της μέσω διαφορετικών νευρικών οδών. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί δράσης της είναι ασαφείς, τα στοιχεία δείχνουν ότι η βιταμίνη D μπορεί να προστατεύσει από τη γνωστική δυσλειτουργία. Οι μηχανισμοί προστασίας παρέχονται μέσω της επίδρασής της στη νευροπροστασία, στη ρύθμιση της διεγερσιμότητας, στη δημιουργία δενδριτικών δυναμικών ενεργείας, στη νευροδιαβίβαση, στη συναπτική πλαστικό-

τητα, στην ανοσοποίηση και στη συμμετοχή στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης. Επίσης, το ασβέστιο επιδρά προστατευτικά στο αγγειακό σύστημα και στη διαμόρφωση των αγγειακών παραγόντων κινδύνου. Επί πλέον, η *in vitro* ανάλυση έδειξε ότι η θεραπεία με βιταμίνη D αναστέλλει την παραγωγή του παράγοντα TNF-α και της κυτταροκίνης IL-6, υποδηλώνοντας έναν αντιφλεγμονώδη ρόλο.⁴⁷

Παρά την ύπαρξη ενός μεγάλου αριθμού βιβλιογραφικών δεδομένων, υφίσταται αβεβαιότητα σχετικά με τον ρόλο της βιταμίνης D ως βιοδείκτη στη νόσο Alzheimer.⁴⁶ Ενδέχεται η λήψη συμπληρωμάτων βιταμίνης D να συμβάλλει στη βελτίωση της μνήμης και της νευρογένεσης, όταν λαμβάνεται κατά τα πρώτα στάδια της νόσου Alzheimer,⁴⁹ καθ' ότι υπάρχει συσχέτιση της χαμηλής συγκέντρωσης ασβεστίου στη μέση ηλικία με την εμφάνιση άνοιας. Τα στοιχεία αυτά ενισχύουν την άποψη ότι η βιταμίνη D βοηθά στη διατήρηση της υγείας των νευρώνων και διαδραματίζει ρόλο προστατευτικό έναντι παραγόντων κινδύνου που ευθύνονται για την εμφάνιση άνοιας. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω μελέτη για την επιβεβαίωση της χρησιμότητάς της ως θεραπευτικού εργαλείου, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε μια ποικιλία νευρολογικών διαταραχών και ειδικότερα στην άνοια.⁵⁰

4. ΔΡΑΣΗ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ

4.1. Κουρκουμίνη

Η κουρκουμίνη (curcumin) ή διφερουλοϋλμεθάνιο (diferuloylmethane ή 1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει νευροπροστατευτικές ιδιότητες λόγω των αντιφλεγμονωδών και των αντιοξειδωτικών της δράσεων. Επίσης, έχει αναγνωριστεί ότι προστατεύει τους νευρώνες, αποτρέποντας τη συσσώρευση του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου στον εγκέφαλο και ταυτόχρονα δεσμεύεται στις αμυλοειδείς πλάκες. Ωστόσο, η κλινική χρησιμότητα της κουρκουμίνης είναι περιορισμένη λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας, καθώς και άλλων περιορισμών, όπως της χημικής αστάθειας και της ταχείας αποδόμησής της.⁵¹

Πιο συγκεκριμένα, η κουρκουμίνη φαίνεται να οδηγεί σε μείωση των επιπέδων των ενζύμων glycogen synthase kinase 3 (GSK-3), cyclin dependent kinase 5 (CDK5), των κυτταροκινών (p35), της ελαφράς α-αλυσίδας και της πρωτεΐνης p25. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η κουρκουμίνη δρα μειώνοντας την υπερφωσφορυλίωση της πρωτεΐνης τ και τον λόγο A42/A40, με αποτέλεσμα να αντιστρέφει σημαντικά τις επαγόμενες βλάβες. Καθ' ότι διασχίζει τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, λόγω της λιπόφιλης φύσης της, η κουρκουμίνη μπορεί να δεσμευτεί σε συσσωματώματα

του β-αμυλοειδούς και να μειώσει τις οξείες και τις χρόνιες φλεγμονές, οι οποίες σχετίζονται με την παθογένεση της νόσου Alzheimer.⁵²

4.2. *Ginkgo biloba*

Το *Ginkgo biloba* (γκίνγκο μπιλόμπα) ανήκει στα αιωνόβια δένδρα και αναπτύσσεται κυρίως σε περιοχές της νοτιοδυτικής και ανατολικής Κίνας. Το εκχύλισμα των φύλλων του χρησιμοποιείται εκτός των άλλων και ως πιθανή θεραπεία για την άνοια και τη νόσο Alzheimer.⁵³ Το *Ginkgo biloba* επηρεάζει τα επίπεδα των νευροδιαβιβαστών, ενισχύει τη νευροπλαστικότητα, συμβάλλει στην πρόληψη του εγκεφαλικού οιδήματος και παρέχει νευροπροστασία.⁵⁴

Το εκχύλισμα *Ginkgo biloba* φαίνεται να παρεμβαίνει σε παθολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται τόσο στη νόσο Alzheimer όσο και στην αγγειακή άνοια. Αποκαθιστά την εξασθενημένη μιτοχονδριακή λειτουργία, βελτιώνοντας έτσι την παροχή ενέργειας στους νευρώνες, αυξάνει τη νευρογένεση του ιππόκαμπου, συμβάλλει στην απενεργοποίηση των τοξικών ριζών του οξυγόνου και αναστέλλει τη συσσώρευση πεπτιδίων πρωτεΐνης Αβ.⁵⁵ Έχει διαπιστωθεί σημαντική βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας σε όσους έλαβαν το εκχύλισμα, ενώ υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ελάττωσης των νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων, αύξησης λειτουργικών ικανοτήτων και γενικής βελτίωσης της ποιότητας ζωής.⁵⁶

Ωστόσο, η λήψη του *Ginkgo biloba* από πάσχοντες με αιμορραγικές διαταραχές, καθώς και η ταυτόχρονη λήψη του με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), με αντιαιμοπεταλιακές ή αντιπηκτικές θεραπείες, απαιτεί προσοχή και θα πρέπει να αποφεύγεται, λόγω του ενδεχόμενου κινδύνου πρόκλησης αιμορραγιών.⁵⁷

4.3. *Bacopa monnieri*

Το *Bacopa monnieri* (μπακόπα του Μονιέ), αλλιώς γνωστό ως μπράχμι, είναι ένα γένος υδρόβιων φυτών, που αποτελείται από 146 είδη, τα οποία βρίσκονται διασκορπισμένα σε όλες τις υποτροπικές περιοχές του πλανήτη και των δύο ημισφαιρίων.⁵⁸ Από την ανάλυση υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης (high performance liquid chromatography, HPLC) διαπιστώθηκε ότι το βιοδραστικό συστατικό (bacoside), που απομονώθηκε σε επίμυες μετά από τη λήψη του *Bacopa monnieri*, μπορούσε να αλληλεπιδράσει με τους νευροδιαβιβαστές και να συμβάλλει στη βελτίωση της μνήμης και της μαθησιακής ικανότητας. Οι χημικές ενώσεις του *Bacopa monnieri* είναι συνήθως μη πολικοί γλυκοζίτες, οι οποίοι διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό μέσω της απλής παθητικής διάχυσης που προκαλείται από

λιπίδια. Η χορήγηση του *Bacopa monnieri* ανέστειλε την υπεροξειδωση των λιπιδίων (LPO) των επίμυων, ειδικά στον ιππόκαμπο, στον προμετωπιαίο φλοιό και στο ραβδωτό σώμα του εγκεφάλου. Επίσης, παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων της γλουταθειόνης (GSH), παρεμπόδιση της συσσώρευσης της λιποφουσκίνης, ενίσχυση της σύνθεσης του χολινεργικού νευροδιαβιβαστή της ακετυλοχολίνης, αναστολή της δημιουργίας ενδοκυτταρικού οξειδωτικού φορτίου ROS και διατήρηση του δυναμικού των μιτοχονδριακών μεμβρανών.^{59,60}

Η αποτελεσματικότητα του εκχυλίσματος του *Bacopa monnieri* διαπιστώθηκε με τη βελτίωση των βαθμολογιών των δοκιμασιών ανάκλησης της μνήμης, καθώς και με τη βελτίωση των νοητικών λειτουργιών σε όσους έκαναν χρήση του. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι συμβάλλει στη μείωση της δραστηριότητας της ακετυλοχολινεστεράσης (AChE).⁶¹ Η λήψη του οδηγεί επίσης σε μείωση των καρδιακών παλμών και των συμπτωμάτων κατάθλιψης και άγχους. Συμπεραίνεται λοιπόν με ασφάλεια ότι η χορήγηση εκχυλίσματος *Bacopa monnieri* ενδέχεται να βελτιώσει τη μνήμη και να προσφέρει νευροπροστατευτικό ρόλο έναντι της νόσου Alzheimer.⁶²

5. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Λαμβάνοντας υπ' όψη τις τεράστιες διαστάσεις, σε συνδυασμό με τις απαισιόδοξες προβλέψεις, του κοινωνικοοικονομικού αντίκτυπου που προκαλείται από την αύξηση του αριθμού των ατόμων με άνοια, έγινε μια προσπάθεια διερεύνησης βασικών παραγόντων πρόληψής της. Στόχος της διερεύνησης ήταν η μελέτη διατροφικών παραγόντων οι οποίοι ενδέχεται να οδηγήσουν στην αποφυγή ή στην ελαχιστοποίηση των δυσάρεστων επιπτώσεων της νόσου.

Τα ευρήματα που αφορούν στις βιταμίνες Β, C, D, E αποδεικνύουν την προστατευτική τους δράση έναντι του κινδύνου εμφάνισης άνοιας. Εκτός από την πρόληψη,

έντονες ήταν και οι θεραπευτικές ενδείξεις τους. Όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στον πίνακα 1, πολλές καθημερινές τροφές πιθανόν να αποτελέσουν πηγή των βασικών βιταμινών και κατ' επέκταση μια «θωράκιση» στις δυσάρεστες συνέπειες της άνοιας.

Άξια αναφοράς αποτελεί η δράση των αντιοξειδωτικών. Μελετήθηκε η δράση της κουρκουμίνης, του *Ginkgo biloba* και του *Bacopa monnieri*. Κάθε μελέτη που εκπονήθηκε με στόχο τη διασαφήνιση της δράσης τους στη μνήμη ανέδειξε την αποτελεσματικότητά τους στην αντιμετώπιση της άνοιας, με ευρήματα που υποστήριζαν την ενδυνάμωση της μνήμης κατά τη λήψη τους.

Πίνακας 1. Πηγές πρόσληψης των διαφόρων τύπων της βιταμίνης Β που δρουν ευεργετικά στην αντιμετώπιση της άνοιας.

Βιταμίνες Β	Συναντώνται σε
Βιταμίνη Β1 (θειαμίνη)	Δημητριακά ολικής άλεσης, σιτάρι, ηλιόσποροι, όσπρια, σπαράγγια, αρακάς, φασολάκια, μπιζέλια, πέστροφα, χοιρινό κρέας, καρύδια, φρούτα, λαχανικά ⁶³
Βιταμίνη Β2 (ριβοφλαβίνη)	Δημητριακά ολικής άλεσης, κρέας, μανιτάρια, φασόλια σόγιας, γαλακτοκομικά, αυγά, μπρόκολο, λαχανάκια Βρυξελλών, σπανάκι, σκουμπρί, καλαμάρι ⁶⁴
Βιταμίνη Β3 (νιασίνη)	Μαγιά, κρέας, πουλερικά, τόνος, σολομός, δημητριακά, αρακάς, όσπρια, μανιτάρια, ηλιόσποροι ⁶⁵
Βιταμίνη Β5 (παντοθενικό οξύ)	Κοτόπουλο, άπαχο κρέας, πατάτες, βρώμη, ντομάτες, αυγά, μπρόκολο, δημητριακά ολικής άλεσης ²⁵
Βιταμίνη Β6 (πυριδοξίνη)	Έξι διαφορετικές μορφές στα θηλαστικά ²¹
Βιταμίνη Β7 (βιοτίνη)	Αυγά, τυρί, σουκώτι, μπανάνα, σολομός, σαρδέλα ⁶⁶
Βιταμίνη Β9 (φολικό οξύ)	Όσπρια, πράσινα φυλλώδη λαχανικά, ορισμένα φρούτα ⁶⁶
Βιταμίνη Β12 (κοβαλαμίνη)	Οστρακοειδή, σουκώτι, σκουμπρί, καβούρι, κόκκινο κρέας, γαλακτοκομικά, αυγά ⁶⁷

ABSTRACT

Vitamins and antioxidants for use against dementia: A literature analysis

F. ANTONIADOU,¹ T. PAPAMITSOU,¹ D. KAVVADAS,¹ D. ΚΑΠΟΥΚΡΑΝΙΔΟΥ,² Α. ΣΙΟΓΑ,¹ V. PAPALIAGKAS³

¹Laboratory of Histology and Embryology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, ²Laboratory of Physiology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, ³Laboratory of Physiology, International Hellenic University, Thessaloniki, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2021, 38(1):18–27

Dementia, commonly associated with Alzheimer's disease, is a chronic, progressive, neurodegenerative disorder that is directly linked to aging. Although the etiology of dementia is not fully understood, it is widely recognized as a multifactorial disease. Dementia is a disease with terrible consequences for patients, the most notable being depriva-

tion of their autonomy and degradation of their quality of life (QoL). Given the grim impact that it has, not only on the lives of individual patients, but also on the whole society, it is necessary to take measures to prevent and, if possible, treat dementia. Various scientific studies show that the Mediterranean diet could contribute to the prevention of dementia. Specifically, this type of diet includes olive oil, fruits, legumes, vegetables and fish. This is a review of the currently available studies documenting the contribution of dietary vitamins and antioxidants to the prevention of dementia. Search was made for recent bibliographic data and scientific papers, mainly from the last five years in medical research databases. Review of the literature showed that through a suitable diet, the intake of vitamins and antioxidants could shield the body against dementia. Unfortunately, a definitive, effective treatment for dementia has not yet been found, and for this reason the intake of vitamins and antioxidants were investigated as a preventive measure against degenerative brain diseases. It is of note that, among all their other responsibilities, health professionals are also responsible for promoting public health, educating their patients on the importance of prevention and motivating them to adopt healthy habits and a quality way of life.

Key words: Alzheimer's disease, Antioxidants, Dementia, Healthy diet prevention, Vitamins

Βιβλιογραφία

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dementia: Number of people affected to triple in next 30 years. *Saudi Med J* 2018, 39:318–319
2. ΤΣΟΛΑΚΗ Μ. Alzheimer: Νέες διαστάσεις στην προσέγγιση της νόσου. Στο: Γραμματικοπούλου Ε (Επιμ.) *Κοινωνία και υγεία VI*. Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα, 2006:55–66
3. HUGO J, GANGULI M. Dementia and cognitive impairment: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Clin Geriatr Med* 2014, 30:421–442
4. DUONG S, PATELT, CHANG F. Dementia: What pharmacists need to know. *Can Pharm J (Ott)* 2017, 150:118–129
5. FRISARDIV, SOLFRIZZI V, CAPURSO C, ΚΕΗΟΕ PG, IMBIMBO BP, SANTAMATO A ET AL. Aluminum in the diet and Alzheimer's disease: From current epidemiology to possible disease-modifying treatment. *J Alzheimers Dis* 2010, 20:17–30
6. ΜΠΑΜΠΑΤΣΙΚΟΥ Φ, ΝΟΤΑΡΑ Β, ΚΟΥΡΗ Μ, ΚΑΜΠΑ Ε, ΖΥΓΑ Σ, ΚΟΥΤΗΣ Χ. Άνοια και τρίτη ηλικία: Συγχρονική μελέτη σε αστικό και ημι-αστικό πληθυσμό. *Το Βήμα του Ασκληπιού* 2016, 15:258–273
7. WU YC, LIN YC, YU HL, CHEN JH, CHEN TF, SUN Y ET AL. Association between air pollutants and dementia risk in the elderly. *Alzheimers Dement (Amst)* 2015, 1:220–228
8. QIU C, KIVIPELTO M, VON STRAUSS E. Epidemiology of Alzheimer's disease: Occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009, 11:111–128
9. FERRI CP, PRINCE M, BRAYNE C, BRODALTY H, FRATIGLIONI L, GANGULI M ET AL. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study. *Lancet* 2005, 366:2112–2117
10. FISHMAN E. Risk of developing dementia at older ages in the United States. *Demography* 2017, 54:1897–1919
11. BACIGALUPO I, MAYER F, LACORTE E, DI PUCCHIO A, MARZOLINI F, CANEVELLI M ET AL. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of dementia in Europe: Estimates from the highest-quality studies adopting the DSM IV diagnostic criteria. *J Alzheimers Dis* 2018, 66:1471–1481
12. CASTRO DM, DILLON C, MACHNICKI G, ALLEGRI RF. The economic cost of Alzheimer's disease: Family or public burden? *Dement Neuropsychol* 2010, 4:262–267
13. ΚΑΪΤΕΛΙΔΟΥ Δ, ΚΑΛΟΓΕΡΟΠΟΥΛΟΥ Μ, ΜΟΥΓΙΑΣ ΑΑ, ΓΑΛΑΝΗΣ Π, ΚΟΝΤΟΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Ν, ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Π ΚΑΙ ΣΥΝ. Κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις της νόσου Alzheimer στην Ελλάδα: Πιλοτική μελέτη. *Νοσηλεία και Έρευνα* 2013, 35:72–83
14. ΣΑΚΚΑ Π, ΠΟΛΙΤΗΣ Α, ΣΚΑΡΜΕΑΣ Ν, ΚΥΡΙΟΠΟΥΛΟΣ Γ, ΒΙΔΑΛΗΣ Π, ΤΑΚΗΣ Δ ΚΑΙ ΣΥΝ. Εθνικό σχέδιο δράσης για την άνοια – νόσο Alzheimer. Εθνική Επιτροπή, Υπουργείο Υγείας, Ελλάδα, 2014:3
15. CREMONINI AL, CAFFA I, CEA M, NENCIONI A, ΟΔΕΤΤΙ Ρ, MONACELLI F. Nutrients in the prevention of Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev* 2019, 2019:9874159
16. POLIDORI MC, NELLES G, PIENKA L. Prevention of dementia: Focus on lifestyle. *Int J Alzheimers Dis* 2010, 2010:393579
17. KENNEDY DO. B vitamins and the brain: Mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients* 2016, 8:68
18. DOUAUD G, REFSUM H, DE JAGER CA, JACOBY R, NICHOLST, SMITH S ET AL. Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013, 110:9523–9528
19. FORD AH, ALMEIDA OP. Effect of vitamin B supplementation on cognitive function in the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Drugs Aging* 2019, 36:419–434
20. ΚΥΖΙΡΙΔΗΣ Θ. Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί και παθολογοανατομικές βλάβες στην εγκεφαλοπάθεια Wernicke. *Επιστημονικά Χρονικά* 2019, 24:132140
21. MORETTI R, PEINKHOFER C. B vitamins and fatty acids: What do they share with small vessel disease-related dementia? *Int J Mol Sci* 2019, 20:5797
22. GIBSON GE, HIRSCH JA, FONZETTI P, JORDAN BD, CIRIO RT, ELDER J. Vitamin B1 (thiamine) and dementia. *Ann N Y Acad Sci* 2016, 1367:21–30
23. VAKILINEZHAD MA, AMINI A, JAVAR HA, ΒΑΗΑ'ADDINI BEIGI ZARANDI BF, MONTASERI H, DINARVAND R. Nicotinamide loaded functionalized solid lipid nanoparticles improves cognition in Alzheimer's disease animal model by reducing Tau hyperphosphorylation. *Daru* 2018, 26:165–177
24. RONOWSKA A, SZUTOWICZ A, BIELARCZYK H, GUL-HINC S,

- KLIMASZEWSKA-LATA J, DYS A ET AL. The regulatory effects of acetyl-CoA distribution in the healthy and diseased brain. *Front Cell Neurosci* 2018, 12:169
25. LEE JH, AHN SY, LEE HA, WON KS, CHANG HW, OH JS ET AL. Dietary intake of pantothenic acid is associated with cerebral amyloid burden in patients with cognitive impairment. *Food Nutr Res* 2018, 62; doi:10.29219/fnr.v62.1415
 26. NURU M, MURADASHVILIN, KALANI A, LOMINADZE D, TYAGI N. High methionine, low folate and low vitamin B6/B12 (HM-LF-LV) diet causes neurodegeneration and subsequent short-term memory loss. *Metab Brain Dis* 2018, 33:1923–1934
 27. AGRAWAL S, AGRAWAL A, SAID HM. Biotin deficiency enhances the inflammatory response of human dendritic cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2016, 311:C386–C391
 28. CHEN H, LIU S, JI L, WUT, JIY, ZHOU Y ET AL. Folic acid supplementation mitigates Alzheimer's disease by reducing inflammation: A randomized controlled trial. *Mediators Inflamm* 2016, 2016:5912146
 29. ROBINSON N, GRABOWSKI P, REHMAN I. Alzheimer's disease pathogenesis: Is there a role for folate? *Mech Ageing Dev* 2018, 174:86–94
 30. DURGA J, VAN BOXTEL MP, SCHOUTEN EG, KOK FJ, JOLLES J, KATAN MB ET AL. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: A randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* 2007, 369:208–216
 31. CALDERÓN-OSPINA CA, NAVA-MESA MO. B vitamins in the nervous system: Current knowledge of the biochemical modes of action and synergies of thiamine, pyridoxine, and cobalamin. *CNS Neurosci Ther* 2020, 26:5–13
 32. ATHANASOPOULOS D, KARAGIANNIS G, TSOLAKI M. Recent findings in Alzheimer disease and nutrition focusing on epigenetics. *Adv Nutr* 2016, 7:917–927
 33. BARNARD ND, BUSH AI, CECCARELLI A, COOPER J, DE JAGER C, ERICKSON KI ET AL. Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014, 35(Suppl 2):S74–S78
 34. CHO HS, HUANG LK, LEE YT, CHAN L, HONG CT. Suboptimal baseline serum vitamin B12 is associated with cognitive decline in people with Alzheimer's disease undergoing cholinesterase inhibitor treatment. *Front Neurol* 2018, 9:325
 35. JATOI S, HAFEEZ A, RIAZ SU, ALI A, GHOURI MI, ZEHRA M. Low vitamin B12 levels: An underestimated cause of minimal cognitive impairment and dementia. *Cureus* 2020, 12:e6976
 36. LEFÈVRE-ARBOGAST S, FÉART C, DARTIGUES JF, HELMER C, LETENNEUR L, SAMIERI C. Dietary B vitamins and a 10-year risk of dementia in older persons. *Nutrients* 2016, 8:761
 37. MONACELLI F, ACQUARONE E, GIANNOTTI C, BORGHI R, NENCIONI A. Vitamin C, aging and Alzheimer's disease. *Nutrients* 2017, 9:670
 38. TRAVICA N, RIED K, SALI A, SCHOLEY A, HUDSON I, PIPINGAS A. Vitamin C status and cognitive function: A systematic review. *Nutrients* 2017, 9:960
 39. KOCOT J, LUCHOWSKA-KOCOT D, KIEŁCZYKOWSKA M, MUSIK I, KURZEPA J. Does vitamin C influence neurodegenerative diseases and psychiatric disorders? *Nutrients* 2017, 9:659
 40. JANG Y, LEE JH, LEE MJ, KIM SJ, JU X, CUI J ET AL. Schisandra extract and ascorbic acid synergistically enhance cognition in mice through modulation of mitochondrial respiration. *Nutrients* 2020, 12:897
 41. GUO YE, SUO N, CUI X, YUAN Q, XIE X. Vitamin C promotes oligodendrocytes generation and remyelination. *Glia* 2018, 66:1302–1316
 42. LLORET A, ESTEVE D, MONLLOR P, CERVERA-FERRI A, LLORET A. The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci* 2019, 20:879
 43. FARINA N, LLEWELLYN D, MGEKN I, TABET N. Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 4:CD002854
 44. BROWNE D, MCGUINNESS B, WOODSIDE JV, MCKAY GJ. Vitamin E and Alzheimer's disease: What do we know so far? *Clin Interv Aging* 2019, 14:1303–1317
 45. DYSKEN MW, SANO M, ASTHANA S, VETREES JE, PALLAKI M, LLORENTE M ET AL. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: The TEAM-ADVA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014, 311:33–44
 46. BIVONA G, AGNELLO L, BELLIA C, IACOLINO G, SCAZZONE C, SASSO BL ET AL. Non-skeletal activities of vitamin D: From physiology to brain pathology. *Medicina (Kaunas)* 2019, 55:341
 47. YANG K, CHEN J, LI X, ZHOU Y. Vitamin D concentration and risk of Alzheimer disease: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Medicine (Baltimore)* 2019, 98:e16804
 48. EVANS CS, SELF W, GINDE AA, CHANDRASEKHAR R, ELY EW, HAN JH. Vitamin D deficiency and long-term cognitive impairment among older adult emergency department patients. *West J Emerg Med* 2019, 20:926–930
 49. MORELLO M, LANDEL V, LACASSAGNE E, BARANGER K, CEDRIC A, FERON F ET AL. Vitamin D improves neurogenesis and cognition in a mouse model of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2018, 55:6463–6479
 50. FASHANU OE, ZHAO D, SCHNEIDER ALC, RAWLINGS AM, SHARRETT AR, LUTSEY PL ET AL. Mid-life serum vitamin D concentrations were associated with incident dementia but not late-life neuropsychological performance in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *BMC Neurol* 2019, 19:244
 51. GAGLIARDI S, FRANCO V, SORRENTINO S, ZUCCA S, PANDINI C, ROTA P ET AL. Curcumin and novel synthetic analogs in cell-based studies of Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2018, 9:1404
 52. DAS TK, JANA P, CHAKRABARTI SK, ABDUL HAMID MRW. Curcumin downregulates GSK3 and Cdk5 in scopolamine-induced Alzheimer's disease rats abrogating Aβ_{40/42} and tau hyperphosphorylation. *J Alzheimers Dis Rep* 2019, 3:257–267
 53. TANG CQ, YANG Y, OHSAWA M, YI SR, MOMOHARA A, SU WH ET AL. Evidence for the persistence of wild *Ginkgo biloba* (Ginkgoaceae) populations in the Dalou mountains, Southwestern China. *Am J Bot* 2012, 99:1408–1414
 54. ZHANG HF, HUANG LB, ZHONG YB, ZHOU QH, WANG HL, ZHENG GQ ET AL. An overview of systematic reviews of *Ginkgo biloba* extracts for mild cognitive impairment and dementia. *Front Aging Neurosci* 2016, 8:276
 55. GAUTHIER S, SCHLAEFKE S. Efficacy and tolerability of *Ginkgo biloba* extract EGb 761® in dementia: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin*

Interv Aging 2014, 9:2065–2077

56. IHL R, TRIBANEK M, BACHINSKAYA N; GOTADAY STUDY GROUP. Efficacy and tolerability of a once daily formulation of *Ginkgo biloba* extract EGb 761 in Alzheimer's disease and vascular dementia: results from a randomised controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2012, 45:41–46
57. BELWAL T, GIRI L, BAHUKHANDI A, KEWLANI P, BHATTI I, RAWAL R ET AL. *Ginkgo biloba*. In: Nabavi S, Silva A (eds) *Nonvitamin and nonmineral nutritional supplements*. Elsevier Inc, 2018:241–250
58. AGUIAR S, BOROWSKI T. Neuropharmacological review of the nootropic herb *Bacopa monnieri*. *Rejuvenation Res* 2013, 16:313–326
59. ABDUL MANAP AS, VIJAYABALAN S, MADHAVAN P, CHIA YY, ARYA A, WONG EH ET AL. *Bacopa monnieri*, a neuroprotective lead in Alzheimer disease: A review on its properties, mechanisms of action, and preclinical and clinical studies. *Drug Target Insights* 2019, 13:1177392819866412
60. NEMETCHEK MD, STIERLE AA, STIERLE DB, LURIE DI. The Ayurvedic plant *Bacopa monnieri* inhibits inflammatory pathways in the brain. *J Ethnopharmacol* 2017, 197:92–100
61. RAI R, SINGH HK, PRASAD S. A special extract of *Bacopa monnieri* (CDRI-08) restores learning and memory by upregulating expression of the NMDA receptor subunit GluN2B in the brain of scopolamine-induced amnesic mice. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015, 2015:254303
62. CALABRESE C, GREGORY WL, LEO M, KRAEMER D, BONE K, OKEN B. Effects of a standardized *Bacopa monnieri* extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Altern Complement Med* 2008, 14:707–713
63. WILEY KD, GUPTA M. *Vitamin B1 thiamine deficiency (beriberi)*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537204> (updated 22.6.2020)
64. PEECHAKARA BV, GUPTA M. *Vitamin B2 (riboflavin)*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK525977> (updated 25.6.2020)
65. ÇATAK J. Determination of niacin profiles in some animal and plant based foods by high performance liquid chromatography: Association with healthy nutrition. *J Anim Sci Technol* 2019, 61:138–146
66. MORRIS A, MOHIUDDIN S. *Biochemistry, nutrients*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL), 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554545> (updated 18.2.2020)
67. WATANABE F, BITO T. Vitamin B₁₂ sources and microbial interaction. *Exp Biol Med (Maywood)* 2018, 243:148–158

Corresponding author:

T. Papamitsou, Laboratory of Histology and Embryology, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece
e-mail: thpapami@auth.gr

.....