



ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Πτυχιακή Εργασία

«Νευροεκφυλιστικές Νόσοι εστιασμένες στην τρίτη ηλικία και
Διατροφή»

Διδασκάλου Φωτεινή ΥΔ2556

Μιχαηλίδη Άννα ΥΔ2645

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Σφακιανάκη Ειρήνη

Δρ. Μαράκη Μαρία

Δρ. Ταβλαδάκη Θεονύμφη

ΣΗΤΕΙΑ, Φεβρουάριος 2022



HELLENIC MEDITERRANEAN UNIVERSITY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF NUTRITION & DIETETICS SCIENCES

THESIS for the Undergraduate Degree

«Neurodegenerative diseases focused on old age and diet »

Didaskalou Fotini YD2556

Michailidi Anna YD2645

Three-member Examination Committee

Sfakianaki Irene

Dr. Maraki Maria

Dr. Tavladaki Theonimfi

Sitia, February 2022

Υπεύθυνη Δήλωση Συγγραφέα:

Δηλώνω ρητά ότι, σύμφωνα με το άρθρο 8 του Ν. 1599/1986 και τα άρθρα 2,4,6 παρ. 3 του Ν. 1256/1982, η παρούσα εργασία αποτελεί αποκλειστικά προϊόν προσωπικής εργασίας και δεν προσβάλλει κάθε μορφής πνευματικά δικαιώματα τρίτων και δεν είναι προϊόν μερικής ή ολικής αντιγραφής, οι πηγές δε που χρησιμοποιήθηκαν περιορίζονται στις βιβλιογραφικές αναφορές και μόνον.

Αποδέχομαι ότι η Βιβλιοθήκη μπορεί, χωρίς να αλλάζει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από την ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο, καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

Περίληψη

Η γήρανση αποτελεί ένα σημαντικό κοινωνικό, ιατρικό και οικονομικό πρόβλημα λόγω της αυξανόμενης επικράτησης των χρόνιων ασθενειών στην τρίτη ηλικία. Ορίζεται ως μια αναπόφευκτη, φυσιολογική και πολύπλοκη διαδικασία, η οποία χαρακτηρίζεται από συσσώρευση βιολογικών μεταβολών, συμπεριλαμβανομένης της γνωστικής και σωματικής εξασθένησης, που άγουν σταδιακά τον οργανισμό σε λειτουργική έκπτωση με την πάροδο του χρόνου. Ως εκ τούτου, εύλογα η γήρανση θεωρείται σημαντικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης πολυάριθμων ασθενειών, μεταξύ αυτών και οι νευροεκφυλιστικές νόσοι.

Οι ND αποτελούν μία ομάδα διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος, οι οποίες οδηγούν σε προοδευτική εκφύλιση ή/και σε θάνατο των νευρικών κυττάρων και επιφέρουν σημαντική αναπηρία, κινητική δυσλειτουργία και άνοια. Αποτελούν μία συχνή αιτία νοσηρότητας και κατ' επέκταση θνησιμότητας παγκοσμίως, ιδιαίτερα στην τρίτη ηλικία. Οι επιμέρους νευροεκφυλιστικές διαταραχές είναι ετερογενείς ως προς την επιδημιολογία, την κλινική εικόνα και την υποκείμενη παθοφυσιολογία τους, μολονότι συχνά παρουσιάζουν αλληλεπικαλυπτόμενα χαρακτηριστικά.

Η παρούσα πτυχιακή εργασία θέτει ως στόχο την ανάδειξη του ρόλου που ενδέχεται να διαδραματίζει η διατροφική υποστήριξη στην εξέλιξη και διαχείριση των νευροεκφυλιστικών νόσων στην τρίτη ηλικία, λαμβάνοντας ως έναυσμα την αύξηση του ενδιαφέροντος της επιστημονικής κοινότητας σχετικά με φλέγον θέμα. Πιο αναλυτικά, πραγματοποιείται παρουσίαση των κυριότερων νευροεκφυλιστικών νόσων, με ακόμη περισσότερη ενδελέχεια στις νόσους που εμφανίζονται συχνότερα στους ηλικιωμένους. Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά σε διατροφικούς κινδύνους που εγκυμονούν στην τρίτη ηλικία, τονίζοντας την ανάγκη της ανίχνευσής τους ως αναπόσπαστο κομμάτι μιας ολοκληρωμένης διαχείρισης των νόσων. Ακολουθεί ανάλυση των διατροφικών συστάσεων σε επίπεδο θρεπτικών συστατικών, με αναλυτικότερη περιγραφή ορισμένων με πιθανή ευεργετική δράση. Ακόμη, εξετάζονται ορισμένα διατροφικά πρότυπα ως στρατηγικές διατροφής στις εν λόγω νόσους, συμπεριλαμβανομένων της Μεσογειακής

διατροφής, της κετογονικής δίαιτας, της διατροφής Δυτικού τύπου, της δίαιτας DASH, αλλά και ενός νέου διατροφικού προτύπου ονόματι Μεσογειακή-DASH δίαιτα – παρέμβαση έναντι των NDs, το οποίο αποτελεί συνδυασμό της Μεσογειακής και DASH δίαιτας και μολονότι η αποτελεσματικότητα του έχει εξετασθεί σε περιορισμένο αριθμό μελετών, βρίσκει ελπιδοφόρο έδαφος σχετικά με τη μείωση του κινδύνου της γνωστικής εξασθένησης. Τέλος, γίνεται μία σύντομη αναφορά στον πιθανό νευροπροστατευτικό ρόλο της φυσικής δραστηριότητας, έναντι των NDs. Για την επίτευξη των παραπάνω στόχων, πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, η οποία αποτέλεσε τη μέθοδο συλλογής των δεδομένων, αναφορικά με τις νευροεκφυλιστικές νόσους, τα θέματα διατροφής στην τρίτη ηλικία, και τη συσχέτιση αυτών.

Λέξεις – κλειδιά:

Νευροεκφυλιστικές νόσοι, νευροεκφυλισμός, τρίτη ηλικία, ηλικιωμένοι, διατροφή

Abstract

Aging is a major social, medical, and economic problem due to the increasing prevalence of chronic diseases in old age. It is defined as an inevitable, normal, and complex process, characterized by the accumulation of biological changes, including cognitive and physical impairment, that gradually lead the body to functional decline over time. Therefore, aging is reasonably considered an important risk factor for the development of numerous diseases, including neurodegenerative diseases.

ND is a group of disorders of the central nervous system, which lead to progressive degeneration and / or death of nerve cells and lead to significant disability, motor dysfunction and dementia. They are a common cause of morbidity and consequently mortality worldwide, especially in old age. Individual neurodegenerative disorders are heterogeneous in their epidemiology, clinical picture, and underlying pathophysiology, although they often overlap.

The present dissertation aims to highlight the role that nutritional support may play in the development and management of neurodegenerative diseases in old age, with the aim of increasing the interest of the scientific community on a burning issue.

In more detail, the main neurodegenerative diseases are presented, with even more thoroughness in the diseases that occur most often in the elderly. Next, reference is made to the nutritional risks posed in old age, emphasizing the need to detect them as an integral part of an integrated disease management. The following is an analysis of nutritional recommendations at the level of nutrients, with a more detailed description of some with potential beneficial effects.

Furthermore, an examination of dietary models follows as nutrition strategies in these diseases, including the Mediterranean diet, the ketogenic diet, the Western type of diet, the DASH diet, but also a new dietary model called the Mediterranean-DASH diet, which is a combination of the Mediterranean and DASH diet. Although its effectiveness has been tested in a limited number of studies, it finds promising ground for reducing the risk of

cognitive impairment. Finally, a brief reference is made to the possible neuroprotective role of physical activity against NDs.

To achieve the above objectives, the existing literature data on neurodegenerative diseases, nutrition issues in the elderly, and their correlation were used.

Keywords:

Neurodegenerative diseases, neurodegeneration, third age, elderly, nutrition

Περιεχόμενα

Περίληψη	iv
Abstract	vi
Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων	xi
Κατάλογος Πινάκων	xii
Συνομογραφίες & Ακρωνύμια	xiii
Εισαγωγή.....	1
1. Νευροεκφυλιστικές Νόσοι.....	5
1.1. Συχνότερα εμφανιζόμενες Νευροεκφυλιστικές Νόσοι στην τρίτη ηλικία.....	5
1.1.1. Νόσος Alzheimer	6
1.1.2. Νόσος Parkinson	11
1.1.3. Άνοια με σώματα Lewy	16
1.1.4. Πλευρική αμυοτροφική σκλήρυνση ή πλάγια μυατροφική σκλήρυνση....	20
1.2. Συχνότερα εμφανιζόμενες Νευροεκφυλιστικές Νόσοι στο γενικό πληθυσμό..	26
1.2.1. Σκλήρυνση κατά πλάκας ή πολλαπλή σκλήρυνση	26
1.2.2. Νόσοι του κινητικού νευρώνα	29
1.2.3. Νόσος Huntington.....	30
1.2.4. Νόσοι Prion.....	31
1.2.5. Νωτιαία παρεγκεφαλιδική αταξία.....	33
2. Νευρογενής δυσφαγία και υποσιτισμός στην τρίτη ηλικία	38
2.1. Νευρογενής δυσφαγία και Νευροεκφυλιστικές Νόσοι.....	39
2.1.1. Νευρογενής δυσφαγία και PD	39
2.1.2. Νευρογενής δυσφαγία και επιπλέον NDs	40

2.2. Επιπτώσεις νευρογενούς δυσφαγίας στη διατροφική κατάσταση των ασθενών ..	41
2.3. Υποσιτισμός.....	42
2.3.1. Διακρίσεις υποσιτισμού	44
2.3.2. Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου	45
2.3.2. Υποσιτισμός και NDs	46
3. Ρόλος της διατροφής στις Νευροεκφυλιστικές Νόσους	48
3.1. Διατροφικές συστάσεις σε επίπεδο ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών στην τρίτη ηλικία	48
3.1.1. Απαιτήσεις σε ενέργεια.....	48
3.1.2. Απαιτήσεις σε μακροθρεπτικά συστατικά	50
3.2. Θρεπτικά συστατικά με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στις Νευροεκφυλιστικές Νόσους σε ηλικιωμένα άτομα	53
3.2.1. Αντιοξειδωτικά	53
3.2.2. Βιταμίνες του συμπλέγματος Β	64
4. Διατροφικά Πρότυπα στις Νευροεκφυλιστικές Νόσους	78
4.1. Μεσογειακή διατροφή στις Νευροεκφυλιστικές Νόσους.....	78
4.1.2. Μεσογειακή Διατροφή και έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας	80
4.1.3. Μεσογειακή Διατροφή και Νευροεκφυλιστικές Νόσοι.....	81
4.2. Δίαιτα DASH και Μεσογειακή-DASH δίαιτα – παρέμβαση έναντι των νευροεκφυλιστικών νοσών	84
4.2.1. Δίαιτα DASH	85
4.2.2. Μεσογειακή-DASH δίαιτα – παρέμβαση έναντι των νευροεκφυλιστικών νοσών	86
4.3. Κετογονική δίαιτα.....	88
4.3.1. Κετογονική δίαιτα και Νευροεκφυλιστικές Νόσοι.....	90

4.4. Δυτικού τύπου δίαιτα.....	92
5. Διατροφική φροντίδα στις ND στην τρίτη ηλικία	97
5.1. Φυσική δραστηριότητα και Νευροεκφυλιστικές Νόσοι	97
5.2. Ενδεικτικό ημερήσιο διατροφολόγιο στις Νευροεκφυλιστικές Νόσους	102
Συμπέρασμα	103
Βιβλιογραφία	104

Κατάλογος Εικόνων / Σχημάτων

Εικόνα 1-1 Η δομή του εγκεφάλου και των νευρώνων στον υγιή εγκέφαλο (a) και στον εγκέφαλο με AD (b).....	9
Εικόνα 1-2 Εναπόθεση LB που σχηματίζεται από συσσωματώματα άλφα-συνουκλεΐνης	16
Εικόνα 1-3 Επιπολασμός της MS κατά το 2013.....	27
Εικόνα 1-4 Γονίδιο ευθυνόμενο για τη νόσο και θέσεις όπου επαναλαμβάνονται διάφορες αλληλουχίες ευθυνόμενες για κάθε υποτύπο SCA αντίστοιχα.....	35
Εικόνα 3-1 Αλληλεπίδραση μεταξύ κύκλου μεθειονίνης και φυλλικού οξέος και συμμετοχή των B ₆ , B ₉ , και B ₁₂ σε αυτούς	68
Εικόνα 4-1 Τρόφιμα των οποίων η πρόσληψη συστήνεται (αριστερά) ή περιορίζεται (δεξιά) βάσει της δίαιτας DASH.....	86
Εικόνα 4-2 Κετογένεση	90
Εικόνα 4-3 Επίδραση δυτικού τύπου διατροφής (WD) στη νευροφλεγμονή και το νευροεκφυλισμό.....	96
Εικόνα 5-1 Υποθετικοί μηχανισμοί δράσης της PA στη λειτουργία του εγκεφάλου (AS: αστροκύτταρα, BC: τριχοειδή αγγεία εγκεφάλου, OL: ολιγοδενδρογλοίες, Neu: νευρώνες).....	98
Εικόνα 5-2 Υποθετικοί μηχανισμοί δράσης της PA στην AD	99
Εικόνα 5-3 Υποθετικοί μηχανισμοί δράσης της PA στην PD	101
Σχήμα 1-1 Βασικά χαρακτηριστικά της DLB.....	19
Σχήμα 2-1 Διάκριση υποσιτισμού ανάλογα με την αιτιολογία του	45
Σχήμα 3-1 Βιταμίνες του συμπλέγματος B και συμβολή τους στη γήρανση	66
Σχήμα 4-1 Πρώτη διατροφική πυραμίδα της MedDiet βάσει USDA (1992) στηριζόμενη στη MedDiet από τις αρχές του 1960	79
Σχήμα 4-2 Σύγχρονη αναθεώρηση της πυραμίδας της MedDiet.....	80

Σχήμα 4-3 Νευροπροστατευτικός ρόλος των τροφίμων αναφοράς της πυραμίδας της
MedDiet84

Κατάλογος Πινάκων

Πίνακας 2-1 Παθομηχανισμός κάθε φάσης κατάποσης και συμπτωματολογία που τον
συνοδεύει40

Πίνακας 2-2 Παράγοντες που συμβάλουν στην ανορεξία της γήρανσης, απώλεια
σωματικού βάρους και κατ' επέκταση υποσιτισμό43

Πίνακας 3-1 Ομάδες πολυφαινολών και διατροφικές πηγές τους.....54

Πίνακας 3-2 Καροτενοειδή και διατροφικές πηγές τους.....56

Πίνακας 3-3 Βιταμίνη C και διατροφικές πηγές.....58

Πίνακας 3-4 Βιταμίνη E και διατροφικές πηγές.....60

Πίνακας 3-5 Σελήνιο και διατροφικές πηγές.....63

Πίνακας 3-6 Διατροφικές πηγές βιταμινών του συμπλέγματος B.....65

Πίνακας 3-7 Διατροφικές πηγές Βιταμίνης D74

Πίνακας 3-8 Διατροφικές πηγές των ω-3 λιπαρών οξέων77

Πίνακας 5-1 Ενδεικτικό ημερήσιο Διατροφολόγιο στις NDs.....102

Συντομογραφίες & Ακρωνύμια

ND: Νευροεκφυλιστική νόσος (Neurodegenerative disease)

AD: Νόσος Alzheimer (Alzheimer's disease)

DLB: Άνοια με σώματα Lewy (Dementia with Lewy Bodies)

PD: Νόσος Parkinson (Parkinson's Disease)

ALS: Αμυοτροφική Πλευρική Σκλήρυνση (Amyotrophic Lateral Sclerosis)

NCDs: Μη μεταδοτικές ασθένειες (Non – communicable diseases)

ΠΟΥ: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

GBD2019: Global Burden of Disease 2019

ΟΗΕ: Οργανισμός Ηνωμένων Εθνών

SP: γεροντικές πλάκες (Senile plaques)

NFTs: νευροϊνιδιακοί σωροί (Neurofibrillary tangles)

β – αμυλοειδές: Αβ

APP: πρόδρομος πρωτεΐνη του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein)

VILIP-1: visinin-like protein-1

PDD: άνοια της νόσου Parkinson (Parkinson's disease dementia)

LB: Σώματα Lewy (Lewy Bodies)

MND: Νοσήματα του Κινητικού Νευρώνα (Motor Neuron Diseases)

SES: κοινωνικοοικονομική κατάσταση (socioeconomic status)

fALS: οικογενής τύπος Αμυοτροφικής Πλευρικής Σκλήρυνσης (familial ALS)

sALS; Σποραδικός τύπος Αμυοτροφικής Πλευρικής Σκλήρυνσης (sporadic ALS)

LMNs: κατώτεροι κινητικοί νευρώνες (lower motor neurons)

UMNs: ανώτεροι κινητικοί νευρώνες (upper motor neurons)

SOD-1: σουπεροξειδική δισμουτάση (Superoxide Dismutase 1)

NF: νευροϊνίδια (neurofilaments)

NF-L: ελαφριές υπομονάδες νευροϊνιδίων

NF-M: μέτριες υπομονάδες νευροϊνιδίων

NF-H: βαριές υπομονάδες νευροϊνιδίων

MS: Σκλήρυνση κατά πλάκας (Multiple Sclerosis)

ΚΝΣ: κεντρικό νευρικό σύστημα

BBB: αιματοεγκεφαλικός φραγμός (blood-brain barrier)

NMJ: Νευρομυϊκή σύνδεση (Neuromuscular Junction)

SMA: Νωτιαία μυϊκή ατροφία (Spinal Muscular Atrophy)

RBPs: πρωτεΐνες δέσμησης RNA (RNA-binding proteins)

HD: Νόσος Huntington / Χορεία του Huntington (Huntington's disease)

IT15 / HD / HTT : Χαντιγκτίνη

CAG: γονίδιο του οποίου η τριπλέτα αποτελείται από κυτοσίνη, αδερίνη και γουανίνη

TSEs: νόσοι prion ή Μεταδοτικές Σπογγώδεις Εγκεφαλοπάθειες (Transmissible Spongiform Encephalopathies)

sCJD: σποραδική νόσος Creutzfeldt – Jakob

PrP: πρωτεΐνη PrP (Prion Protein)

PrP^C: φυσιολογική μορφή πρωτεΐνης PrP

PrP^{Sc}: ανώμαλη μορφή PrP

SCA: νωτιαία παρεγκεφαλιδική αταξία (Spinocerebellar ataxia)

SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7, SCA17: υπότυποι νωτιαίας παρεγκεφαλιδικής αταξίας

ND: νευρογενής δυσφαγία (neurogenic dysphagia)

DRM: σχετιζόμενος με τη νόσο υποσιτισμός (disease-related malnutrition)

Non-DRM: μη σχετιζόμενος με τη νόσο υποσιτισμός (non disease-related malnutrition)

MSTs: Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου (Malnutrition Screening Tools)

MUST: Malnutrition Universal Screening Tool

NRS – 2002: Nutrition Risk Screening – 2002

MNA: Mini Nutritional Assessment

MNA – SF: Mini Nutritional Assessment – Short Form

ΔΜΣ: Δείκτης μάζας σώματος

TEE: Συνολική Ενεργειακή Δαπάνη (Total Energy Expenditure)

REE: Ενεργειακή Κατανάλωση σε Ηρεμία (Resting Energy Expenditure)

TEF: Τροφογενή θερμογένεση (Thermic Effect of Food)

BMR: Βασικός Μεταβολικός Ρυθμός (Basic Metabolic Rate)

O₂: οξυγόνο

VO₂: διοξειδίου του άνθρακα

RQ: Αναπνευστικό πηλίκο (Respiratory Quotient)

EER: Εκτιμώμενες Ενεργειακές Απαιτήσεις (Estimated Energy Requirements)

PAL: Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας (Physical Activity Level)

ESPEN: Ευρωπαϊκή Εταιρία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)

PRO: πρωτεΐνη (Protein)

DRIs: Διαιτητικές Προσλήψεις Αναφοράς (Dietary Reference Intakes)

EAR: Μέση Εκτιμώμενη Απαίτηση (Estimated Average Requirement)

RDA: Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη (Recommended Dietary Allowance)

AMDRs: Αποδεκτά Εύρη Κατανομής Μακροθρεπτικών Συστατικών (Acceptable Macronutrient Distribution Ranges)

CHO: Υδατάνθρακες (Carbohydrates)

EFSA: Ευρωπαϊκή Αρχή για την Ασφάλεια την Τροφίμων EFSA (European Food Safety Authority)

IoM: Ινστιτούτο Ιατρικής των Ηνωμένων Πολιτειών (U.S Institute of Medicine)

AI: Επαρκής Πρόσληψης (Adequate Intake)

FAT: λίπος (Fat)

USDA: Υπουργείο Γεωργίας των ΗΠΑ (U.S Department of Agriculture)

SFA: κορεσμένα λιπαρά οξέα (Saturated Fatty Acids)

TFA: trans λιπαρά οξέα (Trans fatty acids)

PUFAs: Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Polyunsaturated Fatty Acids)

ω - 6 PUFA: ω - 6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ω - 6 Polyunsaturated Fatty Acids)

ω - 3 PUFA: ω - 3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ω - 3 Polyunsaturated Fatty Acids)

ROS: αντιδραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species)

Vit C: βιταμίνη C (Vitamin C) ή AA: ασκορβικό οξύ (ascorbic acid)

NMDA: N - methyl- d – aspartate

Vit E: βιταμίνη E (Vitamin E)

α -TTP: πρωτεΐνη μεταφοράς α - τοκοφερόλης (α -Tocopherol transfer protein)

GPx: υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase)

TrxR: αναγωγή της θειορεδοξίνης (thioredoxin reductase)

SeMet: σεληνομεθειονίνη

Sec: σεληνοκυστεΐνη

Se: σελήνιο

OSCs: οργανοσουλφικές ενώσεις (organosulfur compounds)

B₁: θειαμίνη

B₂: ριβοφλαβίνη B₃: νιασίνη

B₅: παντοθενικό οξύ

B₆: πυριδοξίνη

B₇: βιοτίνη

B₉: φολικό οξύ

B₁₂: κοβαλαμίνη

SAM-e: S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνης (S-adenosyl-methionine)

MTHFR: μεθυλενο-τετραϋδροφολική αναγωγή (methylenetetrahydrofolate reductase)

CBS: β-συνθετάση της κυσταθειονίνης (cystathionine-β-synthase)

TD: ανεπάρκεια θειαμίνης (Thiamine Deficiency)

FMN: μονονουκλεοτίδιο φλαβίνης (flavin mononucleotide)

FAD: δινουκλεοτίδιο φλαβίνης αδενίνης (flavin adenine dinucleotide)

MTHFR: μεθυλενο-τετραϋδροφολική αναγωγή (methylenetetrahydrofolate reductase)

P5P: 5-φωσφορική πυριδοξάλη (pyridoxal-5 phosphate)

5-HT: σεροτονίνη (serotonin or 5-hydroxytryptamine)

GABA: γ-αμινοβουτυρικό οξύ (g-aminobutyric acid)

NTDs: ελαττώματα του νευρικού σωλήνα (Neglected tropical diseases)

VDR: Υποδοχέας βιταμίνης D (vitamin D receptor)

MHC: μείζον σέμπλεγμα ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex)

ALA: α-λινολενικό οξύ (α-linolenic acid)

EPA: εικοσαπεντανοϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid)

DHA: δοκοσαεξανοϊκό ή εικοσιδυαεξαενοϊκό οξύ (docosahexaenoic acid)

MedDiet: Μεσογειακή Διατροφή (Mediterranean Diet)

CHD: στεφανιαία νόσος (coronary heart disease)

FAO: Διεθνής Οργάνωση Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (Food and Agriculture Organization of the United Nations)

WHO: Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (World Health Organization)

EVOO: έξτρα παρθένο ελαιόλαδο (extra-virgin olive oil)

RCTs: τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Randomized Controlled Trials)

DASH: δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension)

MIND: Μεσογειακή-DASH δίαιτα – παρέμβαση έναντι των νευροεκφυλιστικών νόσων (Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay)

CVD: καρδιαγγειακή νόσος (cardiovascular disease)

TC: ολική χοληστερόλη (total-cholesterol)

KD: κετογονική δίαιτα (ketogenic diet)

KBs: κετονοσωμάτα (Ketone Bodies)

β-OHB: β – υδροξυβουτυρικό οξύ (beta – hydroxybutyrate)

FAs: λιπαρά οξέα (Fatty Acids)

SCOT: ηλεκτρυλο – CoA τρανφεράσης (succinyl-CoA- 3 – oxaloacid CoA tranferase)

AcAc: ακετοξικό (acetoacetate)

ακετοακετυλο-CoA: ακετοακετυλο συνένζυμο A (acetoacetyl-CoA)

MAT: μεθυλακετοακετυλο - CoA θειολάσης (methylacetoacetyl - CoA thiolase)

ATP: τριφωσφορική αδενοσίνη (adenosine triphosphate)

NADH: Nicotinamide adenine dinucleotide

mPTP: Πόρος της μεταβίβασης της μιτοχονδριακής διαπερατότητας (Mitochondrial Permeability Transition Pore)

MPTP: 1-μεθυλ-4-φαινολ-1,2,5,6-τετραϋδροπυριδίνης (1-methyl-4-phenol-1,2,5,6-tetrahydropyridine)

WD: Δυτικού τύπου διατροφή (Western-style diet)

MUFA: μονοακόρεστα λιπαρά οξέα (Monosaturated Fatty Acids)

NAFLD: μη αλκοολική λιπώδη νόσος του ήπατος (Non-alcoholic fatty liver disease)

AT: λιπώδης ιστός (Adipose tissue)

MetS: μεταβολικό σύνδρομο (Metabolic Syndrome)

Εισαγωγή

Οι νευροεκφυλιστικές νόσοι (neurodegenerative diseases – NDs) αφορούν σε ανίατες παθήσεις που επιφέρουν αναπηρία και οδηγούν σε προοδευτική εκφύλιση ή/και σε θάνατο των νευρικών κυττάρων, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα (Erkkinen, Kim and Geschwind, 2018). Η προοδευτική εξέλιξη των NDs προκαλεί προβλήματα στην κίνηση (αταξία) ή/και τη νοητική λειτουργία (άνοια). Οι NDs αναφέρονται σε διαταραχές που χαρακτηρίζονται από προοδευτική απώλεια νευρώνων που σχετίζεται με την εναπόθεση πρωτεϊνών, οι οποίες παρουσιάζουν αλλοιωμένες φυσικοχημικές ιδιότητες, στον εγκέφαλο και στα περιφερικά όργανα. Η μοριακή ταξινόμηση των νευροεκφυλιστικών νόσων βασίζεται στις πρωτεΐνες που εναποτίθενται στον εγκέφαλο και στα περιφερικά όργανα κάθε φορά και ως εκ τούτου γίνεται αντιληπτή η σημασία των πρωτεϊνών αυτών στην παθογένεση της νόσου. Βάσει μίας σειράς ερευνών και μελετών, οι πιο συχνά ευρισκόμενες πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην παθογένεση των NDs είναι το βήτα αμυλοειδές (amyloid beta), οι πριόνες πρωτεΐνες (prion proteins), η πρωτεΐνη ταυ (tau protein), η α-συνουκλεΐνη (α-synuclein) και η TDP-43 (TAR DNA-binding protein-43) πρωτεΐνη (Kovacs & Alafuzoff, 2018). Οι κυριότερες κατηγορίες NDs αποτελούν η νόσος Alzheimer (Alzheimer's disease – AD) η άνοια με σώματα Lewy (dementia with Lewy bodies – DLB), η νόσος Parkinson (Parkinson's disease – PD), η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis – ALS) οι νόσοι του κινητικού νευρώνα (neuromuscular junction – NMJ), η νόσος Huntington (Huntington's disease – HD), η νωτιαία παρεγκεφαλιδική αταξία (Spinocerebellar ataxia – SCA) αλλά και η νωτιαία μυϊκή ατροφία (spinal muscular atrophy – SMA), με την AD, τη PD τη DLB και την ALS να αποτελούν τις πιο συνήθεις NDs στην τρίτη ηλικία (Stephenson, Nutma and Valk, 2018). Η επικάλυψη μεταξύ των νευροεκφυλιστικών νόσων είναι συχνή, καθώς τις περισσότερες φορές και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις άνοιας διαγιγνώσκονται παραπάνω από μία ND, ενώ πραγματοποιείται εντατική έρευνα για την ολοκληρωμένη και ορθή ταξινόμησή τους (Kovacs & Alafuzoff, 2018).

Η ακούσια απώλεια βάρους αποτελεί φαινόμενο που παρατηρείται συχνά στην τρίτη ηλικία και προκαλεί δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία. Σχετίζεται άμεσα με προοδευτική αναπηρία και αύξηση της θνησιμότητας, η οποία μπορεί να κυμαίνεται από 9-38%, εντός 1-2,5 ετών μετά την

απώλεια (Alibhai, Greenwood and Payette, 2005), ενώ συχνά περιπλέκεται στην πορεία πολλών νευροεκφυλιστικών διαταραχών (Aziz *et al.*, 2008). Στα ηλικιωμένα άτομα, η κακή διατροφική κατάσταση αποτελεί μέρος του αισθήματος αδυναμίας που τους χαρακτηρίζει και σχετίζεται με πλήθος προβλημάτων συμπεριλαμβανομένης της λειτουργικής βλάβης, της γνωστικής έκπτωσης και της ψυχολογικής δυσφορίας (Č, Eriksdotter and Religa, 2014). Ταυτόχρονα, σε νευρολογικές παθήσεις συναντάται η νευρογενής δυσφαγία (neurogenic dysphagia – ND), η οποία αποτελεί βλάβη του αισθητικοκινητικού συστήματος και σχετίζεται επίσης με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα (Panebianco *et al.*, 2020). Επιπροσθέτως, αξίζει να σημειωθεί ότι η κακή διατροφική κατάσταση μπορεί να οδηγήσει σε υποσιτισμό, ένα πολυπαραγοντικό σύνδρομο, συχνά εμφανιζόμενο στους ηλικιωμένους, το οποίο μπορεί να αποτελέσει προγνωστικό παράγοντα κινδύνου των NDs (Prell and Perner, 2018), και να διαγνωστεί μέσω των ειδικών εργαλείων διατροφικού κινδύνου (malnutrition screening tools – MSTs) (Cederholm *et al.*, 2015). Το χαμηλό σωματικό βάρος, η κακή διατροφική κατάσταση και ο υποσιτισμός σχετίζονται με κακή έκβαση των NDs με τα βιβλιογραφικά δεδομένα να εστιάζουν την προσοχή τους στις μορφές άνοιας συμπεριλαμβανομένης της AD και την PD (Qu *et al.*, 2020), (Minaglia *et al.*, 2019). Ιδιαίτερα στους ασθενείς με AD σημειώνεται πως η γενικότερη διατροφική συμπεριφορά τους μεταβάλλεται περίπου 60-80%, ενώ η σίτισή τους μειώνεται κατά 18-80%. Λαμβάνοντας αυτό υπόψη, οι διατροφικές παρεμβάσεις θα πρέπει να αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι της θεραπείας της άνοιας (Volkert, 2017), (Bianchi *et al.*, 2019).

Καθώς το ενδιαφέρον των ερευνητών στρέφεται ολοένα και περισσότερο στις NDs στην τρίτη ηλικία, αυξάνουν τα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν το ρόλο της διατροφής στις νόσους αυτές. Ιδιαίτερα τα τελευταία έτη, έχει προταθεί ένα σύνολο θρεπτικών συστατικών ευεργετικών ως προς τις NDs στην τρίτη ηλικία, που φαίνεται να προστατεύουν από τη γήρανση και τη συνακόλουθη κυτταρική απόπτωση. Τέτοια είναι τα αντιοξειδωτικά, όπως οι πολυφαινόλες, τα καροτενοειδή, το ασκορβικό οξύ, η βιταμίνη E, το σελήνιο και οι οργανοσουλφικές ενώσεις, (Ulatowski and Manor, 2013), (Cardoso *et al.*, 2015), (Ali *et al.*, 2015), (Kocot *et al.*, 2017), (Lakey-Beitia *et al.*, 2017), (Gorzynik-Debicka *et al.*, 2018), αλλά και οι βιταμίνες του συμπλέγματος B, η βιταμίνη D και τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα (Kiecolt-Glaser *et al.*, 2014), (Marijan and Vasso, 2016), (Mikkelsen and Apostolopoulos, 2018), (de Oliveira *et al.*, 2020). Οι τροποποιήσεις στη διατροφή είναι οικονομικά ανεκτές, εύκολες στην

εφαρμογή, κοινωνικά αποδεκτές, ως επί το πλείστον ασφαλείς και στην πλειονότητα στερούνται ανεπιθύμητων παρενεργειών. Πληθώρα διατροφικών παρεμβάσεων έχουν συζητηθεί και συνεχίζουν να ερευνώνται και μελετώνται με σκοπό την τελική ανάδειξη της κατάλληλης διατροφικής τροποποίησης που θα συμβάλλει στη θεραπεία ή/και στην πρόσληψη των NDs ιδιαίτερα στην τρίτη ηλικία (Swaminathan and Jicha, 2014), (Bianchi *et al.*, 2019).

Στα πλαίσια εύρεσης της κατάλληλης διατροφικής παρέμβασης συγκαταλέγεται η εύρεση και η ανάδειξη του κατάλληλου διατροφικού προτύπου. Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, η διατροφή Δυτικού τύπου, η κετογονική διαίτα, η διαίτα DASH, και ένα νέο διατροφικό πρότυπο η Μεσογειακή-DASH διαίτα – παρέμβαση έναντι των NDs, έχουν απασχολήσει ιδιαίτερα την έρευνα γύρω από τις NDs στην τρίτη ηλικία, με τη Μεσογειακή διατροφή να υπερισχύει έναντι των υπολοίπων (Włodarek, 2019), (Paoli *et al.*, 2014), (Petersson and Philippou, 2016), (Hirschberg *et al.*, 2019). Η Μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή ή/και μέτρια κατανάλωση τροφίμων με αυξημένη περιεκτικότητα στα παραπάνω ευεργετικά θρεπτικά συστατικά, όπως φρούτα και λαχανικά, ξηροί καρποί, ελαιόλαδο, ψάρια και κρασί. Η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο διαφόρων χρόνιων, ή και όχι, παθήσεων, ενώ οι προστατευτικές της ιδιότητες αποδίδονται στην υψηλή πρόσληψη μονοακόρεστων λιπαρών οξέων (MUFA) και πολυφαινολών από το ελαιόλαδο, πολυακόρεστων λιπαρών οξέων (PUFA) κυρίως από τα ψάρια και αντιοξειδωτικών από τα φρούτα, τα λαχανικά και το κρασί, το οποίο τελευταίο περιέχει και οργανοσουλφικές ενώσεις και παράλληλα στη χαμηλή πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων (SFA) των οποίων η αυξημένη κατανάλωση φαίνεται να αντενδείκνυται (Petersson and Philippou, 2016), (Bianchi *et al.*, 2019). Το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο φαίνεται να συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και με αυξημένη γνωστική απόδοση που σχετίζεται με την ηλικία (Petersson and Philippou, 2016).

Στα πλαίσια βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ηλικιωμένων με νευροεκφυλιστικές νόσους, η επιστημονική κοινότητα εξετάζει τη φυσική δραστηριότητα ως παράγοντα που μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση της υγείας του εγκεφάλου κατά τη γήρανση (Phillips, 2017). Πληθώρα μελετών αναγνωρίζει τη βελτίωση που προσφέρει η σωματική άσκηση στη σωματική απόδοση, την ψυχική κατάσταση, την υγεία και την ευεξία, εξετάζοντας παράλληλα τον εξέχοντα

νευροπροστατευτικό ρόλο που φαίνεται να κατέχει έναντι της νευροεκφυλιστικών νόσων (Mahalakshmi *et al.*, 2020).

1. Νευροεκφυλιστικές Νόσοι

1.1. Συχνότερα εμφανιζόμενες Νευροεκφυλιστικές Νόσοι στην τρίτη ηλικία

Η γήρανση σχετίζεται με φυσική φθορά, η οποία οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο ασθένειας ή θανάτου (Rose, 2009). Πιο συγκεκριμένα, στις διεργασίες που αφορούν στη γήρανση συγκαταλέγονται η απώλεια της ομοιόστασης των πρωτεϊνών, η ανάπτυξη λυσοσωμάτων, οι βλάβες στο DNA, η δυσλειτουργία λυσοσωμάτων, οι επιγενετικές αλλαγές και η ανοσολογική απορρύθμιση. Δεδομένου ότι στον ηλικιωμένο πληθυσμό, εν αντιθέσει με τους υγιείς εγκεφάλους, τα περιστατικά νευροεκφυλιστικών ασθενειών είναι συχνά, οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η φυσιολογική γήρανση του εγκεφάλου μπορεί να συνοδευτεί από νευροεκφυλισμό, ειδικά σε πολύ προχωρημένη ηλικία. Η γενετική προδιάθεση ενός ατόμου, σε συνδυασμό με την έκθεσή του στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, καθορίζουν τη συχνότητα εμφάνισης και τον επιπολασμό των βλαβών που προκύπτουν από τέτοιες διεργασίες, ενδεχομένως με συγκεκριμένο κυτταρικό τρόπο. Μπορεί να αναπτυχθούν διάφορες ασθένειες ανάλογα με τη χωροχρονική κατανομή των βλαβών. Αναφορικά με τις νευροεκφυλιστικές νόσους (neurodegenerative diseases – NDs) αποτελούν ασθένειες που χαρακτηρίζονται από προοδευτική έκπτωση της κινητικής και/ή της γνωστικής λειτουργίας, οι οποίες συχνά συνοδεύονται από ψυχιατρικές διαταραχές, και προκαλούνται από επιλεκτική απώλεια νευρώνων εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος (Tony Wyss, 2016). Εστιάζοντας στην τρίτη ηλικία, οι πιο συνήθεις NDs σε αυτή την ηλικιακή ομάδα αποτελούν η νόσος Alzheimer (Alzheimer’s disease – AD), η άνοια με σώματα Lewy (dementia with Lewy bodies – DLB), η νόσος Parkinson (Parkinson’s disease – PD), και η αμυοτροφική πλευρική σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis – ALS) (Stephenson, Nutma and Valk, 2018).

1.1.1. Νόσος Alzheimer

Η νόσος Alzheimer (Alzheimer's disease – AD), η οποία πήρε το όνομά της από το γερμανικό ψυχίατρο Alois Alzheimer (Breijyeh and Karaman, 2020), ο οποίος και την περιέγραψε αρχικά, είναι μια προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσος του εγκεφάλου, η οποία προσβάλλει κυρίως τους ηλικιωμένους, μολονότι μπορεί να κάνει την εμφάνισή της και σε νεότερα άτομα (Erkkinen, Kim and Geschwind, 2018). Μάλιστα, πρωτίστως περιγράφηκε ως προ-γεροντική άνοια, αφού ο πρώτος ασθενής ήταν 51 ετών, όταν πρωτοεμφανίστηκαν τα συμπτώματα (Rathmann and Conner, 2007). Αποτελεί την πιο κοινή αιτία της άνοιας, καθώς αντιπροσωπεύει περίπου το 60% έως 80% των περιπτώσεων. Η άνοια αποτελεί ένα γενικευμένο όρο που περιγράφει μία κατάσταση στην οποία παρατηρείται εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών όπως απώλεια μνήμης, δυσκολία στη λεκτική επικοινωνία και στην αντιμετώπιση προβλημάτων, σε τέτοιο βαθμό, που επηρεάζει την ικανότητα του ατόμου να εκτελεί τις καθημερινές του δραστηριότητες. Τα συμπτώματα ακολουθούν προοδευτικά επιδεινούμενη πορεία μέσα στα χρόνια. Η δυσκολία απομνημόνευσης πρόσφατων συνομιλιών, ονομάτων ή συμβάντων, η απάθεια και η κατάθλιψη είναι συχνά πρώιμα κλινικά συμπτώματα. Μεταγενέστερα συμπτώματα περιλαμβάνουν τη διαταραχή της επικοινωνίας, τον αποπροσανατολισμό, τη σύγχυση, την κακή κρίση, τις αλλαγές στη συμπεριφορά και, τελικά, τη δυσκολία στην ομιλία, την κατάποση και το περπάτημα (Alzheimer's Association, 2021).

Επιδημιολογία AD

Η βελτίωση στην υγειονομική περίθαλψη τον περασμένο αιώνα οδήγησε στην αύξηση του μέσου όρου ζωής, η οποία με τη σειρά της οδήγησε σε αύξηση της συχνότητας παθήσεων της τρίτης ηλικίας, όπως μη μεταδοτικές ασθένειες (non – communicable diseases – NCDs), στις οποίες συμπεριλαμβάνεται η άνοια. Η άνοια παραμένει μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά ότι τα νέα περιστατικά άνοιας αγγίζουν τα 10 εκατομμύρια κάθε χρόνο (Javaid *et al.*, 2021). Οι εκτιμήσεις του επιπολασμού της άνοιας ενημερώθηκαν με βάση τα δεδομένα της Global Burden of Disease 2019 (GBD2019), χρησιμοποιώντας εκτιμήσεις επιπολασμού για την άνοια όλων των αιτιών κατά φύλο και ηλικιακή ομάδα. Τα ποσοστά επιπολασμού συνεχίζουν να αυξάνονται προοδευτικά με την ηλικία, τόσο για τους άνδρες όσο και για τις γυναίκες. Υπολογίζεται ότι το

2019 55,2 εκατομμύρια άνθρωποι παγκοσμίως έπασχαν από άνοια. Η Περιφέρεια Δυτικού Ειρηνικού του ΠΟΥ έχει τον μεγαλύτερο αριθμό ατόμων με άνοια (20,1 εκατομμύρια), ακολουθούμενη από την Ευρωπαϊκή Περιφέρεια (14,1 εκατομμύρια), την Περιφέρεια της Αμερικής (10,3 εκατομμύρια), την Νοτιοανατολική Ασία (6,5 εκατομμύρια), την Ανατολική Περιφέρεια Μεσογείου (2,3 εκατομμύρια) και Αφρικανική Περιφέρεια (1,9 εκατομμύρια). Υποθέτοντας ότι δε θα υπάρξει αλλαγή στα ποσοστά επιπολασμού ανά ηλικία κατά τις επόμενες δεκαετίες και εφαρμόζοντας τις προβλέψεις του πληθυσμού του Οργανισμού Ηνωμένων Εθνών (ΟΗΕ), εκτιμάται ότι θα υπάρχουν περίπου 78 εκατομμύρια άνθρωποι με άνοια παγκοσμίως το 2030 και περίπου 139 εκατομμύρια το 2050. Ωστόσο, ο επιπολασμός του κινδύνου άνοιας και των προστατευτικών παραγόντων έχει αλλάξει – και συνεχίζει να αλλάζει – στις περισσότερες περιοχές. Αυτό μπορεί να επηρεάσει δραστικά τις προβλέψεις για τον επιπολασμό της άνοιας και τις εκτιμήσεις της επίπτωσης (*Public health response to dementia*, 2021).

Παθοφυσιολογία AD

Ένας υγιής ενήλικος εγκέφαλος έχει περίπου 100 δισεκατομμύρια νευρώνες, ο καθένας με μεγάλες, διακλαδισμένες επεκτάσεις, οι οποίες επιτρέπουν στους μεμονωμένους νευρώνες να σχηματίσουν συνδέσεις με άλλους νευρώνες, με τη βοήθεια συνάψεων. Ο εγκέφαλος περιέχει περίπου 100 τρισεκατομμύρια συνάψεις, μέσω των οποίων, οι πληροφορίες μεταδίδονται από νευρώνα σε νευρώνα με τη μορφή χημικών σημάτων. Τα σήματα ταξιδεύουν γρήγορα στον εγκέφαλο και οι πληροφορίες που μεταφέρουν δημιουργούν την κυτταρική βάση αναμνήσεων, σκέψεων, αισθήσεων, συναισθημάτων, κινήσεων και δεξιοτήτων (*Alzheimer's Association*, 2021).

Υπάρχουν τρεις κύριοι τύποι παθολογοανατομικών αλλαγών στον εγκέφαλο που παρέχουν στοιχεία για την πρόοδο και τα συμπτώματα της νόσου και περιλαμβάνουν: τις πλάκες αμυλοειδούς (amyloid plaques) ή γεροντικές πλάκες (senile plaques – SP), οι οποίες χαρακτηρίζονται από παθολογικές εξωκυτταρίες εναποθέσεις της πρωτεΐνης β-αμυλοειδούς μεταξύ των νευρώνων του εγκεφάλου, τους νευροϊνδιακούς σωρούς (neurofibrillary tangles – NFTs), οι οποίοι χαρακτηρίζονται από παθολογικές ενδονευρωνικές εναποθέσεις της πρωτεΐνης tau και την απώλεια συνάψεων (synaptic loss), της σύνδεσης δηλαδή μεταξύ των νευρώνων. Τα δύο πρώτα είναι υπεύθυνα για την απώλεια των συνάψεων, που συνεπάγεται με θάνατο των νευρώνων. Ως εκ τούτου, ο εγκεφαλικός ιστός συρρικνώνεται και ατροφεί. Ωστόσο, εκτός των

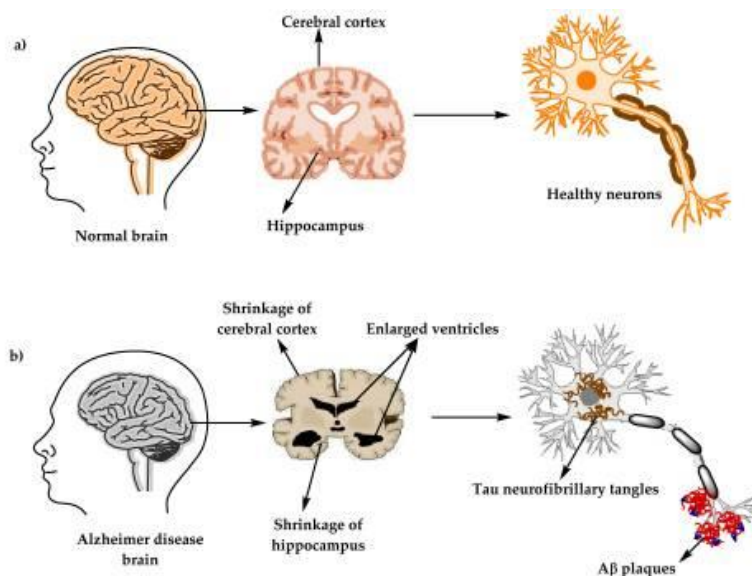
προαναφερόμενων, άλλοι παράγοντες που μπορούν να προκαλέσουν νευροεκφυλισμό αποτελούν η νευροφλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και ο τραυματισμός των χολινεργικών νευρώνων (Breijyeh and Karaman, 2020).

Η αυξημένη σύνθεση και η εναπόθεση του β-αμυλοειδούς στους νευρώνες και το αγγειακό τοίχωμα θεωρείται σήμερα η πιθανότερη αιτία της AD. Πιο αναλυτικά, οι γεροντικές πλάκες είναι εξωκυτταρικές εναποθέσεις β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης (Aβ), που παράγεται από το μεταβολισμό της προδρόμου πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein – APP) μέσω της συνδρομής δύο πρωτεασών, της β-σεκρετάση (β-secretase) και της γ-σεκρετάση (γ-secretase) (Serrano-Pozo *et al.*, 2011). Η β-σεκρετάση διασπά πρώτα την APP και αποβάλλει ένα μεγάλο τελικό θραύσμα C. Το υπόλοιπο συνδεδεμένο με τη μεμβράνη τερματικό στέλεχος C στη συνέχεια διασπάται με τη βοήθεια της γ-σεκρετάσης παράγοντας ένα πεπτίδιο Aβ 38, 40 ή 42 αμινοξέων. Το θραύσμα Aβ42 θεωρείται ότι είναι πιο παθογόνο με μεγαλύτερη τάση σχηματισμού ινιδίων και εναπόθεσης στο νευρικό παρέγχυμα. Πράγματι, η αυξημένη αναλογία Aβ42/Aβ40 θεωρείται βασική παθοφυσιολογική διαδικασία που οδηγεί στη νόσο, σύμφωνα με την υπόθεση του καταρράκτη αμυλοειδούς (Amyloid Cascade Hypothesis) (Castellani *et al.*, 2009). Υπάρχουν διάφοροι υπότυποι πλακών, όπως οι διάχυτες, νευρικές και συμπαγείς. Η Aβ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη νευροτοξικότητα και τη νευρική λειτουργία, επομένως, η συσσώρευση πυκνότερων πλακών στον ιππόκαμπο, τον αμυγδαλοειδή πυρήνα και τον εγκεφαλικό φλοιό μπορεί να προκαλέσει εκτός από γνωστικές βλάβες, διέγερση αστρογλοϊακών κυττάρων και μικρογλοίων, βλάβη σε νευράξονες και δενδρίτες και απώλεια συνάψεων (Breijyeh and Karaman, 2020).

Οι νευροϊνιδιακοί σφροί εντοπίζονται στο κυτταρόπλασμα των παθολογικών νευρώνων και αποτελούν θυσάνους νευρικών ινιδίων, οι οποίοι σχηματίζονται από την υπερφωσφορυλιωμένη πρωτεΐνη tau (ή αλλιώς «τ») (Breijyeh and Karaman, 2020). Η πρωτεΐνη tau φυσιολογικά ρυθμίζει τη συναρμολόγηση και τη σταθεροποίηση των μικροσωληνίσκων, οι οποίοι οδηγούν θρεπτικές ουσίες και άλλα μόρια προς τους νευράξονες (Perea, Bolós and Avila, 2020). Η ανώμαλη υπερφωσφορυλίωση οδηγεί στο σχηματισμό ζευγών ινών ελικοειδούς μορφής (Alonso *et al.*, 2010) προκαλώντας τις εξής βλάβες. Αρχικά, προκαλεί αποσύνδεση της πρωτεΐνης tau από τον κυτταροσκελετό των μικροσωληνίσκων με αποτέλεσμα την αποδιοργάνωσή του, ενώ ταυτοχρόνως, η πρωτεΐνη tau συσσωματώνεται σε μία

κυτταροπαθολογική μορφή δεματίων από περιελιγμένα κυτταροσκελετικά ινίδια με άγνωστους μηχανισμούς. Οι παραπάνω βλάβες σε συνδυασμό οδηγούν σε νευρωνική δυσλειτουργία και τελικά κυτταρικό θάνατο, συμβάλλοντας έτσι στην εκδήλωση της άνοιας (Kocahan and Doğan, 2017).

Η διαταραχή στη λειτουργία και τον αριθμό των συνάψεων αποτελεί έναν άριστο παθολογοανατομικό δείκτη νοητικής φθίσης. Μια συναπτική βλάβη στο νεοφλοιό και το μεταιχμιακό σύστημα προκαλεί εξασθένηση της μνήμης και γενικά παρατηρείται στα αρχικά στάδια της νόσου. Οι μηχανισμοί απώλειας συνάψεων περιλαμβάνουν ελαττώματα στην αξονική μεταφορά, μιτοχονδριακή βλάβη, οξειδωτικό στρες και άλλες διαδικασίες που μπορούν να συμβάλουν σε μικρά κλάσματα, όπως η συσσώρευση Αβ και tau στις συναπτικές θέσεις. Αυτές οι διαδικασίες οδηγούν τελικά σε απώλεια δενδριτικών αγκαθιών, προσυναπτικών άκρων και νευροαξονική δυστροφία. Οι συναπτικές πρωτεΐνες χρησιμεύουν ως βιοδείκτες για την ανίχνευση της απώλειας και της σοβαρότητας των συνάψεων, όπως η νευρογρανίνη, μια μετασυναπτική νευρωνική πρωτεΐνη, η VILIP-1 (visinin-like protein-1) και η συναπτοταγμίνη-1 (synaptotagmin-1). Στην Εικόνα 1-1 παρουσιάζονται η δομή του εγκεφάλου και των νευρώνων στον υγιή εγκέφαλο και στον εγκέφαλο με AD (Breijyeh and Karaman, 2020).



Εικόνα 1-1 Η δομή του εγκεφάλου και των νευρώνων στον υγιή εγκέφαλο (a) και στον εγκέφαλο με AD (b)

(Πηγή: Breijyeh and Karaman, 2020)

Κλινική εικόνα AD

Η άνοια της νόσου Alzheimer αναφέρεται σε μια συγκεκριμένη έναρξη και πορεία γνωστικής και λειτουργικής έκπτωσης που σχετίζεται με την ηλικία, η οποία τελικά καταλήγει σε θάνατο (Soria Lopez, González and Léger, 2019). Τα αρχικά συμπτώματα της νόσου AD χαρακτηρίζονται δυσδιάκριτα, καθώς δεν υπάρχουν αξιόπιστα κι έγκυρα συμπτώματα και σημεία που θα επέτρεπαν μια πολύ έγκαιρη διάγνωση πριν από την εκδήλωση μη αναστρέψιμων ελλειμμάτων (Förstl and Kurz, 1999), ενώ ο τρόπος εκδήλωσής τους διαφέρει μεταξύ των πασχόντων. Η νόσος AD κάνει την εμφάνισή της ύπουλα κι εξελίσσεται προοδευτικά, με πρώιμο σύμπτωμα την απώλεια επεισοδιακής μνήμης, βλάβη που εντοπίζεται στον έσω κροταφικό λοβό (Lane, Hardy and Schott, 2018) (Eratne *et al.*, 2018). Πιο συγκεκριμένα, οι ασθενείς θέτουν ερωτήσεις επανειλημμένα, επαναλαμβάνουν συνομιλίες και δυσκολεύονται να θυμηθούν λεπτομέρειες από κοινά ή τρέχοντα γεγονότα (Soria Lopez, González and Léger, 2019). Ακόμη, παρατηρείται αποπροσανατολισμός αναφορικά με το χρόνο ή το χώρο, κατά τον οποίο το άτομο αδυνατεί να θυμηθεί τη θέση ή την ταυτότητά του, το χρόνο ή την ημερομηνία (Lane, Hardy and Schott, 2018). Επιπροσθέτως, οπτικοχωρικά ελλείμματα μπορεί να εκδηλωθούν με απώλεια της ικανότητας πλοήγησης σε προηγουμένως γνώριμες τοποθεσίες, συμπεριλαμβανομένων των δωματίων μέσα στην κατοικία τους (Soria Lopez, González and Léger, 2019). Ακόμη, στους ασθενείς ενδέχεται να παρατηρηθούν ψυχικές διαταραχές όπως αλλαγές στη διάθεση, αίσθημα άγχους, απάθειας, φόβου, αναστάτωσης, απογοήτευσης, ανασφάλειας, υπερβολικές αντιδράσεις και κατάθλιψη (Atri, 2019). Στα μεσαία και τελικά στάδια της νόσου, καθώς η παθολογία εξαπλώνεται σε άλλες περιοχές, παρατηρείται έκπτωση πολλαπλών γνωστικών λειτουργιών και μείωση της λειτουργικότητας, περιορίζοντας την αυτοεξυπηρέτηση του πάσχοντος σε μεγάλο βαθμό. Ταυτόχρονα, συμπτώματα των μεταγενέστερων σταδίων αποτελούν η μειωμένη κρίση, η σύγχυση, η ευερεθιστότητα, η διέγερση και νευροψυχιατρικά συμπτώματα, όπως οι παραληρηματικές ιδέες και οι ψευδαισθήσεις (Atri, 2019). Ο θάνατος επέρχεται λόγω των συνεπειών της νόσου και της αυξημένης ευαλωτότητας σε πτώσεις, λοιμώξεις και έλκη κατακλίσεως. Αν και υπάρχει μεγάλο εύρος, ο μέσος χρόνος από τη διάγνωση μέχρι τον θάνατο υπολογίζεται στα 8 έως 10 χρόνια (Eratne *et al.*, 2018).

1.1.2. Νόσος Parkinson

Η νόσος Parkinson (Parkinson's disease – PD), αποτελεί την πιο κοινή κινητική διαταραχή και τη δεύτερη πιο κοινή προοδευτική νευροεκφυλιστική νόσο του ΚΝΣ, μετά τη νόσο Alzheimer. Η ασθένεια περιγράφηκε αρχικά από τον James Parkinson, ο οποίος δημοσίευσε την πρώτη περιγραφή της σε μία μελέτη του με τίτλο «Δοκίμιο για την τρομώδη παράλυση» το 1817, περιγράφοντας προσεκτικά τα κύρια κινητικά σημάδια της νόσου που εξακολουθούν να θεωρούνται τα χαρακτηριστικά γνωρίσματά της: βραδυκινησία, μυϊκή δυσκαμψία ή ακαμψία και τρόμος εν ηρεμία (Tysnes and Storstein, 2017). Ως επί το πλείστον, η νόσος Parkinson κάνει την εμφάνισή της σε ηλικιωμένα άτομα, μολονότι μπορεί να προσβάλλει και άτομα μικρότερων ηλικιών (Beitz, 2014). Τα συμπτώματα της νόσου, τα οποία περιορίζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών, εκτός από κινητικής μπορεί να είναι και μη κινητικής φύσης, συμπεριλαμβανομένων της ορθοστατικής υπότασης, των προβλημάτων στην όραση και την όσφρηση, των διαταραχών στον ύπνο, της κατάθλιψης, των παραισθήσεων, καθώς επίσης και της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας (Jankovic, 2008), (Reich and Savitt, 2019). Η αιτιολογία της νόσου είναι άγνωστη, με το μεγαλύτερο ποσοστό των περιστατικών να εμφανίζονται σποραδικά, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό φαίνεται να έχει κληρονομικό χαρακτήρα (Reich and Savitt, 2019).

Επιδημιολογία PD

Βάσει του χάρτη υγειονομικής περιθάλαψης ο αριθμός των νέων περιστατικών που διαγιγνώσκονται με PD ετησίως κυμαίνεται από 5/100.000 έως πάνω από 35/100.000, ενώ στην Ευρώπη ο αριθμός των νέων περιστατικών με PD ετησίως κυμαίνεται από 65/100.000 έως πάνω από 12.500/100.000 (Twelves *et al.*, 2003), (Campenhausen *et al.*, 2005). Στις βιομηχανικές χώρες το ποσοστό του επιπολασμού της νόσου εκτιμάται σε 0,3% του γενικού πληθυσμού, σε 0,1% των ατόμων άνω των 60 ετών και τέλος σε 0,3% των ατόμων άνω των 80 ετών. Η συχνότητα εμφάνισης της νόσου αυξάνεται 5 έως 10 φορές από την έκτη έως τη δέκατη δεκαετία ζωής (Lee and Gilbert, 2016). Σε μετα-ανάλυση που διεξήχθη στη Βόρεια Αμερική, ο επιπολασμός της νόσου αυξήθηκε από λιγότερο από 1% των ανδρών και των γυναικών ηλικίας 45-54 ετών σε 4% των ανδρών και 2% των γυναικών ηλικίας 85 ετών και άνω (Marras *et al.*, 2020). Το ποσοστό θνησιμότητας των ατόμων με PD δεν αυξάνεται σε σχέση με εκείνο των μη

νοσούντων ατόμων κατά την πρώτη δεκαετία νόσησης, αλλά αυξάνεται στη συνέχεια (Pinter and Diem-zangerl, 2015).

Παθοφυσιολογία PD

Η εμφάνιση της PD αποδίδεται τόσο σε περιβαλλοντικούς όσο και σε γενετικούς παράγοντες. Αναφορικά με τα γενετικά αίτια εμφάνισης PD, η άλφα-συνουκλεΐνη αφορά σε νευρωτική πρωτεΐνη που φαίνεται να εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία της νόσου. Αρχικά, το 1997 οι Polymeropoulos et al. εντόπισαν μία μετάλλαξη στο γονίδιο της άλφα-συνουκλεΐνης σε άτομα που ανήκαν στις οικογενείς περιπτώσεις της νόσου (Polymeropoulos *et al.*, 2012). Στη συνέχεια, μεταγενέστερες μελέτες που εντόπισαν διπλασιασμούς/ τριπλασιασμούς του γονιδίου της άλφα-συνουκλεΐνης σε άτομα που ομοίως ανήκαν στις οικογενείς περιπτώσεις της νόσου, κατέληξαν στο συμπέρασμα πως και τα υψηλά επίπεδα της πρωτεΐνης αυτής συμβάλουν στην παθογένεση της PD (Singleton *et al.*, 2003). Συνεπώς, σημειακές μεταλλάξεις που εντοπίζονται στο γονίδιο της άλφα-συνουκλεΐνης ή διπλασιασμοί/ τριπλασιασμοί του γονιδίου αυτού, οδηγούν στην εμφάνιση της PD. Η συσσώρευση της πρωτεΐνης άλφα-συνουκλεΐνη σε σώματα (σώματα Lewy) στους νευρώνες και η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων της εξωπυραμιδικής οδού του μέσου εγκεφάλου (μέλαινας ουσίας) εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της νόσου. Τα σώματα Lewy αποτελούν χαρακτηριστικά σώματα της νόσου, ενώ η κατανομή τους στους νευρώνες ποικίλει μεταξύ των πασχόντων με PD. Η θέση (στους νευρώνες) που κατανέμονται συνδέεται άμεσα με την βαρύτητα της νόσου. Το εξωπυραμιδικό σύστημα συγκροτούν στο σύνολό τους μία σειρά από φλοιώδη και υποφλοιώδη νεύρα και δεμάτια του εξωπυραμιδικού συστήματος. Αναλυτικότερα αποτελείται από φυγόκεντρες νευρικές – εξωπυραμιδικές οδούς, οι οποίες απολήγουν στους κινητικούς νευρώνες των εγκεφαλικών και νωτιαίων νεύρων και με τη σειρά τους επηρεάζουν τη λειτουργία των σκελετικών μυών. Το εξωπυραμιδικό σύστημα είναι υπεύθυνο για τις παρακινήσεις, δηλαδή για τις ακούσιες κινήσεις που συνοδεύουν τις εκούσιες (ομιλία με ταυτόχρονους μορφασμούς), το συνδυασμό κινήσεων – πολύπλοκες ή μη –, τις ακούσιες κινήσεις που συμβαίνουν υποσυνείδητα, τη ρύθμιση της χαλάρωση των ανταγωνιστικών μυών κατά την εκτέλεση οποιασδήποτε εκούσιας κίνησης, τις κινήσεις αντίδρασης, όπως άμυνα και φυγή, σε ανταπόκριση ακουστικών ή οπτικών ερεθισμάτων, τον τόνο των μυών και τέλος τη σειρά, το βαθμό και το χρόνο σύσπασης των μυών που θα επιτελέσουν μια κίνηση (Stefanis, 2012).

Κλινική εικόνα ασθενών με PD

Η εκφύλιση των ντοπαμινεργικών νευρώνων προκαλεί ανισορροπία μεταξύ των διεγερτικών (ακετυλοχολίνη) και των ανασταλτικών (ντοπαμίνη) νευροδιαβιβαστών στην περιοχή (εξωπυραμιδική οδός μέσου εγκεφάλου). Η ανισορροπία αυτή με τη σειρά της, αποτελεί άλλοτε την αιτία της δυσκινησίας του ασθενούς με PD και άλλοτε την αιτία της πλήρους αδυναμίας αυτού να εκτελέσει οποιαδήποτε κίνηση (Olanow, Stern and Sethi, 2009). Πέρα από τα συμπτώματα σχετιζόμενα με την κίνηση σημειώνονται και συμπτώματα μη σχετιζόμενα με αυτή, όπου στις περισσότερες περιπτώσεις προϋπάρχουν έως και χρόνια πριν την εκδήλωση των κινητικών συμπτωμάτων (προ-κινητικά συμπτώματα) και την επακόλουθη διάγνωση της PD (Pont-Sunyer *et al.*, 2015).

Συμπτώματα σχετιζόμενα με την κίνηση

Αναλυτικότερα, σημειώνεται ένα σύνολο κλινικών σημείων και συμπτωμάτων συνδεόμενα, συνήθως, με την κίνηση σε ασθενείς με PD και περιλαμβάνουν τη βραδυκινησία, τη μυϊκή ακαμψία, την αδυναμία διατήρησης της ισορροπίας, αλλά και την αδυναμία συντέλεσης ομαλού βαδίσματος. Μάλιστα, στις περισσότερες περιπτώσεις η PD διαγιγνώσκεται, αρχικά, μέσω των συμπτωμάτων συνδεόμενων με την κίνηση και συγκεκριμένα μέσω της βραδυκινησίας, ενώ στη συνέχεια ακολουθούνται επιπλέον βήματα για την ορθή διάγνωσή της (Hughes *et al.*, 1992). Πιο συγκεκριμένα, η επιβράδυνση που συνοδεύει τις ακούσιες κινήσεις, αλλά και εκείνη που σημειώνεται κατά τις εκούσιες κινήσεις σε συνδυασμό με την προοδευτική μείωση του πλάτους διαδοχικών κινήσεων (π.χ. μειώνεται το πλάτος μεταξύ διαδοχικών βημάτων) και στη συνέχεια η μυϊκή ακαμψία ή ο τρόμος (τρέμουλο), συνήθως, των άκρων κατά την ηρεμία ή η αστάθεια, που δεν προκαλούνται από άλλα αίτια, αποτελούν την πρώτη διάγνωση της PD. Η μικρογραφία που παρατηρείται στους ασθενείς με PD, δηλαδή η αλλαγή του γραφικού χαρακτήρα του ασθενούς με ολοένα και μικρότερα και τελικά ακατανόητα γράμματα, είναι άμεσα συνδεόμενη με την προοδευτική μείωση του πλάτους των διαδοχικών κινήσεων. Ιδιαίτερα ο τρόμος των άκρων, που προαναφέρθηκε, αφορά στα πόδια του ασθενούς. Ως εκ τούτου, κατά το βάδισμα εκτός από την επιβράδυνση και τη μείωση του πλάτους διαδοχικών βημάτων, παρατηρείται τρόμος των ποδιών, αλλά και δισταγμός των ασθενών για την εκτέλεση της κίνηση, με αποτέλεσμα την απώλεια ισορροπίας και συνεπώς τη συχνή πτώση των ασθενών (Reichmann, 2010).

Επιπλέον, σύμπτωμα που δε φαίνεται να συγκαταλέγεται στα προδιαγνωστικά συμπτώματα της PD αποτελεί ή δυστονία. Η δυστονία αποτελεί μία κινητική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενους μυϊκούς σπασμούς, οι οποίοι μπορεί να εκδηλώνονται είτε σε μία μικρή περιοχή του σώματος, είτε να αφορούν σε εκτεταμένες μυϊκές ομάδες. Είναι αρκετά έντονη με αποτέλεσμα να λαμβάνουν ασυνήθιστες θέσεις τα σημεία που προσβάλλονται (Tolosa and Compta, 2006). Η παραμόρφωση της στάσης σώματος αποτελεί επιπλέον κοινό σύμπτωμα της PD. Σημειώνονται διάφορες περιπτώσεις μη φυσιολογικής και ασυνήθιστα κυρτής στάσης σώματος εξαιτίας της κάμψης που εντοπίζεται είτε στη θωρακική ή στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, είτε στην κεφαλή ή στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης των ασθενών. Επιπλέον, μπορεί να παρατηρηθεί σκολίωση στους ασθενείς με PD (Doherty *et al.*, 2011).

Συμπτώματα μη σχετιζόμενα με την κίνηση

Πολλές φορές πριν εκδηλωθούν τα κινητικά συμπτώματα της PD και ως εκ τούτου διαγνωσθεί η νόσος, εμφανίζονται ορισμένα προ-κινητικά συμπτώματα. Τα συμπτώματα αυτά μπορούν να εμφανιστούν έως και 10 χρόνια πριν την εμφάνιση των κινητικών συμπτωμάτων και την επακόλουθη διάγνωση της νόσου (Schrag *et al.*, 2015). Η έλλειψη συναισθηματικής εμπλοκής και ενδιαφέροντος (απάθεια), οι διαταραχές κατά τον ύπνο (συχνοί εφιάλτες ιδιαίτερα κατά τον ύπνο REM), η υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, η δυσκοιλιότητα, η απώλεια όσφρησης και γεύσης, οι διαταραχές της διάθεσης, η υπερβολική εφίδρωση, αλλά και το συχνό αίσθημα πόνου συγκαταλέγονται στα προ-κινητικά συμπτώματα (Pont-Sunyer *et al.*, 2015), (Mehta, Morgan and Sethi, 2017). Επίσης, προ-κινητικά συμπτώματα αποτελούν η κατάθλιψη και το άγχος (Chen *et al.*, 2013). Τα προ-κινητικά συμπτώματα στο σύνολό τους ποικίλουν ανάμεσα στους ασθενείς όπως και η χρονική στιγμή εκδήλωσή τους, αλλά και η εξέλιξή τους στην πορεία του χρόνου, όπου άλλα θα εντοπίζονται εντονότερα και άλλα θα εξαλείφονται πλήρως (Pont-Sunyer *et al.*, 2015).

Τα μη σχετιζόμενα με την κίνηση συμπτώματα κατηγοριοποιούνται σε συμπτώματα που προκύπτουν από τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος λόγω της PD, σε διαταραχές ύπνου, αλλά και σε συμπτώματα σχετιζόμενα με τις αισθήσεις και νευροψυχιατρικά συμπτώματα που έπονται της φαρμακευτικής αγωγής της PD και της άνοιας, η οποία σε αρκετές περιπτώσεις φαίνεται να συνυπάρχει με την PD (Jost, 2010), (Pascual-sedano, 2016).

Συμπτώματα ως επακόλουθο της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος κατά τη PD μπορεί να εμφανιστούν είτε πριν από τη διάγνωση της νόσου, είτε στην πορεία εξέλιξης αυτής, είτε κατά τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της νόσου, λόγω της επίδρασης της φαρμακευτικής αγωγής στο αυτόνομο νευρικό σύστημα (Jost, 2003). Πιο συγκεκριμένα, έρευνα που διεξήχθη από τον Laharmann et al. αναφέρει πως σε ένα ποσοστό 30-40% των ασθενών με PD παρατηρείται ορθοστατική υπόταση (Lahrmann *et al.*, 2009). Αναλυτικότερα η συστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών υπολογίσθηκε μεγαλύτερη των 20mm/Hg, ενώ η διαστολική αρτηριακή πίεση μεγαλύτερη των 10mm/Hg. Η ορθοστατική υπόταση σε αρκετές περιπτώσεις προκαλεί υποαιμάτωση του εγκεφάλου, που με τη σειρά της θα οδηγήσει σε ζάλη, οπτικές διαταραχές και έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας (Jost, 2003). Επιπλέον, σε ασθενείς με PD σημειώνονται γαστρεντερολογικά συμπτώματα, όπως το αίσθημα της μεταγευματικής πληρότητας, η καθυστερημένη γαστρική κένωση και στην πλειονότητα των περιπτώσεων, 70-80% των ασθενών με PD, η δυσκοιλιότητα (Jost, 2010). Η συχουρία και η ακράτεια αποτελούν επιπλέον συμπτώματα (Jost, 2003).

Άλλη μία κατηγορία συμπτωμάτων μη σχετιζόμενων με τη PD αποτελούν οι διαταραχές ύπνου, αφού η νευροπαθολογία της PD επηρεάζει τις ανατομικές δομές και τους κεντρικούς νευροδιαβιβαστές που εμπλέκονται στη ρύθμιση του φυσιολογικού κύκλου του ύπνου. Οι διαταραχές ύπνου ποικίλουν, ενώ σημειώνονται στα 2/3 των πασχόντων με PD. Αναγνωρίζονται η υπερβολική υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας, ιδιαίτερα σε ποσοστό 50% των ασθενών με PD, ρηχός ύπνος με συχνά ξυπνήματα κατά τη διάρκεια της νύχτας και σε μικρότερο ποσοστό σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών και αποφρακτική άπνοια ύπνου και κρίσεις ύπνου, όπου ιδιαίτερα τα τελευταία αποδίδονται στην επίδραση της φαρμακευτικής αγωγής της νόσου (Mehta, Morgan and Sethi, 2017).

Επιπλέον, κοινό σύμπτωμα της PD σχετιζόμενο με τις αισθήσεις του ασθενούς αποτελεί η μειωμένη όσφρηση ή και απώλεια αυτής, όπου φαίνεται να σημειώνεται πολύ πριν την εκδήλωση των κινητικών συμπτωμάτων (Henrique *et al.*, 2018). Σε πολλές περιπτώσεις παράλληλα με τη PD συνυπάρχουν η άνοια (Parkinson's disease dementia – PDD) με την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας και τα νευροψυχιατρικά συμπτώματα που τη συνοδεύουν μεταξύ των οποίων και οι ψευδαισθήσεις που μπορεί να παρουσιάζουν οι ασθενείς (Onofrij, Thomas and Bonanni, 2007). Αν και η φαρμακευτική αγωγή της PD φαίνεται να προκαλεί

παραισθήσεις-ψευδαισθήσεις και ψυχωσικά επεισόδια, ιδιαίτερα οι οπτικές παραισθήσεις σε πολλούς ασθενείς με PD εντοπίστηκαν πριν τη χορήγηση φαρμάκων (Pascual-sedano, 2016). Σε λιγότερες περιπτώσεις οι παραισθήσεις μπορεί να είναι ακουστικές (Chou *et al.*, 2005), οσφρητικές (Rieu *et al.*, 2012) ή και απτικές (Fénelon, Bonnet and Cedex, 2002).

1.1.3. Άνοια με σώματα Lewy

Τα σώματα Lewy (Lewy bodies – LB) ανακαλύφθηκαν για πρώτη φορά σε νευρώνες από το Γερμανό νευρολόγο Dr Friedrich Lewy το 1912 στα πλαίσια μελέτης της νευροπαθολογίας της PD στη βιβλιοθήκη «Dr Alois Alzheimer». Ωστόσο, το βασικό δομικό συστατικό των LB, η πρωτεΐνη άλφα-συνουκλεΐνη, προσδιορίστηκε τη δεκαετία του 1990 (Osterhaus *et al.*, 1997). Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης άλφα-συνουκλεΐνης έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία συσσωμάτων άλφα-συνουκλεΐνης σε νευρικά κύτταρα, που αποτελούν τα LB (συσσωματώματα) Εικόνα 1-2. Η άλφα-συνουκλεΐνη εμπλέκεται στην παθοφυσιολογία τόσο της PD, όσο και της DLB (άλφα-συνουκλεΐνοπάθειες) (McCann *et al.*, 2014).



Εικόνα 1-2 Εναπόθεση LB που σχηματίζεται από συσσωματώματα άλφα-συνουκλεΐνης
(Πηγή: Sanford, 2018)

Επιδημιολογία DLB

Το ποσοστό επιπολασμού της DLB σε άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών είναι 1-2% (Siepel *et al.*, 2013), ενώ το 5% των ασθενών αυτών αφορούν σε άτομα ηλικίας 75 ετών (Hogan *et al.*, 2016), (Jellinger, 2017). Επιπλέον, σε ανασκόπηση που διεξήχθη από τους Jones and Brien το 2013 αναφέρεται ότι το ποσοστό επιπολασμού των νέων διαγνώσεων με DBL είναι 3,8%, ενώ το 4,2% των νέων αυτών διαγνώσεων εντοπίζονται σε κοινοτικά περιβάλλοντα και το 7,5% αυτών στη δευτεροβάθμια περίθαλψη. Ωστόσο, τα παραπάνω αποτελέσματα υποτιμούν τον πραγματικό επιπολασμό της DLB, αφού μία στις τρεις περιπτώσεις διαγιγνώσκεται PD αντί DLB (Jones and Brien, 2013). Επιπλέον, η DLB προσβάλλει 1,4 δισεκατομμύρια Αμερικανούς, καθιστώντας την τη δεύτερη πιο κοινή νευροεκφυλιστική άνοια μετά τη AD. Το ηλικιακό εύρος των ατόμων που εκδηλώνουν τη νόσο κυμαίνεται μεταξύ 70 έως 85 ετών. Ο κίνδυνος ανάπτυξης της νόσου διαφοροποιείται ανάλογα το φύλο και συγκεκριμένα είναι μεγαλύτερος για τους άνδρες απ' ό τι για τις γυναίκες (Sanford, 2018).

Παθοφυσιολογία DLB

Η DLB και η PD μοιράζονται την ίδια παθοφυσιολογία (McCann *et al.*, 2014), (Løkkegaard and Korbo, 2017). Πιο συγκεκριμένα η νευροπαθολογία της DLB επικεντρώνεται γύρω από τη συσσώρευση της πρωτεΐνης άλφα-συνουκλεΐνης σε σωματίδια-σώματα Lewy (Lewy bodies – LB) και την εναπόθεσή τους, κυρίως, στο κυτταρόπλασμα των νευρώνων. Τα LB προκαλούν προοδευτικά αλλοιώσεις στα κύτταρα που εναποτίθενται και τελικά κυτταρική απόπτωση (Stefanis, 2012). Οι νευρώνες επικοινωνούν μέσω των νευροδιαβιβαστών και ως εκ τούτου, παράλληλα με την εκφύλιση των νευρώνων μειώνονται τα επίπεδα διαφόρων νευροδιαβιβαστών, κυρίως των διεγερτικών και των ανασταλτικών, δηλαδή η ντοπαμίνη και η ακετυλοχολίνη. Μεταλλάξεις στο γονίδιο της άλφα-συνουκλεΐνης ή διπλασιασμός του γονιδίου έχουν συσχετιστεί, κυρίως, με PD, αλλά τριπλασιασμοί του γονιδίου της άλφα-συνουκλεΐνης συσχετίζονται με εμφάνιση DLB (Ibáñez, 2009).

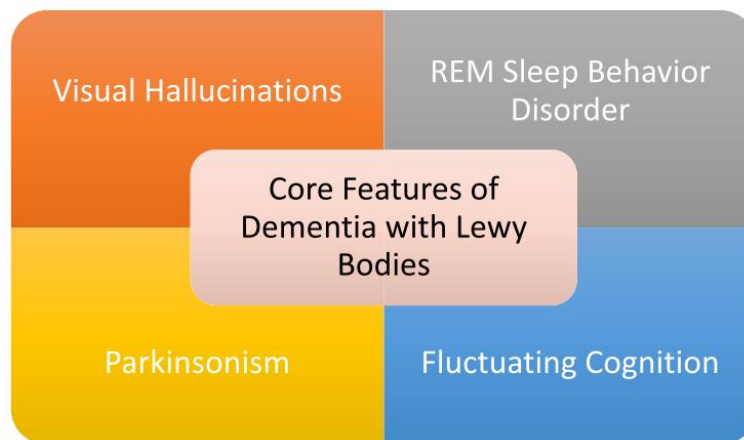
Η επιστημονική κοινότητα, ακόμα και σήμερα, δυσκολεύεται στην αναγνώριση και την έγκυρη διάγνωση αρχικά της μίας εκ των DLB και PD, αφού μοιράζονται την ίδια παθοφυσιολογία, ενώ τα ολόένα και αυξανόμενα νέα κλινικά δεδομένα των νοσών δυσχεραίνουν επιπλέον τη διάκριση μεταξύ των δύο. Αρχικά, η διάγνωση άνοιας κατά το πρώτο έτος διάγνωσης του

ασθενούς (πρωτύτερα) με PD παρέπεμπε την επιστημονική κοινότητα στον αποκλεισμό τελικά της PD και στην επακόλουθη διάγνωση της DLB. Ωστόσο, το 2015 η «Διεθνής Εταιρεία Πάρκινσον και Κινητικής Διαταραχής» – «International Parkinson and Movement Disorder Society» δημοσίευσε νέα κλινικά διαγνωστικά κριτήρια της PD, με αποτέλεσμα την κατάργηση των προηγούμενων. Αναλυτικότερα, η κλινική κοινότητα με την εφαρμογή των νέων διαγνωστικών κλινικών κριτηρίων, θα διαγιγνώσκει PD σε νοσούντες που πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης της νόσου ανεξαρτήτως του γνωστικού τους επιπέδου, ενώ παράλληλα απέκτησε τη δυνατότητα διάγνωσης PD με LB – «PD, dementia with Lewy bodies subtype» (Postuma *et al.*, 2015). Παρ' όλα αυτά το «Επιστημονικό Γνωμοδοτικό Συμβούλιο της Άνοιας με Σώματα Lewy» – «Lewy Body Dementia Association Scientific Advisory Council» διαφώνησε με τα παραπάνω υποστηριζόμενο πως εντοπίζονται αρκετοί νοσούντες με DLB χωρίς παρκινσονισμό, ότι υπάρχουν ορισμένες κλινικές και παθολογικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με DLB και των ασθενών με PD και άνοια και πως η διάγνωση μίας νόσου (PD ή LBD) κάθε φορά θα συμβάλει στην καλύτερη έρευνα της καθεμίας. Για το λόγο ότι, τόσο η επιχειρηματολογία της «Διεθνούς Εταιρείας Πάρκινσον και Κινητικής Διαταραχής» όσο και η αντίστοιχη του «Επιστημονικού Γνωμοδοτικού Συμβουλίου της Άνοιας με Σώματα Lewy» ήταν ισχυρή, τελικά επικράτησαν και οι δύο απόψεις (Boeve *et al.*, 2016).

Κλινική εικόνα ασθενών με DLB

Η διάγνωση της DLB απαιτεί την παρουσία άνοιας σε βαθμό που επηρεάζεται η καθημερινότητα και η ικανότητα για ανεξάρτητη διαβίωση ταυτόχρονα με δύο ή και περισσότερα από τα τέσσερα κλινικά συμπτώματα που αποτελούν ο παρκινσονισμός, οι διακυμάνσεις της ψυχικής κατάστασης, οι διαταραχές ύπνου στον ύπνο REM (REM behavior disorder – RBD), και οι οπτικές παραισθήσεις Σχήμα 1-1. Το ποσοστό επιπολασμού παρκινσονισμού σε ασθενείς με DLB είναι 94,4%, των οπτικών παραισθήσεων 65,2%, των διαταραχών ύπνου 76,4% και της έκπτωσης των διακυμάνσεων της ψυχικής κατάστασης 45,8% (Whitwell *et al.*, 2007). Ο παρκινσονισμός αποτελεί το πρώτο βασικό χαρακτηριστικό της νόσου με τα κινητικά συμπτώματα που το συνοδεύουν και αποτελούν ο τρόμος ηρεμίας, η βραδυκινησία, η σκυμμένη στάση σώματος, αλλά και η αστάθεια, ενώ αποδίδονται στην εναπόθεση LB στους ντοπαμινεργικούς νευρώνες (Petrova *et al.*, 2015). Οι παραισθήσεις αποτελούν το δεύτερο βασικό χαρακτηριστικό της DLB με πιο συχνές τις οπτικές παραισθήσεις

εξαιτίας της εναπόθεσης LB στους νευρώνες του οπτικού νεύρου (Bodis-wollner, 2009). Σύμφωνα με μελέτη των Tiraboschi *et al.* οι οπτικές παραισθήσεις στα πρώιμα στάδια άνοιας αποτελούν κλινικό χαρακτηριστικό διαφοροποίησης της DLB με την AD (Tiraboschi *et al.*, 2006). Οι διακυμάνσεις της ψυχικής κατάστασης αποτελούν το τρίτο βασικό χαρακτηριστικό της DLB, ενώ τέταρτο βασικό χαρακτηριστικό αποτελούν οι RBD. Οι Marchand *et al.* διεξήγαγαν μελέτη προοπτικής (prospective study), όπου παρακολουθούσαν 76 ασθενείς με ιδιοπαθή RBD σε χρονικό διάστημα τεσσάρων χρόνων. Στο χρονικό διάστημα αυτό, το 45% των ασθενών εμφάνισε κλινικά-νευροεκφυλιστικά συμπτώματα που πληρούν τα κριτήρια διάγνωσης PD και DLB. Από το παραπάνω ποσοστό, τελικά το 55% εμφάνισε PD και το 44% DLB (Marchand *et al.*, 2014).



Σχήμα 1-1 Βασικά χαρακτηριστικά της DLB

Εκτός από τα παραπάνω τέσσερα βασικά συμπτώματα των ασθενών με DLB, εντοπίζονται και επιπλέον που μπορεί να υποδηλώνουν τη διάγνωση της νόσου. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν τη νευροληπτική ευαισθησία (ευαισθησία απέναντι σε νευροληπτικά-αντιψυχωσικά φάρμακα), διαταραχές και συχνές εναλλαγές της διάθεσης, δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και επαναλαμβανόμενες πτώσεις των νοσούντων με DLB. Ιδιαίτερα οι διαταραχές της διάθεσης συνδέονται άμεσα με την κατάθλιψη, την απάθεια, αλλά και το έντονο άγχος των ασθενών. Η κατάθλιψη ή και το άγχος μπορεί να είναι αποτέλεσμα των παραισθήσεων που εμφανίζουν οι ασθενείς με DLB. Επιπλέον, σε αρκετούς ασθενείς σημειώνεται δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος που εκδηλώνεται, κυρίως, μέσω της ορθοστατικής υπότασης, της βραδυκαρδίας, αλλά και της δυσκοιλιότητας των νοσούντων (Sanford, 2018).

1.1.4. Πλευρική αμυοτροφική σκλήρυνση ή πλάγια μυατροφική σκλήρυνση

Η πλευρική αμυοτροφική σκλήρυνση ή πλάγια μυατροφική σκλήρυνση (amyotrophic lateral sclerosis – ALS), γνωστή και ως νόσος του κινητικού νευρώνα αποτελεί την πιο κοινή μεταξύ των νοσημάτων του κινητικού νευρώνα – ΝαΚΝ (Motor Neuron Diseases – MND). Πιο συγκεκριμένα, αποτελεί μια ανίατη ασθένεια με εκφυλιστικό χαρακτήρα, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την προοδευτική απώλεια της λειτουργίας των ανώτερων κινητικών νευρώνων (upper motor neurons – UMN) και κατώτερων κινητικών νευρώνων (lower motor neurons – LMNs) του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού (Darrell Hulsiz RPh, 2018). Ο εκφυλισμός των νευρικών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία των σωματικών μυών του σώματος, η οποία θα οδηγήσει προοδευτικά σε παράλυση (Bradley, 2009). Ο όρος «πλευρική αμυοτροφική σκλήρυνση» επινοήθηκε από τον Γάλλο νευρολόγο Jean-Martin Charcot το 1874, έπειτα από ανακάλυψη μιας σειράς περιπτωσιολογικών μελετών που έλαβαν χώρα από το 1865 έως το 1869 (Darrell Hulsiz RPh, 2018). Πιο συγκεκριμένα, ο όρος «αμυοτροφική» αναφέρεται στη μυϊκή ατροφία, ενώ η «πλευρική σκλήρυνση» περιγράφει την ουλή ή τη σκλήρυνση των ιστών στις πλάγιες περιοχές του νωτιαίου μυελού (Grad *et al.*, 2017). Στους περισσότερους ασθενείς οι μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη της νόσου είναι ελάχιστα κατανοητοί, αν και ένα υποσύνολο των ασθενών εμφανίζει την οικογενή μορφή της νόσου και φέρει μεταλλάξεις σε γονίδια που διαδραματίζουν ποικίλους ρόλους στη νευρωνική λειτουργία. Αξίζει να σημειωθεί ότι η αρχική εκδήλωση της νόσου μπορεί να διαφέρει μεταξύ ασθενών, μολονότι εμφανίζεται πάντα μετά την τέταρτη δεκαετία της ζωής. Η νεανική ALS είναι σπάνια. Ωστόσο, αν και βιολογικά η ασθένεια μπορεί να εμφανιστεί νωρίς, κλινικά γίνεται εμφανής πολύ αργότερα, εύρημα το οποίο δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως (Robberecht and Philips, 2013). Ένα σύνολο ασθενών παρουσιάζουν τη νωτιαία μορφή της νόσου, με έναρξη στο νωτιαίο μυελό και εμφάνιση μυϊκής αδυναμίας των άκρων, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών παρουσιάζουν την προμήκη μορφή της νόσου, η οποία ξεκινά με εκφύλιση των κρνιακών νευρών και χαρακτηρίζεται από δυσαρθρία (δυσκολία στην ομιλία) και δυσφαγία (δυσκολία στην κατάποση) (Hardiman *et al.*, 2017).

Επιδημιολογία ALS

Ο επιπολασμός και η συχνότητα εμφάνισης της νόσου ALS αυξάνονται με την ηλικία (Murray, 2014). Σε παγκόσμιο επίπεδο, η μέση ηλικία εμφάνισης της ALS είναι τα 62 έτη (Chiò *et al.*, 2013), ενώ στις Ηνωμένες Πολιτείες τα 55 έτη. Ο υψηλότερος επιπολασμός της ALS εμφανίζεται σε λευκούς, άνδρες και άτομα 60 ετών και άνω. Στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες, εντοπίζονται ετησίως 1 ή 2 νέα κρούσματα ALS ανά 100.000 άτομα (Robberecht and Philips, 2013), ενώ ο αθροιστικός κίνδυνος εμφάνισης ALS καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής είναι περίπου 1 στους 400 (Johnston *et al.*, 2006). Μάλιστα, στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα μεσοδυτικά και τα βορειοανατολικά έχουν τον υψηλότερο επιπολασμό της ALS, πιθανώς λόγω της υψηλότερης αναλογίας λευκών σε σύγκριση με τα νότια και τα δυτικά (Horton, Mehta and Antao, 2014), ενώ 800.000 άτομα που είναι σήμερα εν ζωή αναμένεται να αποβιώσουν από τη νόσο (Johnston *et al.*, 2006). Έρευνα διεξήχθη από τους Roberts *et al.*, οι οποίοι εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ κοινωνικοοικονομικής κατάστασης (socioeconomic status - SES) και φυλής/εθνικότητας σε ασθενείς με ALS στις Ηνωμένες Πολιτείες, συλλέγοντας δεδομένα από περισσότερους από 2.000.000 ανθρώπους άνω των 25 ετών (1.011.172 άνδρες και 1.145.368 γυναίκες). Οι συμμετέχοντες ανήκαν σε μαύρη, λευκή ή άλλη φυλή, ενώ ήταν ισπανόφωνης ή μη εθνικότητας. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης της νόσου μεταξύ των λευκών έναντι των μη ισπανόφωνων μαύρων, των ισπανόφωνων και των άλλων μη ισπανόφωνων φυλών μπορεί να αποδοθεί σε ποικίλους γενετικούς παράγοντες κινδύνου (Roberts *et al.*, 2016). Συμπληρωματικά, υπάρχουν 2 τύποι ALS που διαφοροποιούνται γενετικά: ο οικογενής (familial ALS – fALS) και ο σποραδικός (sporadic ALS – sALS). Η διάγνωση καθορίζεται με τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων, με τη χρήση κλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων και ηλεκτρομυογραφήματος (Darrell Hulisz RPh, 2018). Υπολογίζεται ότι περίπου το 10% των περιπτώσεων ALS είναι οικογενείς, οι οποίες συνήθως κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή, αυτοσωμικό υπολειπόμενο ή φυλοσύνδετο τρόπο (Deng *et al.*, 2012) . Το υπόλοιπο 90% των περιπτώσεων ALS είναι σποραδικές (εμφανίζονται χωρίς οικογενειακό ιστορικό). Σε σποραδικές περιπτώσεις της ALS, η αναλογία των προσβεβλημένων ανδρών προς τις προσβεβλημένες γυναίκες μπορεί να προσεγγίσει το 2:1, σε αντίθεση με τις οικογενείς, που η αναλογία είναι πιο κοντά στο 1:1 (Girard, 2018).

Παθοφυσιολογία ALS

Οι κινητικοί νευρώνες αποτελούν μέρη του σωματικού νευρικού συστήματος και διαχωρίζονται στους UMNs που εντοπίζονται στο φλοιό του εγκεφάλου και στους LMNs που βρίσκονται στο εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό (Girard, 2018). Η νόσος ALS χαρακτηρίζεται από σταδιακή αλλοίωση της φυσιολογικής σύστασης και τελικά απώλεια των κινητικών νευρώνων σε συνδυασμό με τη γλοίωση των αστροκυττάρων, στα οποία και εντοπίζονται ενδοκυτταρικά συσσωματώματα. Ταυτόχρονα, στους ασθενείς καταγράφονται αλλοιωμένα μιτοχόνδρια και κατακερματισμένο σύστημα Golgi (Wijesekera and Leigh, 2009). Η ακριβής μοριακή οδός που προκαλεί τον εκφυλισμό των κινητικών νευρώνων στη νόσο ALS είναι άγνωστη, αλλά όπως συμβαίνει και σε άλλες νευροεκφυλιστικές ασθένειες, είναι πιθανό να οφείλεται σε μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ πολλαπλών παθογόνων κυτταρικών μηχανισμών και όχι αποκλειστικά σε έναν (Shaw, 2005).

Παρακάτω παρουσιάζονται οι κύριοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που πιθανολογείται ότι συνδέονται με την εμφάνιση της νόσου:

Τοξικότητα επαγόμενη από το ένζυμο σουπεροξειδική δισμουτάση (Superoxide Dismutase 1 – SOD-1)

Το γονίδιο SOD-1 κωδικοποιεί την πρωτεΐνη SOD-1, η οποία ονομάζεται σουπεροξειδική δισμουτάση χαλκού/ψευδαργύρου και αποτελεί μία κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που υπό φυσιολογικές συνθήκες εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες υπεροξειδίου, καταλύοντας τη μετατροπή των τοξικών υπεροξειδικών ριζών σε υπεροξείδιο του υδρογόνου ή οξυγόνο, παρουσία χαλκού (Ilieva, Polymenidou and Cleveland, 2009). Μολονότι η νόσος περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1869, η πρώτη μετάλλαξη του γονιδίου SOD-1 στο χρωμόσωμα 21 περιγράφηκε το 1993 (Rosen *et al.*, 1993). Οι μεταλλάξεις στο ένζυμο, το καθιστούν άμεσα τοξικό, μέσω της δημιουργίας ελευθέρων ριζών οξυγόνου και υπεροξειδίου, υπεύθυνες για το οξειδωτικό στρες. Η μετάλλαξη στο γονίδιο SOD-1 οφείλεται για το 20% των οικογενών περιπτώσεων της νόσου ALS, όντας μάλιστα το πρώτο γονίδιο που ταυτοποιήθηκε στη συγκεκριμένη μορφή, ενώ για το 1-4% των σποραδικών (Battistini *et al.*, 2005). Σε αρκετές περιπτώσεις, οι μεταλλάξεις στο SOD-1 ευθύνονται για την έναρξη της νόσου, ενώ στην πορεία εμφανίζουν μικρότερη επίδραση, καθώς η νόσος επιδεινώνεται λόγω ενεργοποίησης των

αστροκυττάρων και της μικρογλοίας που οδηγεί σε νευροφλεγμονή (Lee *et al.*, 2016). Η ενεργοποίηση των αστροκυττάρων και της μικρογλοίας, η διήθηση των T – λεμφοκυττάρων και η υπερπαραγωγή των κυτοκινών οδηγούν σε νευροφλεγμονή που σχετίζεται με νευρωνική απώλεια (Endo, Komine and Yamanaka, 2016).

Αποδιοργάνωση των ενδιάμεσων ινιδίων

Στόχος του παθολογικού ενζύμου SOD-1 αποτελεί η καταστροφή των πρωτεϊνών των νευροϊνιδίων. Τα νευροϊνίδια (neurofilaments – NF) κατηγοριοποιούνται σε ελαφριές, (NF-L) μέτριες (NF-M) και βαριές (NF-H) υπομονάδες και είναι υπεύθυνα για τη διαμόρφωση του σχήματος των νευρώνων, της διαμέτρου των αξόνων και της αξονικής μεταφοράς (Shefner, Cudkowicz and Brown, 2002). Έχουν παρατηρηθεί στους ασθενείς της νόσου ALS, συσσωρεύσεις ή συσσωματώσεις αυτών και κατάρρευση των κινητικών νευρώνων, οι οποίοι αποτελούνται από άξονες μεγάλης διαμέτρου, τόσο στη σποραδική, όσο και στην οικογενή μορφή της. Η συγκέντρωση πλήθους νευροϊνιδίων στα σώματα και τα κεντρικά τμήματα των αξόνων ενδέχεται να αποτελέσει την αιτία την νευρωνικής εκφύλισης (Tefera and Borges, 2017). Μολαταύτα, οι μηχανισμοί που οδηγούν στο σχηματισμό των νευροϊνιδίων είναι ακόμα ασαφής (Xiao, McLean and Robertson, 2006). Η αποδιοργάνωση των νευροϊνιδίων φαίνεται να εμπλέκεται στην παθογένεση της νόσου ALS, αν και η σχέση μεταξύ της συσώρευσής τους και του νευροεκφυλισμού των κινητικών νευρώνων παραμένει ασαφής. Παρά τη συσχέτιση ορισμένων μεταλλάξεων των γονιδίων NF με τη νόσο ALS, συγκεκριμένες μεταλλάξεις υπομονάδων δεν έχουν εντοπιστεί, υποδεικνύοντας ότι πιθανώς οι μεταλλάξεις αυτές δεν αποτελούν κοινή αιτία της ALS, αλλά θα μπορούσαν να αντιπροσωπεύουν παράγοντα κινδύνου για εκλεκτική ευπάθεια των κινητικών νευρώνων (Bonafede and Mariotti, 2017). Τέλος, στους ασθενείς της νόσου, παράλληλα με τον εκφυλισμό των κυττάρων, έχει παρατηρηθεί η υπερπαραγωγή ενός ενδιάμεσου ινιδίου, η περιφερίνη, η οποία σε φυσιολογικές συνθήκες εντοπίζεται στα κινητικά κύτταρα, ενώ ταυτόχρονα συμβάλει στην αποδιοργάνωση των νευροϊνιδίων (Shefner, Cudkowicz and Brown, 2002).

Διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου

Η διαταραχή της ομοιόστασης του ασβεστίου και συγκεκριμένα η διαρκής αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων του, πυροδοτεί μία σειρά ενζυμικών και μιτοχονδριακών διεργασιών

οι οποίες οδηγούν επακολούθως σε νευρωνικό εκφυλισμό (Vucic, Rothstein and Kiernan, 2014). Η αυξημένη συγκέντρωση του ενδοκυττάριου ασβεστίου οφείλεται στη μαζική εισαγωγή του από τον εξωκυττάριο χώρο με ταυτόχρονη ενεργοποίηση των υποδοχέων του γλουταμινικού, το οποίο αποτελεί τον κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή του ΚΝΣ (Bonafede and Mariotti, 2017). Υψηλά επίπεδα γλουταμινικού έχουν παρατηρηθεί στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών της σποραδικής μορφής της νόσου ALS, το οποίο οδηγεί σε αξιοσημείωτη συσσώρευση του ενδοκυττάριου ασβεστίου. Το γεγονός αυτό αποτελεί τον πιθανό μηχανισμό πρόκλησης του κυτταρικού θανάτου των νευρώνων (Rothstein *et al.*, 1990). Επιπλέον, η επιλεκτική ευπάθεια των κινητικών νευρώνων στη νόσο ALS μπορεί να οφείλεται σε υψηλότερη διαπερατότητα στο ασβέστιο αυτών των κυττάρων σε σύγκριση με άλλους νευρώνες, που πιθανώς προκαλείται από ένα ελάττωμα στην επεξεργασία του RNA της υπομονάδας GluR2 (Glutamate receptor 2) του υποδοχέα AMPA (α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid), που την καθιστά ασβέστιο-περατή (Kawahara *et al.*, 2004).

Διέγερση της νευρωνικής απόπτωσης

Η νευρωνική απόπτωση αποτελεί το τελικό στάδιο της διαδικασίας εκφύλισης των κινητικών νευρώνων και διεγείρεται από την έναρξη της δράσης των πρωτεασών (caspase proteases) ως απόκριση στη δράση των πρωτεϊνών Bcl-2 (B-cell lymphoma 2) (Wijesekera and Leigh, 2009).

Κλινική εικόνα ALS

Χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου ALS αποτελεί η προοδευτική εκφύλιση των κινητικών νευρώνων που τροφοδοτούν τους σκελετικούς μύες, συμπεριλαμβανομένων των LMNs στο μυελό και το πρόσθιο κέρασ του νωτιαίου μυελού, καθώς και των UMNs στον εγκεφαλικό φλοιό. Κατά τα αρχικά στάδια ανάπτυξης της η ALS εστιάζει στο ΚΝΣ και μπορεί να λάβει νωτιαία ή προμηκική μορφή. Στην πρώτη μορφή, που αποτελεί και τη συνηθέστερη, τα πρώιμα σημάδια μπορεί να εμφανιστούν στα άνω άκρα, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να αντιμετωπίζουν δυσκολία στην εκτέλεση απλών κινήσεων, όπως να κρατήσουν ένα φλιτζάνι, να κουμπώσουν ένα πουκάμισο ή να γράψουν. Παράλληλα, σε άλλες περιπτώσεις τα συμπτώματα επηρεάζουν τα κάτω άκρα και ενδεχομένως ανατομικά σημεία όπως ο άκρος πόδας και μυϊκές ομάδες του μηρού, με αποτέλεσμα οι ασθενείς να είναι πιο επιρρεπείς σε πτώσεις ή να αισθάνονται αδεξιότητα κατά το βάδισμα ή το τρέξιμο. Στη δεύτερη περίπτωση, οι ασθενείς ενδέχεται να

παρατηρήσουν προβλήματα στην ομιλία και την κατάποση. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, η μυϊκή αδυναμία και ατροφία των μυών εξαπλώνονται σε περισσότερα μέρη του σώματος, όπως για παράδειγμα στους μύες τους προσώπου. Αναλυτικότερα, οι ασθενείς ενδέχεται να εμφανίσουν προβλήματα στην κίνηση, δυσαρθρία, δυσφαγία, δύσπνοια, μυϊκές κράμπες, και μυϊκό σπασμό, καθώς και δυσκολία διατήρησης του κορμού και της κεφαλής σε όρθια θέση (NINDS, 2021). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η αλληλουχία των συμπτωμάτων και ο ρυθμός εξέλιξης της νόσου μπορεί να διαφέρει μεταξύ των ασθενών. Μάλιστα, είναι πιθανό να περάσουν εβδομάδες ή και μήνες, που παρατηρείται μικρή ή και καθόλου απώλεια της λειτουργικότητας του ασθενούς. Σπάνια ένας ασθενής θα έχει σημαντικές βελτιώσεις, όπως η ανάκτηση της χαμένης λειτουργικότητας. Αυτές οι «ανατροπές» της νόσου ALS διαρκούν για πολύ περιορισμένο χρονικό διάστημα, με λιγότερο από 1% των ασθενών να διατηρούν αξιοσημείωτη βελτίωση για τουλάχιστον 12 μήνες (ALS Association, 2022). Ακόμη, έχει αναφερθεί ότι πάνω από το 45% των ατόμων με ALS παρουσιάζουν κάποιο βαθμό έκπτωσης γνωστικών λειτουργιών κατά τη διάρκεια της ασθένειας. Πιο συγκεκριμένα, τα πιο συνηθισμένα ελλείμματα αφορούν την εκτελεστική λειτουργία και περιλαμβάνουν δυσκολίες στο συναισθηματικό έλεγχο και τον έλεγχο των παρορμήσεων, στην ευέλικτη σκέψη, τον αυτοέλεγχο, τον προγραμματισμό, την ιεράρχηση και την οργάνωση, την έναρξη εργασιών και τη λειτουργική μνήμη. Ταυτόχρονα, διαταράσσονται η λεκτική ευχέρεια και η κοινωνική σκέψη, γεγονός που αποδεικνύεται από δυσκολίες ερμηνείας των συναισθηματικών καταστάσεως άλλων προσώπων και την έλλειψη διορατικότητας (Beeldman *et al.*, 2016). Ακόμη, λόγω του ότι τα άτομα με νόσο ALS έχουν επίγνωση της προοδευτικής απώλειας της λειτουργικότητάς τους μπορεί να γίνουν ανήσυχoi και καταθλιπτικοί, ενώ υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι ορισμένοι μπορεί να αναπτύξουν ακόμη και μια μορφή άνοιας με την πάροδο του χρόνου. Μολαταύτα, επί του συνόλου τα άτομα τελικά οδηγούνται σε προοδευτική παράλυση και θάνατο λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας (NINDS, 2021). Η διάρκεια επιβίωσης από τη νόσο κυμαίνεται από μήνες έως δεκαετίες, με μέσο όρο τους 19 μήνες από τη διάγνωση και τους 30 μήνες από την έναρξη των συμπτωμάτων (Logroscino *et al.*, 2008). Η μεταβλητότητα και η συνολική ταχεία εξέλιξη καθιστούν δύσκολη την πρόβλεψη του χρόνου επιβίωσης ή του χρόνου των παρεμβάσεων. Γενικά, η νεότερη ηλικία, η καλύτερη κινητική λειτουργία, η υψηλότερη αναπνευστική ικανότητα, το σταθερό βάρος και το μεγαλύτερο

διάστημα μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της διάγνωσης σχετίζονται με μεγαλύτερη επιβίωση (Gordon *et al.*, 2013).

1.2. Συχνότερα εμφανιζόμενες Νευροεκφυλιστικές Νόσοι στο γενικό πληθυσμό

1.2.1. Σκλήρυνση κατά πλάκας ή πολλαπλή σκλήρυνση

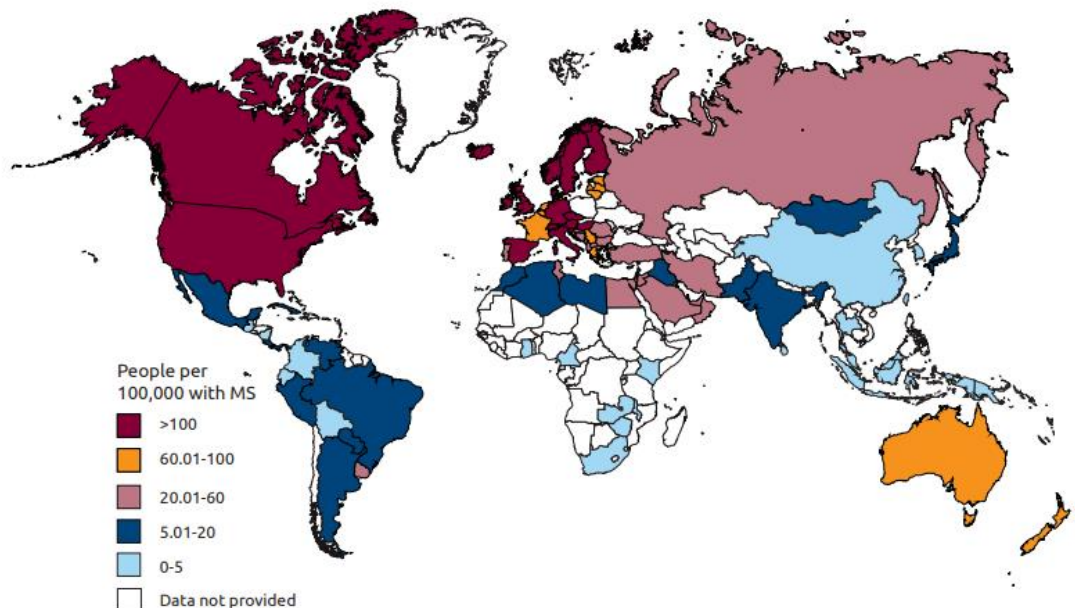
Η σκλήρυνση κατά πλάκας ή πολλαπλή σκλήρυνση (multiple sclerosis – MS) είναι μια ανοσοδιαμεσολαβούμενη απομυελινωτική νόσος του ΚΝΣ που οδηγεί σε εκτεταμένες κλινικές εκδηλώσεις, όπως μυϊκή αδυναμία, αισθητηριακά ελλείμματα, γνωστική εξασθένηση και κόπωση ('Multiple sclerosis', 2018). Το 1838 ο Robert Carswell μελετώντας απεικονιστικά ευρήματα της νόσου κάνει αναφορά για αξιοσημείωτη βλάβη του νωτιαίου μυελού και ατροφία αυτού. Η αναφορά αυτή αποτέλεσε μία λιγότερο ή περισσότερο πλήρη περιγραφή της παθολογικής ανατομίας και των κλινικών χαρακτηριστικών της σκλήρυνσης κατά πλάκας, όπως ονομάστηκε το 1955 έως και τις τελευταίες δεκαετίες του 19^{ου} αιώνα. Στα επόμενα 100 χρόνια αναπτύχθηκαν διάφορες ιδέες για τα αίτια και την παθογένεια της MS με βάση επιδημιολογικές μελέτες, μελέτες γενετικής, παθολογίας, ανοσολογίας, αλλά και μελέτες νευροβιολογίας. Κατά το 1990 διεξήχθησαν οι πρώτες εφαρμογές θεραπείας της νόσου. Ακόμα και σήμερα την επιστημονική κοινότητα κατακλύζουν πληθώρα ερωτήματα αναφορικά με τη νοσολογία, τα αίτια και την αντιμετώπιση της ασθένειας (Compston and Coles, 2008). Στο μεταξύ οι ασθενείς με MS αναμένοντας την εύρεση της κατάλληλης και αποτελεσματικής θεραπείας εκφράζονται μέσω των τεχνών, αλλά και γραπτώς:

“...the chief curse of the illness...I must ask constant services of people I love most closely...it is an illness accompanied by frustration...it is an illness that inflicts awareness of loss...sporadically it is, in its manifestations, a disgusting disease” (Brophy, 1987).

Επιπολασμός MS

Έρευνα του «Atlas of MS 2013» αναφέρει πως εντοπίζονται 1,6 εκατομμύρια άνθρωποι με MS σε 96 χώρες απ' όπου κατάφεραν να συλλέξουν δεδομένα. Ως εκ τούτου, οι ερευνητές μέσω

μίας σειράς αναλύσεων αναφέρουν ότι επιπολασμός της MS σε παγκόσμιο επίπεδο εκτιμάται σε 29/100.000 άτομα κατά το 2013 Εικόνα 1.3. Με άλλα λόγια τα άτομα που νοσούν από MS σε παγκόσμιο επίπεδο ανέρχονται σε 2,0 εκατομμύρια κατά το έτος 2013, σε αντίθεση με το 2008, όπου υπολογίστηκαν 1,8 εκατομμύρια νοσούντες. Ο εκτιμώμενος αριθμός των ασθενών με MS έχει αυξηθεί κατά 2,3 εκατομμύρια από το 2013 και έπειτα. Αν και η MS εντοπίζεται σε παγκόσμιο επίπεδο, ο επιπολασμός της ποικίλει δραματικά μεταξύ τόσο των διαφόρων Ηπείρων όσο και των διαφόρων χωρών. Αναλυτικότερα, ο επιπολασμός της MS στη Νότια Αμερική εκτιμάται σε 140/100.000 άτομα, στην Ευρώπη σε 108/100.000 άτομα, κατά πολύ υψηλότερος συγκριτικά με τον αντίστοιχο επιπολασμό στην Υποσαχάρια Αφρική και την Ανατολική Ασία όπου υπολογίζεται σε 2,1/100.000 άτομα και 2,2/100.000 άτομα αντίστοιχα. Όπως προαναφέρθηκε η συχνότητα εμφάνισης της MS ποικίλει μεταξύ των διαφόρων χωρών. Πιο συγκεκριμένα αναφορικά με τις χώρες της Ευρώπης, τον υψηλότερο επιπολασμό της MS παρουσιάζει η Σουηδία όπου εκτιμάται σε 189/100.000 άτομα και το χαμηλότερο η Αλβανία όπου υπολογίζεται σε 22/100.000 άτομα. Επιπλέον, ο επιπολασμός της νόσου διαφέρει για γυναίκες και άνδρες και συγκεκριμένα παρατηρείται μία αναλογία 2/1 αντίστοιχα. Τέλος, ως μέση ηλικία έναρξης της MS αναφέρονται τα 30 έτη (Federation, 2013).



Εικόνα 1-3 Επιπολασμός της MS κατά το 2013

(Πηγή: Federation, 2013)

Παθοφυσιολογία MS

Υποστηρίζεται πως η ανάπτυξη της νόσου ενεργοποιείται με την μετανάστευση των αυτοαντιδραστικών λεμφοκυττάρων κατά μήκος του αιματοεγκεφαλικού φράγματος. Τα αυτοαντιδραστικά κύτταρα είναι ικανά να προκαλέσουν αυτοάνοσες ασθένειες όπως η MS, που λόγω της εκφύλισης των νευρώνων που σημειώνεται συγκαταλέγεται και στις NDs. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός (blood-brain barrier – BBB) αφορά σε κυτταρικό φραγμό που εμποδίζει την είσοδο ουσιών στον εγκέφαλο. Τα αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα δημιουργούν ανοσολογική απόκριση εντός του εγκεφάλου των ατόμων με MS. Παράλληλα τα ρυθμιστικά T λεμφοκύτταρα αποτυγχάνουν να αναγνωρίσουν τα αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα (Viglietta *et al.*, 2004). Στο σημείο αυτό αξίζει να αναφερθεί ότι τα ρυθμιστικά T κύτταρα αφορούν σε έναν ξεχωριστό πληθυσμό T κυττάρων υπεύθυνο για την ανοσοανοχή, ένας μηχανισμός όπου τα ανοσοκύτταρα είναι ικανά να διακρίνουν τα εισβαλλόμενα κύτταρα του ίδιου τους του «εαυτού», όπου στην περίπτωση της MS τα τελευταία αποτελούν τα αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα. Μέσω της ανοσοανοχής παρεμποδίζεται η αντίδραση των ανοσοκυττάρων απέναντι των «δικών» τους κυττάρων, αντίδραση γνωστή ως «αυτοάνοση απάντηση». Τα ρυθμιστικά T κύτταρα μέσω συγκεκριμένων κυτοκινών επηρεάζουν άμεσα τα ρυθμιστικά B κύτταρα (Reneel, 2005). Στην περίπτωση της MS τα ρυθμιστικά T κύτταρα ή αλλιώς «κατασταλτικά» κύτταρα αδυνατούν να αναγνωρίσουν τα αυτοαντιδραστικά T κύτταρα, καθώς τα τελευταία υπερεκκρίνουν την πρωτεΐνη β-αρρεστίνη (β-arrestin) που προάγει την αντίδραση των CD4+ T λεμφοκυττάρων (Shi *et al.*, 2007). Τα CD4+ T λεμφοκύτταρα ονομάζονται αλλιώς «βοηθητικά κύτταρα» που λειτουργούν σκοτώνοντας έμμεσα κύτταρα που αναγνωρίζουν ως ξένα, ενώ μέσω συγκεκριμένων κυτοκινών επηρεάζουν τη λειτουργία των ρυθμιστικών T κυττάρων (Reneel, 2005). Η αδυναμία των ρυθμιστικών T κυττάρων να αναγνωρίσουν τα αυτοαντιδραστικά κύτταρα έχει ως αποτέλεσμα να δημιουργούνται εστίες φλεγμονής στον εγκέφαλο αποτελούμενες από παριαγγειακές διηθήσεις CD8+ T λεμφοκυττάρων, όπου τα κύτταρα αυτά προκαλούν τις λεγόμενες «πλάκες» που στις περισσότερες περιπτώσεις εντοπίζονται γύρω από τις πλάγιες κοιλίες και το μεσολόβιο στον εγκεφαλικό φλοιό, το οπτικό νεύρα, το εγκεφαλικό στέλεχος και το νωτιαίο μυελό (Shi *et al.*, 2007). Τα CD8+ T λεμφοκυττάρων ονομάζονται αλλιώς «φονικά κύτταρα» όπου μέσω των κυτοκινών (πρωτεΐνες

«στρατολόγησης») στρατολογούν άλλους τύπους κυττάρων με σκοπό την ανοσοαπόκριση (Reneel, 2005).

Οι υποτροπές της MS προκαλούνται τελικά από τη διήθηση των κυκλοφορούντων φλεγμονωδών κυττάρων στο ΚΝΣ, συμπεριλαμβανομένων των Τ κυττάρων, Β κυττάρων και των μυελοειδών κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα, σε συνδυασμό με νευρογλοιακά κύτταρα που κατοικούν στο ΚΝΣ, οδηγούν σε φλεγμονή, απομυελίνωση και νευροεκφυλισμό ('Multiple sclerosis', 2018).

1.2.2. Νόσοι του κινητικού νευρώνα

Οι κινητικοί ή αλλιώς κινητήριοι νευρώνες αφορούν σε νευρώνες με ρόλο τη μεταφορά των μηνυμάτων στα δραστικά κύτταρα του οργανισμού. Αποτελούν το μοναδικό μέσο με το οποίο ο εγκέφαλος πυροδοτεί τη σύσπαση των σκελετικών μυών και ως εκ τούτου ελέγχει τις κινήσεις από τις οποίες εξαρτάται η ζωή με σημαντικότερη την κατάποση και την αναπνοή. Η σύνδεση μεταξύ νευρώνων και μυϊκών ινών ονομάζεται νευρομυϊκή σύνδεση (neuromuscular junction – NMJ). Η διαρκής μελέτη των κινητικών νευρώνων θα συμβάλει στην κατανόηση της νευρωνικής ανάπτυξης, δηλαδή των δομικών και λειτουργικών αλλαγών στον εγκέφαλο και των συνακόλουθων νευροαναπτυξιακών διαταραχών. Ανίατες νευροεκφυλιστικές ασθένειες όπως η ALS και η νωτιαία μυϊκή ατροφία (spinal muscular atrophy – SMA), που συγκαταλέγονται στις MND, στηρίζονται στην εκφύλιση των κινητικών νευρώνων, που οδηγεί σε σοβαρή έκβαση της νόσου και πολλές φορές σε θάνατο των ασθενών (Kanning, Kaplan and Henderson, 2010). Η SMA αναπτύσσεται συνήθως σε παιδιά, ενώ η ALS που αποτελεί την πιο κοινή MND αναπτύσσεται κυρίως σε ενήλικες, η οποία αν και θεωρείται κληρονομική ασθένεια εμφανίζεται περισσότερο σποραδικά (Ibrahim, Nakaya and Mourelatos, 2012).

Ο νευροεκφυλισμός των κινητικών νευρώνων, που μαζί με τις μυϊκές ίνες των μυών απαρτίζουν τη νευρική σύναψη, οδηγεί σε κινητικά προβλήματα που εκδηλώνονται στο φαινότυπο των ασθενών με MND και τελικά οδηγούν σε κινητική παράλυση των ασθενών, ενώ ο νευροεκφυλισμός διαφορετικών τύπων νευρώνων, όπως οι νευρώνες του ιππόκαμπου που ομοίως παρατηρείται στις MND, οδηγεί σε γνωστική εξασθένηση (Ibrahim, Nakaya and Mourelatos, 2012). Πληθώρα μελετών έχει διεξαχθεί με σκοπό την αποσαφήνιση των

μονοπατιών παθογένεσης των MND, η οποία κατέστη δυνατή μέσω της ταυτοποίησης των γονιδίων των οποίων οι μεταλλάξεις οδηγούν στην εκφύλιση των κινητικών νευρώνων (Dion, Daoud and Rouleau, 2009). Σήμερα, η επιστημονική κοινότητα καταλήγει σε μεταλλάξεις τουλάχιστον 10 γονιδίων, που κωδικοποιούν είτε πρωτεΐνες δέσμησης RNA (RNA-binding proteins – RBPs) ή άλλου τύπου πρωτεΐνες που συμμετέχουν στις οδούς μεταγραφής του DNA σε RNA (Ibrahim, Nakaya and Mourelatos, 2012).

1.2.3. Νόσος Huntington

Η νόσος Huntington (Huntington’s disease – HD) ή αλλιώς Χορεία του Huntington, έλαβε την ονομασία της από τον Αμερικανό ιατρό George Huntington, ο οποίος δημοσίευσε το 1872 στις ΗΠΑ ένα άρθρο με τίτλο «Περί Χορείας», περιγράφοντας ενδελεχώς τη νόσο (Bhattacharyya, 2016). Αποτελεί μία προοδευτική νευροεκφυλιστική διαταραχή του ΚΝΣ, κληρονομούμενη με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο, η οποία χαρακτηρίζεται από κινητικές διαταραχές όπως χορεία και δυστονία, έλλειψη συντονισμού, διαταραχές συμπεριφοράς και ψυχιατρικές διαταραχές και προοδευτική άνοια (Xu and Wu, 2015) (Wyant, Ridder and Dayalu, 2017), (Ghosh & Tabrizi, 2018). Οι απόγονοι ενός πάσχοντος ατόμου έχουν 50% πιθανότητα να κληρονομήσουν το αλληλόμορφο που προκαλεί την ασθένεια (Caron *et al.*, 2019). Η τυπική ηλικία έναρξης της ασθένειας είναι μεταξύ 20 και 65 ετών (Wyant, Ridder and Dayalu, 2017), με μέσο όρο επιβίωσης τα 15 με 20 χρόνια μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (Ross and Tabrizi, 2011). Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 49 έτη (Goh *et al.*, 2018). Το ποσοστό του πληθυσμού το οποίο παρουσιάζει καθυστερημένη έναρξη της νόσου και η διάγνωση γίνεται μετά την ηλικία των 60 ετών ανέρχεται στο 10% (Huntington’s Disease Society of America, 2018). Τα άτομα αυτά παρουσιάζουν χορεία, διαταραχές στη βάρδιση και δυσφαγία, αλλά μια πιο συνεχή και καλοήγη πορεία από ένα τυπικό νοσούντα (Caron *et al.*, 2019).

Επιδημιολογία HD

Ο επιπολασμός της νόσου Huntington έχει μελετηθεί σε διάφορες περιοχές του κόσμου. Μολονότι εμφανίζεται σε όλους τους ανθρώπινους πληθυσμούς παγκοσμίως, η νόσος κάνει συχνότερα την εμφάνισή της σε πληθυσμούς ευρωπαϊκής καταγωγής (Kay, Hayden and Leavitt, 2017), με τον επιπολασμό να ανέρχεται σε ποσοστό 9,71/100.000 έως και 17/100.000 (Caron *et al.*, 2019). Αντίθετα, η νόσος εμφανίζεται λιγότερο συχνά την Ιαπωνία, την Κίνα και τη Νότια

Αφρική, με τις εκτιμώμενες τιμές επιπολασμού να κυμαίνονται από 0,1/100.000 έως 2/100.000. Μία πρόσφατη ανασκόπηση από τους Rawlins et al. υποδεικνύει ότι ο επιπολασμός της νόσου ήταν 7,33/100000 στη Βόρεια Αμερική και 6,68/100000 στο Ηνωμένο Βασίλειο. Ταυτόχρονα, στην ίδια μελέτη επισημάνθηκε η αύξηση του επιπολασμού στην Αυστραλία, την Αμερική και το Ηνωμένο Βασίλειο τις τελευταίες δεκαετίες. (Chaganti, McCusker and Loy, 2017). Αξίζει να σημειωθεί πως τα υψηλότερα ποσοστά της νόσου εμφανίζονται στη Βενεζουέλα, στους πληθυσμούς που ζουν κοντά στην άκρη της λίμνης Maracaibo, με την επικράτηση της νόσου να εκτιμάται σε περίπου 700/100.000 άτομα (Ghosh & Tabrizi, 2018).

Παθοφυσιολογία HD

Η Χορεία του Huntington προκαλείται από μία αυτοσωμική επικρατική μετάλλαξη στο ένα εκ των δύο αντιγράφων ενός γονιδίου ονόματι Χαντιγκτίνη (γονίδιο IT15, HD ή HTT). Το γονίδιο αυτό παράγει μία μεγάλη πρωτεΐνη που επίσης ονομάζεται Χαντιγκτίνη (htt) και βρίσκεται φυσιολογικά σε όλα τα κύτταρα του σώματός μας, με υψηλότερες συγκεντρώσεις στον εγκέφαλο και τους όρχεις, ενώ μέτριες ποσότητες εντοπίζονται στο συκώτι, την καρδιά και τους πνεύμονες (Raymond et al., 2011) (Walker, 2007). Η υπεύθυνη για τη νόσο μετάλλαξη αφορά σε μια ασταθή επέκταση του αριθμού των επαναλήψεων της τριπλέτας CAG στο πρώτο εξόνιο του γονιδίου HHT, στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 4 και συγκεκριμένα στη θέση 4q16.3 (MacDonald et al., 1993). Η τριπλέτα του γονιδίου που αποτελείται από κυτοσίνη, αδενίνη και γουανίνη (CAG) επαναλαμβάνεται πολύ περισσότερες φορές από ότι σε ένα φυσιολογικό γονίδιο, το οποίο περιέχει κανονικά 11-30 επαναλήψεις. Τα άτομα που οι επαναλήψεις της τριπλέτας του γονιδίου τους φτάσουν τις 41 ή και περισσότερες, θα αναπτύξουν τη νόσο, ενώ άτομα με 36-40 είναι πιθανό να αναπτύξουν τη νόσο. Τέλος, άτομα με 35 ή λιγότερες επαναλήψεις δε θα αναπτύξουν τη νόσο. Τέλος, αξιοσημείωτη είναι η αντιστρόφως ανάλογη σχέση μεταξύ της ηλικίας εμφάνισης των συμπτωμάτων και του αριθμού των επαναλήψεων του γονιδίου CAG (Caron et al., 2019).

1.2.4. Νόσοι Prion

Οι νόσοι prion ή μεταδοτικές σπογγώδεις εγκεφαλοπάθειες (transmissible spongiform encephalopathies – TSEs) απαρτίζουν μια σύνθετη ομάδα σπάνιων, προοδευτικά

εξελισσόμενων νευροεκφυλιστικών νόσων, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν ως σποραδικές (νόσος Creutzfeldt-Jakob), γενετικές-κληρονομικές (γενετική νόσος Creutzfeldt-Jakob, σύνδρομο Gerstmann-Sträussler-Scheinker και οικογενής θανατηφόρος αϋπνία) ή επίκτητες μορφές (kuru, παραλλαγή της νόσου Creutzfeldt-Jakob και ιατρογενής νόσος Creutzfeldt-Jakob) (Prusiner, 1998), (Xuefeng Chen, et al, 2011), (Geschwind, 2015). Οι ασθένειες prion διακρίνονται από μεγάλες περιόδους επώασης και χαρακτηριστικές σπογγώδεις αλλαγές στον εγκεφαλικό φλοιό, οι οποίες σχετίζονται με νευρωνική απώλεια και αποτυχία πρόκλησης φλεγμονώδους απόκρισης. Ο θάνατος επέρχεται συνήθως μέσα σε ένα χρόνο μετά την έναρξη των συμπτωμάτων (Incubation *et al.*, 2019). Η πιο κοινή μορφή των ασθενειών prion στον άνθρωπο αποτελεί η σποραδική νόσος Creutzfeldt-Jakob (sCJD), η οποία κάνει την εμφάνισή της παγκοσμίως και αποτελεί το 85% των περιπτώσεων (Geschwind, 2015), (Uttley *et al.*, 2020). Πιο συγκεκριμένα, εμφανίζεται συνήθως στην ύστερη μέση ηλικία και σημειώνει μία ταχεία πορεία (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2018). Η τυπική έναρξη των συμπτωμάτων εμφανίζεται περίπου στην ηλικία των 61 ετών, ενώ περίπου το 70% των ατόμων οδηγείται σε θάνατο εντός ενός έτους από την έναρξη της νόσου (Sitamagari and Masood, 2020). Στα αρχικά στάδια της νόσου, οι νοσούντες μπορεί να έχουν εξασθενημένη μνήμη, έλλειψη συντονισμού, οπτικές διαταραχές, διαταραχές ύπνου, κόπωση, πονοκέφαλο και ίλιγγο. Επίσης, μπορεί επίσης να εμφανιστούν αλλαγές στη συμπεριφορά όπως διέγερση, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, απάθεια και εναλλαγές στη διάθεση. Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, η ψυχική επιδείνωση γίνεται έντονη και μπορεί να εμφανιστούν ακούσιες κινήσεις, τύφλωση, αδυναμία των άκρων και κώμα, ενώ ορισμένες λοιμώξεις όπως η πνευμονία, μπορούν να οδηγήσουν σε θάνατο (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2018), (Sitamagari and Masood, 2020).

Επιδημιολογία TSEs

Η σποραδική νόσος Creutzfeldt-Jakob είναι μία σπάνια ασθένεια, με εκτιμώμενη παγκόσμια επίπτωση: 1-2/1.000.000 ετησίως, εκ των οποίων περίπου οι 350 περιπτώσεις διαγιγνώσκονται στις Ηνωμένες Πολιτείες (Incubation *et al.*, 2019), (Sitamagari and Masood, 2020). Εμφανίζεται σπάνια στους νέους με την ετήσια κατανομή των ποσοστών θνησιμότητας ανάλογα με την ηλικία και το φύλο να αποκαλύπτει τη μέγιστη θνησιμότητα στην ηλικιακή ομάδα των 60-79 ετών. Η ανάλυση συγκεντρωτικών δεδομένων για τρεις χρονικές περιόδους

(1993-1995, 1996-1998 και 1999-2002) σε μια μεγάλη πολυεθνική μελέτη έδειξε ότι τα ποσοστά θνησιμότητας από sCJD αυξάνονταν με το χρόνο σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Ωστόσο, αυτή η επίδραση ήταν πιο εμφανής στην ηλικιακή ομάδα 70 ετών και άνω. Ταυτόχρονα, σημειώνεται ότι είναι ελαφρώς πιο συχνή στις γυναίκες από ό,τι στους άντρες (1.4:1) (Zerr and Parchi, 2018).

Παθοφυσιολογία TSEs

Οι ασθένειες prion έχουν μοναδικό μηχανισμό παθογένεσης, ο οποίος σχετίζεται με την πρωτεΐνη PrP (Prion Protein). Η πρωτεΐνη prion βρίσκεται στις μεμβράνες των κυττάρων σε όλο το σώμα των θηλαστικών και των ανθρώπων και έχει πολύπλοκες λειτουργίες που δεν έχουν ανακαλυφθεί πλήρως (Sitammagari and Masood, 2020). Οι ασθένειες prion στο σύνολό τους προκαλούνται από τη μετατροπή της φυσιολογικής πρωτεΐνης prion, αναφερθείσα ως PrP^C, σε μία ανώμαλη δομικά μορφή, αναφερθείσα ως PrP^{Sc}, η οποία στη συνέχεια διαχέεται και συσσωρεύεται στον εγκέφαλο, δημιουργώντας νευροεκφυλισμό (Geschwind, 2015). Όσον αφορά στη σποραδική μορφή της νόσου Creutzfeldt-Jakob, αν και έχουν διατυπωθεί διάφορες υποθέσεις σχετικά με την αιτιολογία της, ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι πλήρως γνωστός. Πιστεύεται ότι οι μολυσματικές prion παράγονται από σφάλμα του κυτταρικού μηχανισμού που παράγει τις πρωτεΐνες και ελέγχει την ποιότητά τους. Τα σφάλματα αυτά είναι πιθανό να συμβούν με τη γήρανση, γεγονός που εξηγεί την προχωρημένη ηλικία έναρξης της νόσου. Μόλις οι μολυσματικές μορφές σχηματιστούν, συσσωματώνονται ή συσσωρεύονται στον εγκεφαλικό ιστό. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι τόσο η μετατροπή στη μολυσματική ισομορφή PrP^{Sc}, όσο και η συσσώρευσή τους οδηγούν στην απώλεια νευρικών κυττάρων και άλλων εγκεφαλικών βλαβών που παρατηρούνται στην ασθένεια (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, 2018).

1.2.5. Νωτιαία παρεγκεφαλιδική αταξία

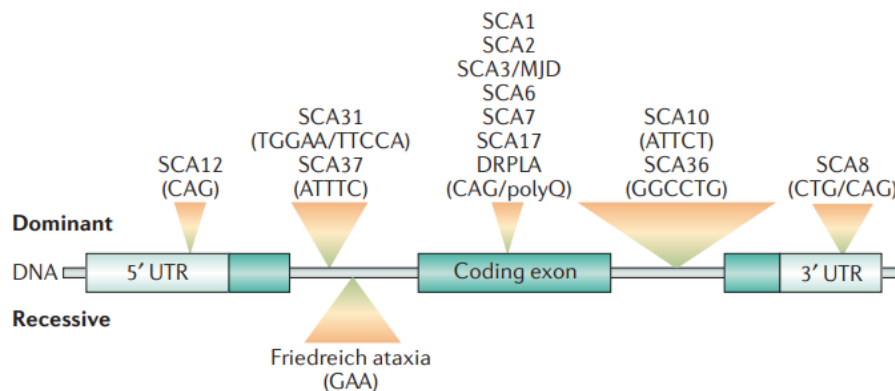
Η λέξη αταξία (στερητικό α και τάξη) σημαίνει απουσία τάξης, έλλειψη οργάνωσης και δηλώνει κλινικό σύνδρομο όπου παρατηρούνται ασυντόνιστες, αδέξιες κινήσεις και δυσμενής ισορροπία των ασθενών. Ο όρος αταξία περιγράφει μία συγκεκριμένη ομάδα νευροεκφυλιστικών νοσών, όπου η προοδευτική αταξία των ασθενών αποτελεί το κύριο χαρακτηριστικό των νοσών αυτών

(Harding, 1983). Η αταξία αφορά σε νευρολογική εκδήλωση και όχι σε ασθένεια. Η ομάδα των νευροεκφυλιστικών νοσών που χαρακτηρίζει η αταξία περιλαμβάνει ασθένειες τόσο γενετικής όσο και μη γενετικής προέλευσης. Η νωτιαία παρεγκεφαλιδική αταξία (Spinocerebellar ataxia – SCA) αποτελεί ασθένεια γενετικής προέλευσης (γενετική ασθένεια), ενώ εντοπίζονται περισσότεροι από 40 υποτύποι SCA. Κάθε υποτύπος φέρει την ονομασία SCA και έναν αριθμό. Η ονομασία «νωτιαία παρεγκεφαλιδική αταξία» δηλώνει την ταυτόχρονη συμμετοχή του νωτιαίου μυελού και της παρεγκεφαλίδας στη SCA. Παρ' όλα αυτά, σε πολλούς υποτύπους SCA ο νωτιαίος μυελός παραμένει ανεπηρέαστος, ενώ παθολογικά ευρήματα σημειώνονται σε άλλες περιοχές του νευρικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των περιφερικών νεύρων, των βασικών γαγγλίων και του εγκεφαλικού στελέχους (Synofzik and Németh, 2018), (Zanni and Bertini, 2018). Η ανάπτυξη της SCA κατά την ενήλικη ζωή είναι πιο συνηθισμένη, αλλά συχνή είναι και η εμφάνιση της νόσου στην παιδική ηλικία ή στην τρίτη ηλικία (Durr, 2010). Η κινητικότητα και οι επικοινωνιακές δεξιότητες των ατόμων με SCA είναι περιορισμένες, γεγονός που δυσχεραίνει την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών, ενώ πολλοί υποτύποι SCA οδηγούν σε πρόωρο θάνατο (Durr, 2010), (Diallo *et al.*, 2018).

Παθοφυσιολογία SCAs

Γενετικά οι SCAs εμπίπτουν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: την κατηγορία εκείνη όπου η νόσος αναπτύσσεται εξαιτίας της μη φυσιολογικής επανάληψης αλληλουχιών (διαφορετικού μεγέθους ανάλογα τον υποτύπο SCA-π.χ. CAG αλληλουχία), όπου τελικά σημειώνεται επέκταση τμημάτων του γονιδίου από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες (repeat expansion SCAs) και την κατηγορία εκείνη όπου η SCA προκαλείται από άλλων ειδών μεταλλάξεις του γονιδίου. Σημειώνονται τουλάχιστον δώδεκα υποτύποι SCA που κατατάσσονται στην πρώτη κατηγορία, εκ των οποίων οι έξι – SCA1, SCA2, SCA3, SCA6, SCA7 και SCA17 – προκύπτουν από επέκταση του αριθμού των επαναλήψεων της τριπλέτας CAG, η οποία τριπλέτα κωδικοποιεί το αμινοξύ γλουταμίνη με αποτέλεσμα να σχηματίζεται μία πολυγλουταμινική οδός-πολυγλουταμινική επέκταση. Οι υποτύποι αυτοί SCA συναντώνται διαφορετικά ως SCA πολυγλουταμίνης (Li, 2016). Οι πολυγλουταμινικές επεκτάσεις (σε περιοχές γονιδίων που κωδικοποιούν πρωτεΐνες) κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες αταξίνη-1 (ataxin-1), αταξίνη-2, αταξίνη-3 και αταξίνη-7 στις περιπτώσεις SCA1, SCA2, SCA3 και SCA7 αντίστοιχα, οι οποίες επεκτάσεις βρίσκονται στις θέσεις 6p, 12q, 14q, 3p αντίστοιχα, ενώ το υπεύθυνο γονίδιο του

υποτύπου SCA6 είναι το CACNA1A και η θέση αυτού στο χρωμόσωμα η 19p (Vishwakarma, Muthuswamy and Agarwal, 2018). Στην περίπτωση της SCA12 και SCA8 οι πολυγλουταμινικές επεκτάσεις βρίσκονται στις 5' και 3' αμετάφραστες περιοχές αντίστοιχα και ως εκ τούτου δεν κωδικοποιούν κάποια πρωτεΐνη (Holmes *et al.*, 1999), (Verghese, 2011). Τουλάχιστον τέσσερις υποτύποι SCA είναι αποτέλεσμα επέκτασης τμημάτων του γονιδίου από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες και αποτελούν τα εσώνια του γονιδίου. Τα εσώνια αποτελούν περιοχές του γονιδίου και κατά την ωρίμανση ή αλλιώς συγκόλληση του mRNA αφαιρούνται και απομακρύνονται από αυτό. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, επεκτάσεις τέτοιου είδους τείνουν να είναι πολύ μεγαλύτερες από επεκτάσεις που προκύπτουν από επανάληψη της τριπλέτας CAG, που δεν υπερβαίνει τις 100 επαναλήψεις (Klockgether, Mariotti and Paulson, 2019). Στη SCA πολυγλουταμίνης, όσες περισσότερες είναι οι επαναλήψεις που σημειώνονται, τόσο νωρίτερα αναπτύσσεται η νόσος και τόσο σοβαρότερη η έκβασή της, ενώ οι επαναλήψεις τείνουν να παρατείνονται κατά τη μετάδοση από γενιά σε γενιά εντός μίας οικογένειας με τα συμπτώματα της νόσου να επιδεινώνονται, ένα φαινόμενο γνωστό ως κλινική πρόβλεψη (Ikeuchi *et al.*, 1995). Όλοι οι υπόλοιποι υποτύποι SCA μπορεί να οφείλονται σε διαφορετικού



είδους μεταλλάξεις και όχι επέκταση τμημάτων του γονιδίου λόγω της επανάληψης αλληλουχιών Εικόνα 1-4 (Klockgether, Mariotti and Paulson, 2019).

Εικόνα 1-4 Γονίδιο ευθυνόμενο για τη νόσο και θέσεις όπου επαναλαμβάνονται διάφορες αλληλουχίες ευθυνόμενες για κάθε υποτύπο SCA αντίστοιχα

(Πηγή: Klockgether, Mariotti and Paulson, 2019)

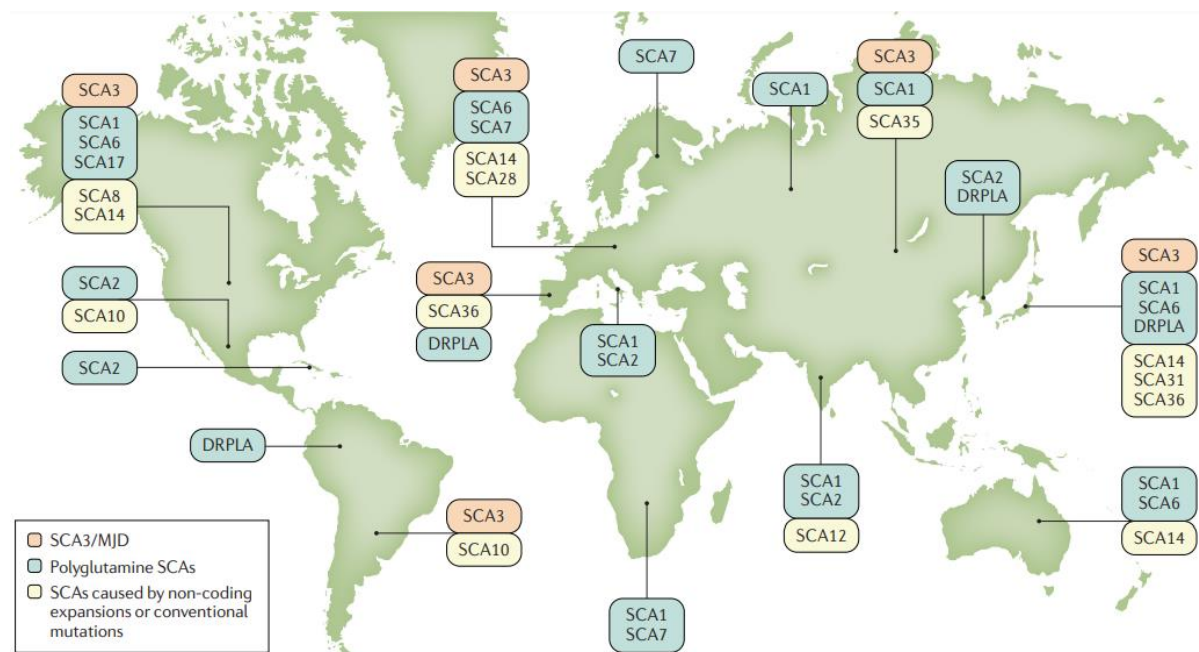
Αν και η αταξία είναι κοινή σε όλους τους υποτύπους SCA, τα ακριβή παθολογικά ευρήματα που σχετίζονται με κάθε υποτύπο ποικίλουν. Κάτι τέτοιο δεν προκαλεί έκπληξη αναλογιζόμενος

κανείς τη γενετική ετερογένεια μεταξύ των υποτύπων SCA. Νευροπαθολογικές μελέτες έχουν διεξαχθεί κυρίως σε ασθενείς με υποτύπο SCA, που είναι αποτέλεσμα επέκτασης τμήματος του γονιδίου λόγω επανάληψης της τριπλέτας CAG. Ο εκφυλισμός των νευρώνων Purkinje αποτελεί χαρακτηριστικό νευροπαθολογικό εύρημα των υποτύπων SCA1, SCA2, SCA6, ενώ σημειώνεται και σε ορισμένες περιπτώσεις SCA μη πολυγλουταμίνης (Seidel, Siswanto and Brunt, 2012), (Adachi *et al.*, 2015), (Koeppen, 2018b). Οι νευρώνες Purkinje αφορούν σε μία κατηγορία GABAergic ανασταλτικών νευρώνων (παράγουν GABA ή δημιουργούν συνάψεις με νευροδιαβιβαστές GABA) και βρίσκονται στην παρεγκεφαλίδα. Επιπλέον, στους υποτύπους SCA1 και SCA2 σημειώνεται εκφυλισμός των πυρήνων της γέφυρας (βρίσκεται εμπρός της παρεγκεφαλίδας και ενώνει τα δύο ημισφαίρια αυτής). Οι πυρήνες της γέφυρας αποτελούνται από πολλές νευρικές ίνες/ νευράξονες. Σε αντίθεση με τους παραπάνω υποτύπους SCA, στη SCA3 παρατηρείται εκφυλισμός των νευρώνων κυρίως στο οδοντωτό τμήμα της παρεγκεφαλίδας και στα βασικά γάγγλια αυτής και λιγότερο στο φλοιό (Scherzed *et al.*, 2012), (Koeppen, 2018a)

Επιδημιολογία SCAs

Ο προσδιορισμός του ποσοστού επιπολασμού της SCA και των υποτύπων SCA κατέστη δύσκολος, λόγω του περιορισμένου αριθμού των επιδημιολογικών ερευνών που διεξήχθησαν στηριζόμενοι στο γενικό πληθυσμό και την πληθώρα ετερογενών γονιδίων που ευθύνονται για την ανάπτυξη των υποτύπων SCA. Οι περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες περιγράφουν τη συχνότητα εμφάνισης των υποτύπων SCA βάσει του αριθμού των ασθενών που διαγνώστηκαν με τη νόσο αυτή σε εξειδικευμένα κέντρα «αταξίας», ενώ παράλληλα οι μόνοι δείκτες που λαμβάνονται υπόψη είναι ενδεικτικοί για SCA πολυγλουταμίνης. Οι υποτύποι SCA πολυγλουταμίνης μοιράζονται έναν κοινό τύπο μετάλλαξης (επαναλήψεις τριπλέτα CAG και επέκταση γονιδίου), ο οποίος μπορεί να ανιχνευτεί μέσω ειδικών διαγνωστικών τεστ που πραγματοποιούνται σε εξειδικευμένα κέντρα «αταξίας». Αντιθέτως, οι υπόλοιποι υποτύποι SCA που προκαλούνται από επαναλήψεις αλληλουχιών στις αμετάφραστες περιοχές του γονιδίου, αλλά και εκείνοι που αναπτύσσονται εξαιτίας άλλων τύπων μεταλλάξεων, διαφορετικών από τους προηγούμενους δύο, ανιχνεύονται μέσω μοριακών τεχνικών που είναι διαθέσιμες μόνο σε ελάχιστα κλινικά κέντρα με πλούσιους πόρους (Klockgether, Mariotti and Paulson, 2019).

Σε συστηματική ανασκόπηση που διεξήχθη το 2014 ο επιπολασμός των υποτύπων SCA κυμαινόταν μεταξύ 0/100.000 έως 5,6/100.000 άτομα με το μέσο όρο των περιπτώσεων με υποτύπους SCA να είναι 2,7/100.000 άτομα (Ruano and Silva, 2014). Επί του παρόντος, οι περισσότεροι τύποι SCA που ανιχνεύθηκαν αφορούν στους υποτύπους SCA πολυγλουταμίνης (Schöls *et al.*, 2004). Η SCA3 αποτελεί τον πιο κοινό υποτύπο SCA παγκοσμίως (20-50% των SCAs), ακολουθούμενη από τη SCA2 (13-18%) και τη SCA6 (13-15%) (Hersheson, Haworth and Houlden, 2012). Η SCA1 αποτελεί περίπου το 3-16% των περιπτώσεων SCA στη Βόρεια Αμερική και στην Ευρώπη (Schöls *et al.*, 2004). Από τους υποτοίπους SCA πολυγλουταμίνης οι SCA7 και SCA17 παρουσιάζουν το χαμηλότερο ποσοστό επιπολασμού που εκτιμάται σε 0,3% των περιπτώσεων SCAs (Hersheson, Haworth and Houlden, 2012). Η συχνότητα εμφάνισης κάθε υποτύπου SCA μεταβάλλεται αισθητά μεταξύ των χωρών Εικόνα 1-5 (Sequeiros, Martins and Silveira, 2012), (Paradisi, Ikonomu and Arias, 2015).



Εικόνα 1-5 Συχνότητα εμφάνισης των υποτύπων SCAs ανά τον κόσμο

(Πηγή: Klockgether, Mariotti and Paulson, 2019)

2. Νευρογενής δυσφαγία και υποσιτισμός στην τρίτη ηλικία

Η κατάποση ορίζεται ως η ημιαυτόματη κινητική δραστηριότητα των μυών της αναπνευστικής, στοματοφαρυγγικής και γαστρεντερικής οδού, που ωθεί τη μασημένη τροφή/ βλωμό από τη στοματική κοιλότητα στο στομάχι, προστατεύοντας παράλληλα τους αεραγωγούς του ανθρώπινου οργανισμού από τρόφιμα, υγρά και άλλες ουσίες. Στην κατάποση συμμετέχουν διάφορα όργανα του ΚΝΣ από τον εγκεφαλικό φλοιό έως τον προμήκη μυελό. Περίπου 50 ζεύγη γραμμωτών κρανιακών μυών διεγείρονται ή/και αναστέλλονται διαδοχικά επιτρέποντας τη διέλευση του βλωμού από το στόμα στο στομάχι. Επί του παρόντος, η δυσφαγία ορίζεται ως μια βλάβη του πολύπλοκου και ολοκληρωμένου αυτού αισθητικοκινητικού συστήματος. Η νευρογενής δυσφαγία (neurogenic dysphagia – ND) εμφανίζεται τυπικά σε ασθενείς με νευρολογική νόσο διαφορετικής αιτιολογίας, όπως αποτελούν οι νευροεκφυλιστικές νόσοι και σχετίζεται με σοβαρή έκβαση της νόσου και θνησιμότητα (Panebianco, 2020). Συγκεκριμένα οι νευροεκφυλιστικές νόσοι αποτελούν τη σημαντικότερη και συχνότερη αιτία νευρογενούς δυσθρεψίας (Altman *et al.*, 2013). Υπολογίζεται ότι 400.000 έως 800.000 άτομα παγκοσμίως εμφανίζουν νευρογενή δυσφαγία ετησίως. Η σωστή και έγκαιρη διάγνωση της δυσφαγίας, αλλά και η κατάλληλη διαχείρισή της θα συμβάλλουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς και την πρόληψη του θανάτου, αλλά και την αποφυγή προβλημάτων σχετιζόμενων με τη διατροφική κατάσταση αυτού, όπως ή υποθρεψία και η αφυδάτωση. Μάλιστα ο υποσιτισμός και η πνευμονία από εισρόφηση αποτελούν τις σοβαρότερες συνέπειες της δυσφαγίας (Panebianco, 2020).

2.1. Νευρογενής δυσφαγία και Νευροεκφυλιστικές Νόσοι

2.1.1. Νευρογενής δυσφαγία και PD

Από τις πιο συχνά εμφανιζόμενες NDs στην τρίτη ηλικία, στη PD η δυσφαγία εμφανίζεται στο μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών. Συγκεκριμένα επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι σημειώνεται ένα υψηλό ποσοστό δυσφαγίας ακόμα και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς με PD, ενώ υπολογίζεται ότι το 50% των συνολικών ασθενών με PD εμφανίζουν δυσφαγία. Μάλιστα, σε προχωρημένο στάδιο της νόσου η δυσθρεψία φαίνεται να εμφανίζεται στο 100% των συνολικών ασθενών. Οι διαταραχές κατάποσης δεν εμφανίζονται μόνο σε προχωρημένο στάδιο της νόσου, καθώς ήπια συμπτώματα στο στοματοφάρυγγα και οισοφαγικές δυσλειτουργίες είναι ιδιαίτερα συχνές σε πρώιμο στάδιο της νόσου και σηματοδοτούν το πρόδρομο στάδιο της PD (Noyce *et al.*, 2012). Αν και η συμπτωματολογία της νευρογενούς δυσφαγίας που σχετίζεται με PD περιγράφεται επαρκώς, η παθοφυσιολογία της απαιτείται να διερευνηθεί περαιτέρω. Οι δυσλειτουργίες του εγκεφαλικού στελέχους και οι διαταραχές του ντοπαμινεργικού συστήματος, καθώς και του μη-ντοπαμινεργικού νευρωνικού δικτύου φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της νευρογενούς δυσφαγίας στη PD (Suntrup *et al.*, 2013). Αναλυτικότερα, τα σώματα Lewy που εντοπίζονται σε μη-ντοπαμινεργικές περιοχές του εγκεφάλου στην PD φαίνεται να εμπλέκονται στον έλεγχο της κατάποσης (Braak *et al.*, 2006). Επιπλέον, έρευνες σε αποθανόντες ασθενείς με PD υποδεικνύουν την παρουσία της α -συνουκλεΐνης σε αισθητήρια και κινητικά νεύρα που νευρώνουν τους φαρυγγικούς μύες, τα οποία φάνηκαν περισσότερο εξουθενωμένα σε ασθενείς με νευρωνική δυσφαγία απ' ότι σε ασθενείς με PD αλλά χωρίς το κλινικό αυτό σύμπτωμα (Mu *et al.*, 2013). Η διαδικασία κατάποσης αποτελείται από τέσσερις φάσεις τις οποίες αποτελούν η προ-στοματική, στοματική, φαρυγγική και οισοφαγική φάση. Επί του παρόντος, οι διαταραχές της PD μπορεί να επηρεάσουν καθεμία από τις τέσσερις παραπάνω φάσεις της διαδικασίας κατάποσης, καθώς και γειτονικά συστήματα συμπεριλαμβανομένου του οσφρητικού, του αναπνευστικού και των σιελογόνων αδένων. Ακολουθεί Πίνακας 2-1 που παρουσιάζει τον παθομηχανισμό κάθε φάσης κατάποσης και την συμπτωματολογία που τον συνοδεύει (Simons, 2017).

Πίνακας 2-1 Παθομηχανισμός κάθε φάσης κατάποσης και συμπτωματολογία που τον συνοδεύει

Φάσεις κατάποσης	Παθομηχανισμός	Συμπτώματα
Προ-στοματική	<ul style="list-style-type: none"> - Μειωμένη όσφρηση και γεύση - Μειωμένη αισθητηριακή αντίληψη - Μειωμένη δύναμη στοματικής κοιλότητας - Διαταραγμένη δυναμική της κίνησης των μυών της γνάθου - Διαταραγμένες κινήσεις της γλώσσας, ακαμψία γλώσσας, τρόμος γλώσσας 	<ul style="list-style-type: none"> - Ανεπαρκής παραγωγή σάλιου - Ατελής μάσηση και σχηματισμός βλωμού για κατάποση - Πνιγμός, ερεθισμός, βήχας
Στοματική	<ul style="list-style-type: none"> - Μειωμένη ικανότητα ελέγχου του βλωμού στο στόμα - Μειωμένη ικανότητα μεταφοράς του βλωμού μέσω της γλώσσας στη μαλακή υπερώα 	<ul style="list-style-type: none"> - Επαναλαμβανόμενες κινήσεις γλώσσας - Πνιγμός, ερεθισμός, βήχας - Καθυστερημένη διέλευση βλωμού στο φάρυγγα
Φαρυγγική	<ul style="list-style-type: none"> - Διαταραγμένη ενεργοποίηση διαδικασίας κατάποσης - Μειωμένη σύσπαση των φαρυγγικών δομών - Διαταραγμένη μεταφορά βλωμού στο φάρυγγα - Μειωμένη ευαισθησία φάρυγγα - Μειωμένη ευαισθησία λάρυγγα - Διαταραγμένος συντονισμός μεταξύ αναπνοής και κατάποσης - Δυσλειτουργία της επιγλωττίδας 	<ul style="list-style-type: none"> - Ερυθρότητα, φλεγμονή του φάρυγγα ή/και του λάρυγγα
Οισοφαγική	<ul style="list-style-type: none"> - Διαταραγμένο άνοιγμα του άνω οισοφαγικού σφικτήρα - Ασθενής προώθηση βλωμού, υποκινητικότητα του οισοφάγου, απώλεια περισταλτικών κινήσεων 	<ul style="list-style-type: none"> - Περιστατικά παλινδρόμησης οξέος στομάχου - Πόνος στο επιγάστριο - Γαστρικές διαταραχές

(Πηγή: Simons, 2017)

2.1.2. Νευρογενής δυσφαγία και επιπλέον NDs

Διαταραχές κατάποσης έχουν σημειωθεί και σε ασθενείς με ALS σε διάφορα στάδια εξέλιξης της νόσου και συγκεκριμένα εκτιμάται ότι το 85% των ασθενών εμφανίζουν δυσφαγία (Chen, 2003). Λόγω αδυναμίας ή/και ακαμψίας των μυών που συμμετέχουν στη διαδικασία κατάποσης, το στοματοφαρυγγικό στάδιο κατάποσης πιθανόν να επηρεαστεί. Η δυσλειτουργία του άνω κινητικού νευρώνα, που σημειώνεται σε ασθενείς με ALS, προκαλεί διαταραχές της

γνάθου, ενώ η δυσλειτουργία του κάτω κινητικού νευρώνα προκαλεί σύγχυση της γλώσσας και αδυναμία αυτής να προωθήσει το βλωμό στο φάρυγγα, καθώς και έντονο βήχα σε ορισμένες περιπτώσεις (Kiernan *et al.*, 2011). Έρευνα των Ertekin *et al.* που διεξήχθη με σκοπό τη μελέτη των παθοφυσιολογικών μηχανισμών της δυσφαγίας στην ALS καταλήγει ότι το αντανακλαστικό της κατάποσης ενδεχομένως διαταράσσεται ή τελικά απουσιάζει. Επί του παρόντος, θα πρέπει να διευκρινιστεί ότι ο αντανακλαστικός μηχανισμός κατάποσης διεγείρεται σε φυσιολογικές συνθήκες με τον ερχομό του βλωμού στις παρίσθμιες καμάρες και διαταραχές του μηχανισμού αυτού ενδεχομένως να προκαλούν αντανακλαστική κατάποση, δηλαδή κατάποση που συμβαίνει ακόμα και σε κατάσταση ηρεμίας του ασθενούς. Ως εκ τούτου, προκύπτει ότι ο κρικοφαρυγγικός μυς καθίσταται υπερ-αντανακλαστικός και υπερτονικός με επακόλουθη απουσία συντονισμού κατά την εκούσια έναρξη κατάποσης, αλλά και δυσμενή προστασία του λάρυγγα (Ertekin *et al.*, 2000). Τέλος, η νευρογενής δυσφαγία φαίνεται να αποτελεί κλινικό σύμπτωμα και άλλων νευροεκφυλιστικών νοσών, εκτός των δύο προαναφερθέντων, τόσο εκείνων με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης στην τρίτη ηλικία, όσο και γενικότερων NDs. Για παράδειγμα, το ποσοστό επιπολασμού δυσφαγίας σε ασθενείς με άνοια κυμαίνεται μεταξύ 13 έως 57% των συνολικών ασθενών. Επιπλέον, η δυσφαγία εμφανίζεται στο 31,3% των ασθενών με MS, ενώ το ποσοστό επιπολασμού της σε ασθενείς με MND κυμαίνεται μεταξύ 30 έως 100% των συνολικών ασθενών (Panebianco, 2020).

2.2. Επιπτώσεις νευρογενούς δυσφαγίας στη διατροφική κατάσταση των ασθενών

Η νευρογενής δυσφαγία οδηγεί σε κατάθλιψη και εξάντληση, ενώ προκαλεί αίσθημα ντροπής, φόβου, κούρασης, θυμού και παραίτησης, καθώς και την ανάγκη απομόνωσης λόγω των στοματοφαρυγγικών συμπτωμάτων που παρουσιάζουν οι νοσούντες, όπως πνιγμό και βήχα. Ως εκ τούτου, οι ασθενείς καταφεύγουν σε διατροφικούς περιορισμούς που σχετίζονται με μειωμένη κατανάλωση τροφής ή/και με αποκλεισμό ορισμένων τροφών. Επί του παρόντος, οι δυσλειτουργίες κατάποσης αποτελούν τους κυριότερους παράγοντες ακούσιας απώλειας βάρους και υποσιτισμού, σε ασθενείς με ND που εμφανίζουν νευρογενή δυσφαγία, που

σχετίζεται με μειωμένη πρόσληψη τροφής και αύξηση του καταβολισμού και των ενεργειακών αναγκών των ασθενών (Kalf *et al.*, 2012). Η μειωμένη πρόσληψη τροφής οφείλεται στα προβλήματα μάσησης και κατάποσης που παρατείνουν το χρόνο που γευματίζουν οι ασθενείς, στο αίσθημα κούρασης κατά τη διάρκεια των γευμάτων ή στην αποφυγή των στερεών τροφών. Επιπλέον, η νευρογενής δυσφαγία με τη συμπτωματολογία που τη συνοδεύει συμβάλλει στην ανεπαρκή πρόσληψη υγρών των ασθενών. Με την εξέλιξη της δυσφαγίας ο υποσιτισμός – πρωτεϊνοενεργειακός υποσιτισμός και σαρκοπενία –, αλλά και η αφυδάτωση αποτελούν συχνές κλινικές επιπλοκές που ενδεχομένως θα οδηγήσουν σε εντερική σίτιση ή σε ενδοφλέβια χορήγηση υγρών με ταυτόχρονη χορήγηση συμπληρωμάτων εκ του στόματος. Ως εκ τούτου, η κατάσταση αυτή δυσχεραίνει περαιτέρω την ποιότητα ζωής των ασθενών (Barichella *et al.*, 2013). Συνεπώς, προτείνεται τακτική αξιολόγηση της κατάποσης των ασθενών με NDs για τον έγκαιρο εντοπισμό πιθανής δυσλειτουργίας της διαδικασίας κατάποσης και επομένως την έγκαιρη πρόληψη των επιπτώσεων που πιθανόν να προκληθούν.

2.3. Υποσιτισμός

Ο υποσιτισμός αποτελεί μία διατροφική κατάσταση που εμφανίζεται συχνά στους ηλικιωμένους. Μολονότι δεν υπάρχει καθολικά αποδεκτός ορισμός, η Ευρωπαϊκή Εταιρία Κλινικής Διατροφής και Μεταβολισμού (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN) ορίζει τον υποσιτισμό λόγω ασιτίας, ασθένειας ή γήρανσης ως «μια κατάσταση που προκύπτει από έλλειψη πρόσληψης, περίσσεια ή ανισορροπία θρεπτικών συστατικών, προκαλώντας μεταβολές στη σύσταση του σώματος (μειωμένη άλιπη μάζα και μάζα κυττάρων), με αποτέλεσμα τη μειωμένη σωματική και πνευματική λειτουργία και την αρνητική έκβαση των ασθενών» (Cederholm *et al.*, 2015). Ο υποσιτισμός έχει αποδειχτεί ότι συμβάλει σε χαμηλότερη ποιότητα ζωής, αύξηση της διάρκειας παραμονής στο νοσοκομείο, αυξημένα ποσοστά επανεισαγωγής, υψηλότερη νοσηρότητα και θνησιμότητα (Rasheed and Woods, 2013). Αποτελεί μία πολυδιάστατη διαταραχή, που συνήθως οφείλεται σε ανεπαρκή διατροφική πρόσληψη και σπανιότερα σε αυξημένες ανάγκες σε θρεπτικά συστατικά ή δυσαπορροφήσεις. Οι φυσιολογικές αλλαγές που παρατηρούνται με την πάροδο των χρόνων στα άτομα της τρίτης ηλικίας, συμβάλουν στην ανορεξία της γήρανσης (Clarkston *et al.*, 1997).

Αναφορικά με τη σύσταση σώματος, παρατηρείται μείωση της άλιπης μάζας σώματος έως και 0,3 κιλά ετησίως κατά την τρίτη δεκαετία της ζωής, με ταυτόχρονη αύξηση της λιπώδους μέχρι την ηλικία των 65-70 ετών. Μάλιστα, στην ηλικία των 60 ετών το συνολικό σωματικό βάρος φτάνει στο μέγιστο, ακολουθούμενο από μικρές μειώσεις της τάξης των 0,1-0,2 κιλών ετησίως μετά τα 70 έτη. Το γεγονός αυτό αναδεικνύει την ανάγκη για ιδιαίτερη προσοχή στις έντονες μεταβολές βάρους, που παρατηρούνται στους ηλικιωμένους, καθώς δεν αποτελούν απόρροια της φυσιολογικής ανορεξίας της γήρανσης (Wallace and Schwartz, 2002). Η τελευταία, η οποία ορίζεται ως η μείωση της όρεξης ή/και της πρόσληψης τροφής στην τρίτη ηλικία, με τη σειρά της αποτελεί έναυσμα απώλειας βάρους και κατ' επέκταση υποσιτισμού, σαρκοπενίας, αδυναμίας, έκπτωση λειτουργικότητας αλλά και ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας νοσηρότητας και θνησιμότητας (Landi *et al.*, 2016), (Prell and Perner, 2018). Η αιτιοπαθογένειά της είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει ένα σύνολο από φυσιολογικούς, παθολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες, οι οποίοι λειτουργούν συντονισμένα και παρουσιάζονται συνοπτικά στον Πίνακα 2-2.

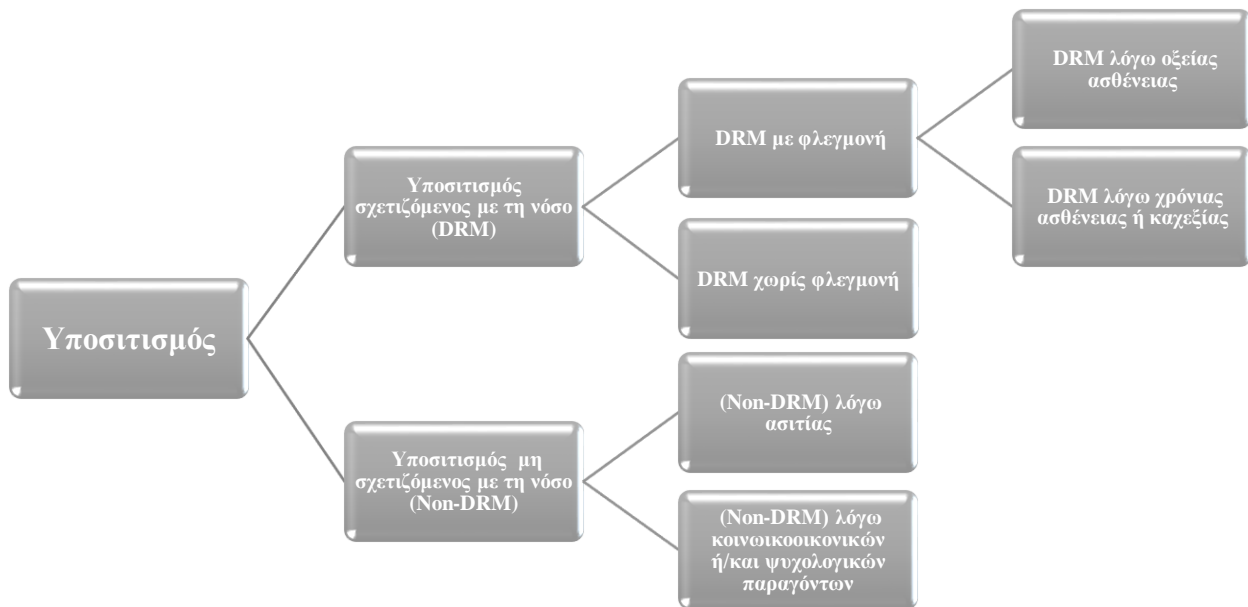
Πίνακας 2-2 Παράγοντες που συμβάλουν στην ανορεξία της γήρανσης, απώλεια σωματικού βάρους και κατ' επέκταση υποσιτισμό

Φυσιολογικοί παράγοντες	Παθολογικοί παράγοντες	Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες
<ul style="list-style-type: none"> - Μειωμένη γεύση και όσφρηση - Μειωμένη έκκριση σιέλου ή υπερβολική σιελόρροια, - Μειωμένη όρεξη ως απόρροια των αλλαγών τόσο των πεπτιδίων που ρυθμίζουν την όρεξη και τον κορεσμό, όσο των γαστρεντερικών ορμονών - Καθυστερημένη γαστρική κένωση - Μεταβολές στη σύσταση σώματος - Μειωμένη οστική μάζα - Μειωμένος βασικός μεταβολισμός 	<ul style="list-style-type: none"> - Ψυχιατρικές και συμπεριφορικές διαταραχές (άγχος, κατάθλιψη, σύγχυση - Γνωστικές διαταραχές - Άνοια - Ψύχωση και παραλήρημα - Συννοσηρότητες (οξείες και χρόνιες ασθένειες, οξείες λοιμώξεις, γαστρεντερικές παθήσεις, σύνδρομα δυσαπορρόφησης) - Πολυφαρμακία - Κακή οδοντοστοιχία, οδοντοφυΐα, στοματική υγιεινή - Δυσκολίες στην κατάποση - Δυσφαγία 	<ul style="list-style-type: none"> - Χαμηλό εισόδημα - Κοινωνική απομόνωση και μοναχική διαβίωση - Αδυναμία πρόσβασης σε κατάστημα τροφίμων - Δυσκολία στην προετοιμασία γεύματος

(Πηγή: Clarkston *et al.*, 1997; Aziz *et al.*, 2008; Streck *et al.*, 2011; Greenwood, 2013; Wysokiński *et al.*, 2015; Prell and Perner, 2018)

2.3.1. Διακρίσεις υποσιτισμού

Στην κλινική πράξη η διατροφική πρόσληψη μπορεί να διακυβευτεί σε περιπτώσεις χρόνιας ασιτίας χωρίς φλεγμονή (π.χ. νευρογενής ανορεξία), χρόνιες ασθένειες ή καταστάσεις παρατεταμένης ήπιας έως μέτρια φλεγμονής (π.χ. σαρκοπενική παχυσαρκία) και οξείες ασθένειες ή τραυματισμός με οξεία φλεγμονή, η οποία αυξάνει τις ενεργειακές ανάγκες (π.χ. πνευμονία) (Jensen *et al.*, 2010). Σύμφωνα με την ESPEN, ο υποσιτισμός διακρίνεται ανάλογα με την ύπαρξη νόσου ή όχι, σε σχετιζόμενο με τη νόσο υποσιτισμό (disease-related malnutrition – DRM) και σε μη σχετιζόμενο με τη νόσο υποσιτισμό (non disease-related malnutrition – Non-DRM). Παράλληλα, ο DRM ανάλογα με την ύπαρξη φλεγμονής διακρίνεται σε DRM με φλεγμονή και σε DRM χωρίς φλεγμονή. Ανάλογα με τη χρονιότητα της υποκείμενης νόσου αλλά και το βαθμό φλεγμονής, ο DRM με φλεγμονή μπορεί να διακριθεί σε DRM με φλεγμονή λόγω οξείας ασθένειας ή τραύματος και σε DRM με φλεγμονή λόγω χρόνιας ασθένειας ή καχεξίας. Σημειώνεται ότι ο όρος καχεξία αναφέρεται στο μεταβολικό σύνδρομο κατά το οποίο παρατηρείται απώλεια της μυϊκής μάζας με ή χωρίς ταυτόχρονη απώλεια λιπώδους. Τέλος, ο Non-DRM που προκύπτει είτε λόγω ασιτίας οφειλόμενης στην ένδεια είτε σε κοινωνικοοικονομικούς και ψυχολογικούς παράγοντες. Οι παραπάνω διακρίσεις που αφορούν τον υποσιτισμό μπορούν να παρουσιαστούν παραστατικά στο Σχήμα 2.1. (Cederholm *et al.*, 2017). Αξίζει να σημειωθεί πως στις ND, οι φλεγμονώδεις καταστάσεις ενδέχεται να είναι χρόνιες, με αποτέλεσμα την προοδευτικά επιδεινούμενη απώλεια της μυϊκής μάζας και τη λειτουργική έκπτωση και ως εκ τούτου τον DRM με ύπαρξη φλεγμονής (Prell and Perner, 2018).



Σχήμα 2-1 Διάκριση υποσιτισμού ανάλογα με την αιτιολογία του

2.3.2. Εργαλεία ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου

Λαμβάνοντας υπόψη την πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια του υποσιτισμού κρίνεται αναγκαία η χρήση εργαλείων ανίχνευσης διατροφικού κινδύνου (Malnutrition Screening Tools – MSTs) με υψηλή ευαισθησία, τα οποία να ενσωματώνουν όλους τους παράγοντες που επιτρέπουν τον εντοπισμό του διατροφικού κινδύνου, τη διάγνωση του υποσιτισμού και την παρακολούθηση των παρεμβάσεων. Ως εκ τούτου, ο ιδανικότερος προγνωστικός δείκτης θεωρείται εκείνος που λαμβάνει υπόψη το σύνολο των παραγόντων αυτών, συμπεριλαμβανομένης της ανεπαρκούς ενεργειακής πρόσληψης, της κλινικά σημαντικής συνολικής απώλειας βάρους αλλά και μυϊκής μάζας και υποδόριου λίπους ξεχωριστά, της κατακράτησης υγρών και της λειτουργικής έκπτωσης (White *et al.*, 2012). Αξίζει να διευκρινιστεί ότι με τον όρο κλινικά σημαντική ακούσια απώλεια βάρους, μολονότι δεν έχει καθοριστεί αποδεκτός ορισμός παγκοσμίως, στη βιβλιογραφία, ορίζεται η μείωση μεγαλύτερη του 5% του σωματικού βάρους εντός 6 έως 12 μηνών, η οποία εμφανίζεται στο 15%-20% των ηλικιωμένων και σχετίζεται με αυξημένη νοσηρότητα και θνησιμότητα (McMinn, Steel and Bowman, 2011). Τονίζεται επίσης, ότι το ποσοστό της αναφερθείσας θνησιμότητα κυμαίνεται από 9-38% εντός 1-2,5 ετών κλινικά σημαντικής απώλειας, με ιδιαίτερο κίνδυνο να διατρέχουν οι ευπαθείς, οι λιποβαρείς και οι πρόσφατα εισαχθέντες στο νοσοκομείο ηλικιωμένοι (Alibhai,

Greenwood and Payette, 2005). Η ESPEN προτείνει μεταξύ άλλων τα επικυρωμένα MSTs MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) και το NRS-2002 (Nutrition Risk Screening-2002), ενώ για ηλικιωμένους το MNA (Mini Nutritional Assessment) ή το MNA-SF (Mini Nutritional Assessment-Short Form), που αποτελεί τη σύντομη μορφή και δε λαμβάνει υπόψη το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (M J Kaiser et al, 2009), (Cederholm *et al.*, 2015). Τα παραπάνω εργαλεία διαμορφώνονται μέσω συνδυασμών διαφόρων παραγόντων, μεταξύ άλλων του ΔΜΣ, της απώλειας βάρους, της διατροφικής πρόσληψης, της βαρύτητας της νόσου και της ηλικίας (Cederholm *et al.*, 2015).

2.3.2. Υποσιτισμός και NDs

Διατροφικές διαταραχές παρατηρούνται και στις NDs. Πιο συγκεκριμένα, η απώλεια βάρους αποτελεί ένα σύνθητες μη κινητικό σύνδρομο που παρατηρείται στην PD, το οποίο σχετίζεται ευλόγως με υποβαθμισμένη ποιότητα ζωής. Μάλιστα, το ποσοστό επιπολασμού του υποσιτισμού στους ασθενείς με PD, σύμφωνα με έρευνα των Tomic *et al.*, ανέρχεται στο 3-60% (Tomic *et al.*, 2017). Παράγοντες που έχουν εξεταστεί ως προς τη συμβολή τους στην εμφάνιση υποσιτισμού στους ασθενείς της εν λόγω νόσου αποτελούν μεταξύ άλλων η μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη λόγω δυσφαγίας, η γαστρεντερική δυσλειτουργία, η αυξημένη ενεργειακή δαπάνη λόγω ακαμψίας, τρόμου (τρέμουλο) και δυσκινησίας, η γνωστική εξασθένηση, η άνοια, αλλά και νευροψυχιατρικά συμπτώματα όπως το άγχος, η κατάθλιψη και η απάθεια (Kashihara, 2006), (Streck *et al.*, 2011). Ταυτόχρονα, υποσιτισμός παρατηρείται και στους ασθενείς με ALS, ο οποίος ασκεί μεγάλο βαθμού επιρροή στην πρόγνωση, την επιβίωση αλλά και την ποιότητα ζωής τους (Marin *et al.*, 2011). Ποικίλοι είναι οι παράγοντες κινδύνου που άγουν σε διαταραχή της διατροφικής κατάστασης των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της κατάθλιψης, της υπερβολικής παραγωγής σιέλου, της δύσπνοιας, της δυσκολίας αυτοσυντήρησης και συγκεκριμένα της σίτισης ή/και της παρασκευής των γευμάτων, των γαστρεντερικών προβλημάτων, όπως η δυσκοιλιότητα, της γνωστικής εξασθένησης και της δυσφαγίας (Greenwood, 2013). Παράλληλα, υψηλό επιπολασμό κινδύνου υποσιτισμού παρουσιάζουν οι ασθενείς με AD, εάν και λόγω της αργής εξέλιξης της νόσου οι διατροφικές συμπεριφορές και συνήθειες μεταβάλλονται σταδιακά. Δεν έχει καταστεί ακόμη σαφές εάν η

ανισορροπία μεταξύ ενεργειακής πρόσληψης και δαπάνης και η επακόλουθη μείωση βάρους οφείλεται σε μειωμένη ενεργειακή πρόσληψη, αυξημένη ενεργειακή δαπάνη ή συνδυασμό και το δύο. Ωστόσο, στα αρχικά στάδια της νόσου, λόγω της εξασθενημένης μνήμης που αποτελεί το πρώτο κλινικό σύμπτωμα και σε συνδυασμό με την απώλεια προσανατολισμού οι ασθενείς παρουσιάζουν δυσκολία ως προς την πρόσβαση σε καταστήματα τροφίμων και στην εκτέλεση συνταγών, με αποτέλεσμα να την παρασκευή απλών πιάτων ή τη στροφή σε προϊόντα χαμηλής ποιότητας (Brown *et al.*, 2011). Ακόμη, οι ασθενείς ενδέχεται να ξεχάσουν να φάνε ή να πιούν, κυρίως λόγω μειωμένης όρεξης για κατανάλωση τροφής (Inelmen *et al.*, 2010). Στους παράγοντες κινδύνου για υποσιτισμό συμπεριλαμβάνονται επίσης και φυσιολογικές μεταβολές που παρατηρούνται κατά τη γήρανση, όπως μείωση της όσφρησης, διαταραχές ύπνου και κερκάρδιου ρυθμού αλλά και γνωστικές, συμπεριφορικές και λειτουργικές διαταραχές (Boulos, Salameh and Barberger-Gateau, 2017). Με βάση τα παραπάνω, κρίνεται αναγκαίο να παρακολουθούνται οι διατροφικές διαταραχές και συγκεκριμένα ο υποσιτισμός, καθώς αποτελεί προγνωστικός παράγοντας κινδύνου των NDs, με στόχο την έγκαιρη αντιμετώπισή του και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των γηριατρικών ασθενών.

3. Ρόλος της διατροφής στις Νευροεκφυλιστικές Νόσους

3.1. Διατροφικές συστάσεις σε επίπεδο ενέργειας και μακροθρεπτικών συστατικών στην τρίτη ηλικία

Η ενέργεια και τα θρεπτικά συστατικά διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στη διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας του νευρικού συστήματος, καθώς ο εγκέφαλος προκειμένου να λειτουργεί σωστά απαιτεί μεγάλα ποσά ενέργειας και συνεχή επανατροφοδότηση. Ως εκ τούτου, ο καθορισμός των απαιτήσεων σε ενέργεια και μακροθρεπτικά συστατικά χαρακτηρίζεται καίριας σημασίας, ιδιαίτερα στην εν λόγω ηλικιακή ομάδα.

3.1.1. Απαιτήσεις σε ενέργεια

Οι ενεργειακές απαιτήσεις ενός ατόμου εκτιμώνται με βάση τη συνολική ενεργειακή δαπάνη (Total Energy Expenditure – TEE) του, η οποία με τη σειρά της αποτελεί το άθροισμα της ενεργειακής κατανάλωσης σε ηρεμία (Resting Energy Expenditure – REE), της τροφογενούς θερμογένεσης (Thermic Effect of Food – TEF) και της ενέργειας που καταναλώνεται κατά τη διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας (Brown, 2016). Ο καθορισμός τους στοχεύει στην επίτευξη ή/και διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους, λαμβάνοντας υπόψη το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας το φύλο, την ηλικία, το βάρος και το ύψος (Trumbo, P; Schlicker, S; Yates, AA; Poos, 2002). Για τον υπολογισμό του REE, ιδιαίτερα αξιόπιστη μέθοδος αποτελεί η έμμεση θερμιδομετρία, η οποία έχει άμεση σχέση με το Βασικό Μεταβολικό Ρυθμό (Basic Metabolic Rate – BMR). Η μέθοδος βασίζεται στη μέτρηση ανταλλαγής αερίων και συγκεκριμένα στην ακριβή μέτρηση της κατανάλωσης οξυγόνου (O_2) και της παραγωγής διοξειδίου του άνθρακα (VO_2). Μέσω του αναπνευστικού πηλίκου VO_2/O_2 (Respiratory Quotient – RQ), υπολογίζονται οι ενεργειακές απαιτήσεις 24ώρου. Ωστόσο, πολλές φορές, για

πρακτικούς λόγους, το REE υπολογίζεται μέσω μαθηματικών εξισώσεων, όπως η Harris – Benedict και η Mifflin – St. Jeor, μεταξύ των οποίων η δεύτερη παρουσιάζει μεγαλύτερη ακρίβεια σε ηλικιωμένους ασθενείς (Alix *et al.*, 2007). Στη συνέχεια, προκειμένου να υπολογιστούν οι Εκτιμώμενες Ενεργειακές Απαιτήσεις (Estimated Energy Requirements – EER), η τιμή που προέκυψε μέσω των εξισώσεων, πολλαπλασιάζεται με το κατάλληλο Επίπεδο Φυσικής Δραστηριότητας (Physical Activity Level – PAL), ανάλογα με το εάν η συνολική ημερήσια δραστηριότητα του ατόμου χαρακτηρίζεται ήπια, μέτρια ή έντονη (Fao and Consultation, 2005). Με την αύξηση της ηλικίας, το REE μειώνεται, κυρίως λόγω της ελάττωσης της άλιπης μάζας σώματος, που είναι μεταβολικά ενεργή (ESPEN, 2015), πιθανόν ως επακόλουθο της περιορισμένης φυσικής δραστηριότητας (Muñoz Fernández and Lima Ribeiro, 2018). Κατόπιν μετρήσεων του REE σε υγιή και νοσούντα ηλικιωμένα άτομα, βρέθηκε μία ημερήσια ενεργειακή δαπάνη της τάξης των 20 θερμίδων ανά κιλό σωματικού βάρους (Body Weight – BW) (20kcal/kg BW/d) (Gaillard *et al.*, 2007). Βάσει του σύνηθες PAL, μεταξύ 1,2-1,8, το TEE υπολογίζεται σε 24-36kcal/kg BW/d. Ως γνωστόν, οι ενεργειακές απαιτήσεις επηρεάζονται άμεσα από το φύλο και τη διατροφική κατάσταση, γεγονός που οφείλεται στην άλιπη μάζα σώματος. Ως εκ τούτου, αναφορικά με το φύλο, λόγω σωματικής διάπλασης, οι άνδρες παρουσιάζουν αυξημένες ενεργειακές ανάγκες έναντι των γυναικών (Morio *et al.*, 1997). Ταυτόχρονα, το TEE συσχετίζεται αρνητικά με την ηλικία, καθώς σε υγιή άτομα με την πάροδο του χρόνου φαίνεται να μειώνεται (Roberts and Dallal, 2005). Από την άλλη πλευρά, σε ηλικιωμένους ασθενείς, ενδέχεται είτε να μειωθούν λόγω της περιορισμένης φυσικής δραστηριότητας, είτε να αυξηθούν ως απόρροια ορισμένων παραγόντων της νόσου. Συνοψίζοντας και λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, οι ελάχιστες ημερήσιες ενεργειακές ανάγκες των ασθενών ηλικιωμένων υπολογίζονται μεταξύ 27-30 kcal/kg BW/d (Gaillard *et al.*, 2007). Σύμφωνα με τις τελευταίες συστάσεις ESPEN, προτείνονται οι 30 kcal/kg BW/d ως κατευθυντήρια τιμή για τις ημερήσιες ενεργειακές απαιτήσεις των ατόμων της τρίτης ηλικίας, η οποία θα πρέπει να εξατομικεύεται βάσει διατροφικής κατάστασης, κατάστασης υγείας, επιπέδου φυσικής δραστηριότητας και ανεκτικότητας της διατροφικής παρέμβασης (ESPEN, 2018), (ESPEN, 2019).

3.1.2. Απαιτήσεις σε μακροθρεπτικά συστατικά

Πρωτεΐνες

Σύμφωνα με τους WHO/FAO/UNU, οι πρωτεϊνικές ανάγκες υγιών ενηλίκων ορίζονται ως τα ελάχιστα ποσά πρόσληψης διαιτητικής πρωτεΐνης (Protein – PRO) που θα εξισορροπήσουν τις απώλειες αζώτου από το σώμα, με αποτέλεσμα να διατηρηθεί η μάζα σώματος που αποτελείται από PRO, σε άτομα που βρίσκονται σε ενεργειακό ισοζύγιο, με μέτριο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (FAO/WHO/UNU, 2007). Η γήρανση αποτελεί μία αναπόφευκτη φυσική διαδικασία του οργανισμού, η οποία συνδέεται άρρηκτα με τη σαρκοπενία κατά την οποία παρατηρείται σταδιακή και επιδεινούμενη απώλεια της μυϊκής μάζας, με επακόλουθες συνέπειες τη μειωμένη μυϊκή δύναμη και αντοχή (Cruz-Jentoft *et al.*, 2010). Η επάρκεια ενέργειας και PRO στα σιτηρέσια των ηλικιωμένων ενδέχεται να συμβάλουν στην πρόληψη αλλά και την αντιμετώπιση του φαινομένου της σαρκοπενίας, τη διατήρηση της λειτουργικότητας των ατόμων αυτών και ως εκ τούτου τη βέλτιστη ποιότητα ζωής και το μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας (Nicolaas E. P. Deutz, Jurgen M. Bauer *et al.*, 2014). Οι Διαιτητικές Προσλήψεις Αναφοράς (Dietary Reference Intakes – DRIs), οι οποίες ορίστηκαν από το Συμβούλιο Τροφίμων και Διατροφής του Ινστιτούτου Ιατρικής Ηνωμένων Πολιτειών (Food and Nutrition Board of the US Institute of Medicine), περιλαμβάνουν ένα σύνολο τιμών αναφοράς με σκοπό την αξιολόγηση της επάρκειας των θρεπτικών συστατικών σε υγιείς ανθρώπους. Στις τιμές αυτές συμπεριλαμβάνονται η Μέση Εκτιμώμενη Απαίτηση (Estimated Average Requirement – EAR) και η Συνιστώμενη Διαιτητική Πρόσληψη (Recommended Dietary Allowance – RDA). Το EAR για την PRO λαμβάνει την τιμή 0,66 γραμμάρια ανά κιλό σωματικού βάρους ανά ημέρα (0,66gr/kg BW/d), ενώ το RDA λαμβάνει την τιμή 0,8gr/kg BW/d. Ταυτόχρονα, για τα μακροθρεπτικά συστατικά, μεταξύ αυτών και οι PRO, έχουν οριστεί τα αποδεκτά εύρη κατανομής μακροθρεπτικών συστατικών (Acceptable Macronutrient Distribution Ranges – AMDRs), που εκφράζονται ως ποσοστά (%) της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης και αντιστοιχούν σε επαρκείς προσλήψεις με στόχο τη διατήρηση της υγείας και το χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων. Ειδικότερα, το AMDR των ενηλίκων για τις PRO αντιστοιχεί σε ένα ποσοστό της τάξης του 10-35% της συνολικής ημερήσιας πρόσληψης (IoM, 2005). Επιπρόσθετα, όσον αφορά την τρίτη ηλικία, σύμφωνα με τις συστάσεις των WHO/FAO/UNU, οι πρωτεϊνικές ανάγκες των ηλικιωμένων αντιστοιχούν

στα 0,75gr/kg BW/d, για τη διατήρηση της μυϊκής ακεραιότητας και δύναμης (FAO/WHO/UNU, 2007). Ωστόσο, τα αυξανόμενα δεδομένα και οι νέες επιδημιολογικές μελέτες αμφισβητούν τις παραπάνω συστάσεις ως προς την επάρκειά τους στους ηλικιωμένους, καθώς υποστηρίζεται πως για τη διατήρηση της άλιπης μάζας σώματος, των βιολογικών λειτουργιών του σώματος και της υγείας απαιτούνται μεγαλύτερες ποσότητες PRO. Σύμφωνα με τις τελευταίες συστάσεις της ESPEN, για τους υγιείς ηλικιωμένους προτείνονται 1,0-1,2gr/kg BW/d. Ταυτόχρονα, για τους ηλικιωμένους που αντιμετωπίζουν οξείες ή χρόνιες ασθένειες ενδείκνυται τα 1,2-1,5gr /kg BW/d, ενώ σε καταστάσεις δυσθρεψίας, σοβαρής ασθένειας ή τραυματισμού τα 2,0gr /kg BW/d. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σχετικά με την αυξημένη πρόσληψη PRO στους ηλικιωμένους, με αποτέλεσμα να επικρατεί η γενική σύσταση του 1,0gr /kg BW/d τουλάχιστον, η οποία αναμφισβήτητα διαμορφώνεται ανάλογα με τη διατροφική κατάσταση, την κατάσταση υγείας, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας και την ανεκτικότητα της διατροφικής παρέμβασης (ESPEN, 2018), (ESPEN, 2019).

Υδατάνθρακες

Οι υδατάνθρακες (Carbohydrates – CHO) είναι υπεύθυνοι για την παροχή ενέργειας στα κύτταρα και ιδιαίτερα σε εκείνα του νευρικού συστήματος, καθώς δρουν ως καύσιμα γλυκόζης για την επιτέλεση των λειτουργιών του εγκεφάλου. Οι απαιτήσεις σε CHO στους ηλικιωμένους ασθενείς δε διαφέρουν από εκείνες των υγιών ενηλίκων. Πιο συγκεκριμένα, το EAR των CHO ορίζεται στα 100gr/kg BW/d, ενώ το RDA στα 130gr/ kg BW/d. Ταυτόχρονα, το AMDR για τους CHO αντιστοιχεί στο 45-65% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης (IoM, 2005), (EFSA, 2016a). Όσον αφορά στις φυτικές ίνες (Dietary Fiber), σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή αρχή για την ασφάλεια των τροφίμων EFSA (European Food Safety Authority – EFSA) ως κατευθυντήρια γραμμή για τους ηλικιωμένους έχουν οριστεί τα 25gr/d, όμοια τιμή με τους ενήλικες (EFSA, 2016a), (ESPEN, 2019), ενώ το Ινστιτούτο Ιατρικής των Ηνωμένων Πολιτειών (US Institute of Medicine – IoM) προτείνει ως τιμή Επαρκούς Πρόσληψης (Adequate Intake- AI) για την ηλικία των 70 ετών και άνω τα 30gr/d για τους άνδρες και τα 21gr/d για τις γυναίκες (IoM, 2005). Δεδομένου ότι οι διαιτητικές ίνες συμβάλλουν στην καλή λειτουργία του εντέρου, οι ηλικιωμένοι που συχνά υποφέρουν από γαστρεντερικά προβλήματα, συμπεριλαμβανομένων της διάρροιας και της δυσκοιλιότητας, ενδέχεται να επωφεληθούν από

την επαρκή πρόσληψη φυτικών ινών (ESPEN, 2019). Μάλιστα, στα άτομα με PD η δυσκοιλιότητα αποτελεί ένα από τα πιο συχνά συμπτώματα γαστρεντερικής δυσλειτουργίας, ως συνέπεια του νευροεκφυλισμού των νευρώνων του εντερικού νευρικού συστήματος (Fasano *et al.*, 2015), (ESPEN, 2018).

Λίπη

Το λίπος (FAT) αποτελεί μια σημαντική πηγή ενέργειας, ενώ ταυτόχρονα διευκολύνει την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών. Σύμφωνα με τις διατροφικές συστάσεις του ΙοΜ, το AMDR για το συνολικό προσλαμβανόμενο λίπος (Total Fat) αντιστοιχεί στο 20-35% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής δαπάνης, τόσο για τους ενήλικες, όσο και για την τρίτη ηλικία (ΙοΜ, 2005), (EFSA, 2016b). Ταυτόχρονα, οι διαιτητικές οδηγίες από το υπουργείο γεωργίας των ΗΠΑ (US Department of Agriculture – USDA) συστήνουν για τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (Saturated Fatty Acids – SFA) πρόσληψη <10% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης, ενώ για τα trans λιπαρά οξέα (Trans fatty acids – TFA) την ελάχιστη δυνατή κατανάλωση (EFSA, 2016b). Αναφορικά με τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Polyunsaturated Fatty Acids – PUFA), για την ηλικιακή ομάδα των 51 των και άνω, το ΑΙ των ω-6 λιπαρών οξέων (ω-6 PUFA) ορίζεται στα 14gr/d για τους άνδρες και στα 11gr/d για τις γυναίκες, ενώ για τα ω-3 λιπαρά οξέα (ω-3 PUFA) ορίζεται στα 1,6gr/d για τους άντρες και 1,1gr/d για τις γυναίκες (EFSA, 2016b). Αξίζει να αναφερθεί, ότι τα PUFA εμφανίζουν μεγάλο ενδιαφέρον στις ΝΔ λόγω της συμβολής τους στην παραγωγή κυτταρικών μεμβρανών των νευρώνων του ΚΝΣ, ως ενώσεις της μεμβράνης μυελίνης, μία λιποειδής ουσία που περιβάλλει το νευράξονα των νευρικών ινών (Ruxton *et al.*, 2005). Μάλιστα, ο σπουδαίος ρόλος των PUFA κίνησε το ενδιαφέρον των Hoare *et al.*, οι οποίοι διεξήγαγαν μελέτη που συσχετίζει την αυξημένη πρόσληψη ω-3 PUFA μέσω κατανάλωσης ψαριών με μειωμένο κίνδυνο έναρξης MS, κατά την οποία παρατηρείται απομυελίνωση. Σημειώνεται ότι η μελέτη αφορά αποκλειστικά στην έναρξη της νόσου και όχι την εξέλιξή της (Hoare *et al.*, 2016).

3.2. Θρεπτικά συστατικά με ιδιαίτερο ενδιαφέρον στις Νευροεκφυλιστικές Νόσους σε ηλικιωμένα άτομα

3.2.1. Αντιοξειδωτικά

Τα αντιοξειδωτικά αποτελούν ουσίες οι οποίες εμποδίζουν ή επιβραδύνουν την οξείδωση ενός υποστρώματος και υπάρχουν σε ελάχιστες ποσότητες. Στο φυσιολογικό άτομο, οι ενδογενείς αντιοξειδωτικές άμυνες επιτυγχάνουν εξισορρόπηση της παραγωγής αντιδραστικών μορφών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS), σε ένα μικρό ποσοστό της τάξης του 1%, ενώ η πιο σημαντική πηγή εξωγενών αντιοξειδωτικών παρέχεται από τη διατροφή (Fusco *et al.*, 2007). Τα αντιοξειδωτικά που προσλαμβάνονται μέσω της τροφής δρουν μέσω διαφορετικών μηχανισμών και σε διαφορετικά διαμερίσματα, αλλά αποτελούν κυρίως δεσμευτές ελεύθερων ριζών. Πιο συγκεκριμένα, η δράση τους συνοψίζεται στην άμεση εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, τη μείωση των συγκεντρώσεων υπεροξειδίου και την επιδιόρθωση των οξειδωμένων μεμβρανών και τη δέσμευση του σιδήρου με σκοπό τη μείωση της παραγωγής των αντιδραστικών μορφών οξυγόνου. Το οξειδωτικό στρες αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό των νευροεκφυλιστικών νόσων, όπως η νόσος Alzheimer και η νόσος Parkinson, καθώς οι βλάβες στις βασικές βιοχημικές δομές των κινητικών νευρώνων που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες, συμβάλουν αιτιολογικά στην παθογένεση των νόσων αυτών (Moosmann and Behl, 2002).

Πολυφαινόλες

Οι πολυφαινόλες αποτελούν οργανικές ενώσεις με ένα ή περισσότερα υδροξύλια απ' ευθείας συνδεδεμένα σε έναν ή περισσότερους αρωματικούς δακτυλίους. Μάλιστα, αποτελούν αναμφισβήτητα τη μεγαλύτερη ομάδα χημικών ουσιών στο φυτικό βασίλειο και προϊόντα δευτερογενούς μεταβολισμού των φυτών. Υπάρχουν περισσότερες από 8000 διαφορετικές πολυφαινολικές δομές ευρέως γνωστές, ενώ εκατοντάδες μεταξύ αυτών έχουν απομονωθεί από βρώσιμα φυτά (Gorzynik-Debicka *et al.*, 2018). Ανάλογα με τη βασική χημική δομή τους διακρίνονται σε δύο ομάδες, τα φλαβονοειδή (φλαβόνες, φλαβονόλες, φλαβανόλες, φλαβανόνες, ισοφλαβόνες και ανθοκυανίνες), και τα μη φλαβονοειδή [φαινολικά οξέα, (υδροξυβενζοϊκά οξέα, υδροξυκινναμικά οξέα), φαινολικές αλκοόλες, στυλβένια, ταννίνες, λιγνάνες] (Ramassamy, 2006), (Gorzynik-Debicka *et al.*, 2018). Κύριες πηγές αποτελούν τα

φρούτα και ορισμένα ποτά όπως οι χυμοί φρούτων, το τσάι, ο καφές, το κακάο, το κόκκινο κρασί και η μύρα και σε μικρότερο βαθμό τα λαχανικά, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια, τα βότανα, τα σιτηρά, και το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο (Msuya and Mndolwa, 2005), (Gorzynik-Debicka *et al.*, 2018). Οι πολυφαινόλες χρησιμοποιούνται εδώ και αιώνες στην προληπτική ιατρική και οι ανθρώπινες επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν την αντίστροφη σχέση μεταξύ των επιπέδων πρόσληψης αντιοξειδωτικών και της γνωστικής λειτουργίας και ανάπτυξης των νευροεκφυλιστικών νόσων (Losada-Barreiro and Bravo-Díaz, 2017). Ο μηχανισμός δράσης των φυσικών πολυφαινολών έγκειται κατά κύριο λόγο στην αντιοξειδωτική τους δράση, εξουδετερώνοντας τις ελεύθερες ρίζες ή/και προάγοντας την ενδογενή αντιοξειδωτική ικανότητα (Choi *et al.*, 2012). Ταυτόχρονα, οι οργανικές αυτές ενώσεις παρουσιάζουν αντιφλεγμονώδεις, αντιαλλεργικές, αντιαθηρογόνες, αντιθρομβωτικές και αντιμεταλλαξιογόνες ιδιότητες και ως εκ τούτου στη βιβλιογραφία γίνεται αναφορά για την επιβράδυνση της εξέλιξης ή/και τη μείωση της νοσηρότητας καρδιαγγειακών, νευροεκφυλιστικών και καρκινικών ασθενειών (Gorzynik-Debicka *et al.*, 2018). Στον Πίνακα 3-1 παρουσιάζονται οι κυριότερες πολυφαινόλες και διατροφικές πηγές πρόσληψής τους.

Πίνακας 3-1 Ομάδες πολυφαινολών και διατροφικές πηγές τους

	Ομάδες πολυφαινολών	Διατροφικές πηγές	Αναφορές
Φλαβονοειδή	Φλαβονοειδή	Φρούτα: μαύρα βατόμουρα, μύρτιλα, μαύρες σταφίδες, μαύρα σταφύλια, φράουλες, κεράσια, δαμάσκηνα, cranberries, χυμός ρόδι Άλλα: κόκκινο κρασί	(Rice-Evans, Miller and Paganga, 1997; Hartman <i>et al.</i> , 2006; Nielsen <i>et al.</i> , 2003; Watzl, 2001)
Μη φλαβονοειδή	Φαινολικά οξέα	Φρούτα: μύρτιλα, cranberries, αχλάδια, κεράσια – χυμός κεράσι, λεμόνια, μήλα – χυμός μήλου, πορτοκάλια, grapefruit, ροδάκινα Λαχανικά: πατάτες, μαρούλι, σπανάκι Άλλα: κόκκοι καφέ, καφές, τσάι, ξύδι	(Gonthier <i>et al.</i> , 2006)

	Φαινολικές αλκοόλες	Άλλα: ελαιόλαδο, κόκκινο – λευκό κρασί	(Servili <i>et al.</i> , 2004; Papaseit <i>et al.</i> , 2015)
	Ταννίνες	Φρούτα: σταφύλια, χυμός μήλου, φράουλες, ρόδια, ροδάκινα, μαύρα βατόμουρα, δαμάσκηνα Όσπρια: μαυρομάτικα φασόλια, ρεβίθια, φακές Άλλα: κόκκινο - λευκό κρασί, κακάο, σοκολάτα, τσάι, ξύδι, καφές, φουντούκια, ελαιόλαδο	(Rice-Evans, Miller and Paganga, 1997; Chung <i>et al.</i> , 1998; Rangkadilok <i>et al.</i> , 2007)
	Στιλβένια	Φρούτα: σταφύλια Άλλα: φυστίκια, κόκκινο κρασί	(Ray <i>et al.</i> , 1999; Zhang <i>et al.</i> , 2006)
	Λιγνάνες	Φρούτα: αχλάδια, δαμάσκηνα Λαχανικά: σπαράγγια, καρότα, σκόρδο Όσπρια: φακές Άλλα: λιναρόσπορος	(Thompson <i>et al.</i> , 1991)

Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή αποτελούν μία οικογένεια φυσικών οργανικών χρωστικών ενώσεων, τα οποία ανήκουν σε μία κατηγορία τερπενοειδών και χαρακτηρίζονται από μία πολυενική συζευγμένη αλυσίδα αποτελούμενη από οκτώ C₅ ισοπρενοειδείς μονάδες (Kopsell and Kopsell, 2006). Χωρίζονται σε δύο κατηγορίες ανάλογα με την παρουσία ή όχι οξυγόνου στην αλυσίδα τους, σε καροτένια (απουσία οξυγόνου) και ξανθοφύλλες (παρουσία οξυγόνου) (Mi, 2000). Εντοπίζονται σε μικροοργανισμούς (μύκητες, βακτήρια), ζώα και φυτά (El-Agamey *et al.*, 2004; Zern and Fernandez, 2005; Li, 2016). Αποτελούν δευτερογενή προϊόντα μεταβολισμού μέσω ενζυμικών αντιδράσεων που καταλύονται και προκύπτουν διαφορετικά καροτενοειδή με μεγάλη βιολογική σημασία (Bolhassani, Khavari and Bathaie, 2014). Στη φύση έχουν εντοπιστεί περίπου 600 καροτενοειδή, τα οποία παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών (Paliwal *et al.*, 2016), εκ των οποίων 40 περίπου παρουσιάζονται σε ένα τυπικό ανθρώπινο σιτηρέσιο (Rao and Rao, 2007), και περίπου 20 στους ανθρώπινους ιστούς και το αίμα (Parker, 1989). Περίπου το 90% των καροτενοειδών που εμφανίζονται στη διατροφή και στο ανθρώπινο σώμα αντιπροσωπεύεται από τη β-καροτίνη, την α-καροτίνη, το λυκοπένιο, τη λουτεΐνη και την

κρυπτοξανθίνη (Gerster, 1997). Οι ενώσεις αυτές είναι υπεύθυνες για το κίτρινο, πορτοκαλί και κόκκινο χρώμα σε διάφορα φυτά και πουλιά, ερπετά και ψάρια και κάθε χρώμα είναι ενδεικτικό του τύπου του καροτενοειδούς (Rivera Vélez, 2016). Παράλληλα, στον άνθρωπο, ο πιο ευρέως μελετημένος διατροφικός ρόλος των ενώσεων αποτελεί η δράση τους ως προβιταμίνη Α, που παράγεται από ορισμένα καροτενοειδή, με κυριότερο το β-καροτένιο (Britton, 1995), η οποία παρουσιάζει πληθώρα θεραπευτικών ιδιοτήτων, όπως αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες, η πρόσληψη νευρο-φλεγμονής και καρδιαγγειακών παθήσεων και η πρόσληψη και θεραπεία των νευροεκφυλιστικών παθήσεων (Lakey-Beitia *et al.*, 2017). Ως γνωστόν, η έναρξη των ΝDs οφείλεται σε δομικές και μορφολογικές αλλαγές πρωτεϊνών (Hashimoto *et al.*, 2003). Παραδείγματα μεταβολών αποτελούν οι μεταβολές στη βιοχημική ομοιότητα του νευρικού συστήματος λόγω εναπόθεσης μετάλλων, το οξειδωτικό στρες, διαταραχές στη χοληνιστεράση, ο σχηματισμός πλακών β-αμυλοειδούς (Αβ) και οι ενδονευρωνικές εναποθέσεις της πρωτεΐνης tau (Prado-Prado and Garcia, 2012). Η αντιοξειδωτική δράση των καροτενοειδών που προκαλεί μείωση των ελευθέρων ριζών, φαίνεται να βασίζεται στη χημική τους δομή και συγκεκριμένα, στην πολυενική συζευγμένη αλυσίδα, (Papandreou *et al.*, 2006), η οποία σταθεροποιεί τις ελεύθερες ρίζες, αναστέλλοντας το σχηματισμό Αβ (Britton, 2018). Στον Πίνακα 3-2 παρουσιάζονται τα κυριότερα καροτενοειδή και διατροφικές πηγές πρόσληψής τους.

Πίνακας 3-2 Καροτενοειδή και διατροφικές πηγές τους

Καροτενοειδή	Διατροφικές πηγές	Αναφορές
--------------	-------------------	----------

Β-καροτένιο	<p>Φρούτα: αβοκάντο, μαύρα βατόμουρα, μύρτιλα, μάνγκο, πεπόνια, πορτοκάλια – χυμός πορτοκάλι, παπάγιες, ανανάδες, φράουλες, καρπούζια, βερίκοκα</p> <p>Λαχανικά: σπαράγγια, μπρόκολα, καρότα, αγγούρια (με φλούδα), πράσινες πιπεριές, σπανάκι, γλυκοπατάτες, τομάτες</p>	(Ameny and Wilson, 1997; Van Den Berg <i>et al.</i> , 2000; Marín <i>et al.</i> , 2004; Marinova and Ribarova, 2007; Elvira-Torales, García-Alonso and Periago-Castón, 2019)
Α-καροτένιο	<p>Φρούτα: μήλα (με τη φλούδα), βερίκοκα, αβοκάντο, μαύρα βατόμουρα, πεπόνια, πορτοκάλια – χυμός πορτοκάλι, παπάγιες, καρπούζια</p> <p>Λαχανικά: σπαράγγια, καρότα, πράσινες πιπεριές,</p>	(Van Den Berg <i>et al.</i> , 2000; Marín <i>et al.</i> , 2004; Marinova and Ribarova, 2007; Elvira-Torales, García-Alonso and Periago-Castón, 2019)
Λυκοπένιο	<p>Φρούτα: βερίκοκα, παπάγιες, καρπούζια</p> <p>Λαχανικά: τομάτες</p>	(Van Den Berg <i>et al.</i> , 2000; Elvira-Torales, García-Alonso and Periago-Castón, 2019)
Β-κρυπτοξανθίνη	<p>Φρούτα: βερίκοκα, αβοκάντο, μάνγκο, πορτοκάλια – χυμός πορτοκάλι, καρπούζια</p> <p>Λαχανικά: πράσινες πιπεριές</p>	(Marín <i>et al.</i> , 2004; Van Den Berg <i>et al.</i> , 2000; Elvira-Torales, García-Alonso and Periago-Castón, 2019)
Λουτεΐνη	<p>Φρούτα: μήλα (με τη φλούδα), βερίκοκα, μαύρα βατόμουρα, μύρτιλα, μάνγκο, πορτοκάλια – χυμός πορτοκάλι, παπάγια, φράουλες, καρπούζια</p> <p>Λαχανικά: σπαράγγια, μπρόκολα, καρότα, καλαμπόκια (μαγειρεμένα), αγγούρια (με φλούδα), μαρούλια, πράσινες πιπεριές, σπανάκι, τομάτες, μαιντανός</p> <p>Άλλα: κάρδαμο, αυγά</p>	(Van Den Berg <i>et al.</i> , 2000; Marín <i>et al.</i> , 2004; Marinova and Ribarova, 2007; Perry, Rasmussen and Johnson, 2009; Kimura and Rodriguez-Amaya, 2003; Maiani <i>et al.</i> , 2009; Elvira-Torales, García-Alonso and Periago-Castón, 2019)

Ασκορβικό οξύ (Βιταμίνη C)

Η βιταμίνη C ή ασκορβικό οξύ (Vit C – ascorbic acid – AA) ανήκει στην ομάδα των υδατοδιαλυτών βιταμινών και στους ζωντανούς οργανισμούς συναντάται σε δύο μορφές, την ανηγμένη (AA) και την οξειδωμένη μορφή (DHA). Μολονότι ορισμένα θηλαστικά είναι ικανά να συνθέσουν τη βιταμίνη C, ο άνθρωπος δεν ανήκει σε αυτά, λόγω της έλλειψης του ενζύμου της οξειδάσης της L-γουλονολακτόζης (L-gulonolactone oxidase), η οποία καταλύει τη μετατροπή της γλυκόζης σε ασκορβικό οξύ και ως εκ τούτου η κάλυψη της ημερήσιας συνιστώμενης πρόσληψης βασίζεται αποκλειστικά στη διατροφή (Eton & Lepore, 2008). Η

βιταμίνη C συμβάλει στην καλή λειτουργία του νευρικού συστήματος και συγκεκριμένα στην ωρίμανση και λειτουργία των νευρικών κυττάρων και τη νευροδιαβίβαση, μέσω της συμμετοχής της στην αντιοξειδωτική άμυνα (Kocot *et al.*, 2017). Πιο συγκεκριμένα, ο εγκέφαλος παρουσιάζει έντονη ευαλότητα στη δραστηριότητα των ελευθέρων ριζών που παράγονται σε μεγάλες ποσότητες κατά τη διάρκεια νευροεκφυλιστικών διαδικασιών, λόγω των υψηλών επιπέδων ακόρεστων λιπαρών οξέων και του υψηλού ρυθμού κυτταρικού μεταβολισμού (Grant, Barber and Griffiths, 2005). Ως εκ τούτου, υποστηρίζεται πως Vit C είναι υπεύθυνη για τη διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας του εγκεφάλου μέσω της αντιοξειδωτικής της ικανότητας, αδρανοποιώντας τις δραστικές μορφές οξυγόνου και αζώτου που παράγονται κατά το μεταβολισμό των κυττάρων (May and Qu, 2011). Ταυτόχρονα, το ασκορβικό οξύ δρα ως νευροπροστατευτικός παράγοντας ανακυκλώνοντας άλλες ουσίες με παρόμοια δράση, όπως η βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη), η οποία εντοπίζεται στις κυτταρικές μεμβράνες και εμποδίζει την οξείδωση των ακόρεστων λιπαρών οξέων (Danielle X. Morales, Sara E. Grineski, 2016). Εκτός από την αντιοξειδωτική της δράση, η Vit C συμβάλει ενεργά σε πολλές μη αντιοξειδωτικές λειτουργίες, όπως η μετάδοση σήματος στο ΚΝΣ μέσω νευροδιαβιβστών, κυρίως κατεχολαμινών όπως η ντοπαμίνη και νοραδρεναλίνη (Lee *et al.*, 2003; Harrison and May, 2009). Πιο συγκεκριμένα, το ασκορβικό καταλύει τη βιοσύνθεση των κατεχολαμινών στους νευρικούς ιστούς, δρώντας ως συμπαράγοντας της ντοπαμινο-β-υδροξυλάσης (dopamine-β-hydroxylase) στη μετατροπή της ντοπαμίνης σε νοραδρεναλίνη, παρέχοντας ηλεκτρόνια (Diliberto and Allen, 1981). Ακόμη, έχει αποδειχτεί ότι η Vit C εμποδίζει τη νευρωνική βλάβη που προκαλείται από περίσσεια εξωκυτταρικού γλουταμικού, το οποίο οδηγεί σε υπερπόλωση του υποδοχέα *N*-methyl-d-aspartate (NMDA) και επακόλουθη υπερβολική διέγερση των νευρών (Sandstrom and Rebec, 2007). Μια ακόμη μη αντιοξειδωτική λειτουργία του ασκορβικού, η οποία επιβεβαιώθηκε από τους Sotiriou *et al.* (Sotiriou *et al.*, 2002), αποτελεί η βιοσύνθεση κολλαγόνου, συστατικό απαραίτητο για το σχηματισμό της μεμβράνης των αιμοφόρων αγγείων (Hansen, Tveden-Nyborg and Lykkesfeldt, 2014; Kocot *et al.*, 2017). Στον Πίνακα 3-3 παρουσιάζονται διατροφικές πηγές πρόσληψης της Βιταμίνης C.

Πίνακας 3-3 Βιταμίνη C και διατροφικές πηγές

	Διατροφικές πηγές	Αναφορές
Βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ)	<p>Φρούτα: ακτινίδια, πορτοκάλι – χυμός πορτοκάλι, φράουλες, grapefruit – χυμός grapefruit, πεπόνια</p> <p>Λαχανικά: κόκκινες πιπεριές, πράσινες πιπεριές, μπρόκολα, λαχανάκια Βρυξελλών, τομάτες, λάχανα, κουνουπίδια, σπανάκι, πατάτες</p>	(USDA, 2022)

Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E (Vit E) ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες και αποτελείται από ένα σύμπλεγμα οκτώ ομόλογων ενώσεων, με κοινό χημικό χαρακτηριστικό την ύπαρξη μιας ομάδας χρωμανίου, τεσσάρων τοκοφερολών (α-, β-, γ- και δ- τοκοφερόλες) και τεσσάρων τοκοτριενολών (α-, β-, γ- και δ- τοκοτριενόλες), που συναντώνται στα τρόφιμα. Οι μορφές αυτές παρουσιάζουν παρόμοια αντιοξειδωτική δράση, ενώ μόνο η α-τοκοφερόλη ικανοποιεί τις ανθρώπινες απαιτήσεις σε Vit E (Institute of Medicine, 2000), (Traber, 2007). Πιο συγκεκριμένα, αποτελεί την κύρια ισομορφή της Vit E, καθώς συγκρατείται κατά προτίμηση από το σώμα, λόγω της δράσης της πρωτεΐνης μεταφοράς α-τοκοφερόλης (α-Tocopherol transfer protein – α-TTP) (Traber, 2007), μίας κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης του ήπατος που ευθύνεται για την ενδοκυτταρική μεταφορά της α-τοκοφερόλης στην πλασματική μεμβράνη και κωδικοποιείται από το γονίδιο TTPA (Ulatowski and Manor, 2015). Κύριες διαιτητικές πηγές της Vit E αποτελούν τα φυτικά έλαια, οι ξηροί καρποί, και οι σπόροι με υψηλότερες ποσότητες να περιέχονται στα έλαια σόγιας, ηλιάνθου, καλαμποκιού, καρυδιού, βαμβακόσπορου, φοινικέλαιου και σιταριού (>50mg Vit E/100gr ελαίου), όπου οι αναλογίες των α-, β-, γ- και δ- τοκοφερολών παρουσιάζουν ποικιλότητα (Traber, 2007). Η Vit E είναι ευρέως γνωστή για την αντιοξειδωτική της ικανότητα, με αποτέλεσμα να βρίσκει πρόσφορο έδαφος στην πρόσληψη και αντιμετώπιση των NDs. Ειδικότερα, η αντιοξειδωτική δράση της Vit E βασίζεται στη χημική δομή της και συγκεκριμένα στην παρουσία μιας ομάδας υδροξυλίου στη φαινολική ομάδα στο δακτύλιο χρωμανόλης, που μπορεί να προσφέρει ένα άτομο υδρογόνου, αδρανοποιώντας τις δραστικές μορφές οξυγόνου (ROS) (Wang and Quinn, 1999). Μέσω της

αντίδρασης προκύπτουν μία ρίζα της Vit E (Vit E – O) και ένα μη ριζικό προϊόν. Η ρίζα της Vit E είτε αντιδρά με ένα άλλο λιπίδιο ελεύθερης ρίζας, είτε αντιδρά με τη Vit C ή με άλλους δότες ηλεκτρονίων, όπως η γλουταθειόνη, επαναφέροντας τη Vit E στην αρχική της κατάσταση (McCay, 1985), (Niki, 2014). Ως εκ τούτου, εμποδίζεται η υπεροξειδωση των PUFAs στις μεμβράνες ή τις λιποπρωτεΐνες (Traber, 2007). Ο νευροπροστατευτικός ρόλος της α-τοκοφερόλης έγκειται στην έκφραση της α-TTP στο ΚΝΣ, με υψηλότερα ποσοστά να εμφανίζονται στα παρεγκεφαλιδικά αστρογλοιακά κύτταρα, όπου το επίπεδο έκφρασής της ρυθμίζεται από το οξειδωτικό στρες και τα επίπεδα Vit E (Ulatowski *et al.*, 2012). Σχετικά με τη σχέση της α-τοκοφερόλης και των NDs, έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση της α-TTP στους εγκεφάλους που προσβάλλονται από τις νόσους αυτές, όπως η νόσος Alzheimer (AD), οι οποίες συνδέονται άρρηκτα με το οξειδωτικό στρες (Copp *et al.*, 1999; Ulatowski and Manor, 2013). Βάσει των παραπάνω, γίνεται φανερή η ύπαρξη ενός δυναμικού μηχανισμού ανατροφοδότησης Vit E στο ΚΝΣ που διατηρεί την ομοιόσταση της εν λόγω βιταμίνης, καταπολεμώντας τη νευρωνική βλάβη (Ulatowski and Manor, 2013). Ωστόσο, εάν και τα παραπάνω δεδομένα είναι ενθαρρυντικά, παρά την ισχυρή αντιοξειδωτική δράση της Vit E, βάσει πρόσφατης μετα-ανάλυσης των W. Wang *et al.*, όσον αφορά την επίδραση της συμπληρωματικής της χορήγησης στον κίνδυνο εμφάνισης και την πρόοδο της AD, τα αποτελέσματα είναι ασαφή και απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση (Wang *et al.*, 2021). Στον Πίνακα 3-4 παρουσιάζονται διατροφικές πηγές πρόσληψης της Βιταμίνης E.

Πίνακας 3-4 Βιταμίνη E και διατροφικές πηγές

		Διατροφικές πηγές	Αναφορές
		Φυτικά έλαια	Έλαιο καρδάμου, έλαιο καρύδας, καλαμποκέλαιο, βαμβακέλαιο, έλαιο λιναρόσπορου, ελαιόλαδο, φοινικέλαιο, αραχιδέλαιο, κραμβέλαιο, ρυζέλαιο (έλαιο από πίτουρο ρυζιού), καρθαμέλαιο, σησαμέλαιο, σογιέλαιο, ηλιέλαιο, σιτέλαιο (έλαιο από φύτρο σιταριού)
Βιταμίνη E	Ξηροί καρποί και σπόροι	Κάσιους, καρύδια Βραζιλίας, αμύγδαλα, καρύδια, καρύδια Πεκάν, φιστίκια Αιγίνης, καρύδια macadamia, φουντούκια, φιστίκια, κουκουνάρια, ηλιόσποροι	(USDA, 2022); (Brown, 2016); Ryan <i>et al.</i> , 2006; Amaral <i>et al.</i> , 2005; Köksal <i>et al.</i> , 2006; Shin <i>et al.</i> , 2009)

Σελήνιο

Το σελήνιο (Se) ανήκει στην κατηγορία των ιχνοστοιχείων, βρίσκεται στο έδαφος και διαχέεται μέσω της τροφικής αλυσίδας στα φυτά, τα ζώα και τους ανθρώπους (Chen and Berry, 2003) και ως εκ τούτου ποσότητα του διαιτητικού Se στα τρόφιμα ποικίλλει ανάλογα με την περιεκτικότητα του εδάφους σε Se και τη γεωχημεία του (Fairweather-Tait, Collings and Hurst, 2010). Το Se είναι απαραίτητο για τον άνθρωπο, καθώς συμμετέχει σε πληθώρα σημαντικών διεργασιών, όπως η ανοσολογική απόκριση, η αντιοξειδωτική άμυνα και η οξειδοαναγωγική ομοιόσταση (Lee and Jeong, 2012), με τη μορφή σεληνοπρωτεϊνών, όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase – GPx) και η αναγωγή της θειορεδοξίνης (thioredoxin reductase – TrxR), δύο αντιοξειδωτικά ένζυμα υπεύθυνα για την αποθήκευση και τη μεταφορά του Se (McKelvey, Horgan and Murphy, 2015; Lee and Jeong, 2012). Υπεύθυνη για τις βιολογικές λειτουργίες του Se αποτελεί η ύπαρξη του αμινοξέως σεληνοκυστεΐνης στις σεληνοπρωτεΐνες (Kielczykowska *et al.*, 2018). Σε αυτό το σημείο, είναι σκόπιμο να αναφερθούν οι δράσεις των σεληνοπρωτεϊνών στο ανθρώπινο σώμα, όπως η αντιοξειδωτική άμυνα, η παραγωγή θυρεοειδικών ορμονών, η φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και η αποτοξίνωση από βαρέα μέταλλα (Cardoso *et al.*, 2015). Οι ενώσεις σεληνίου που απαντώνται στα τρόφιμα μπορεί να είναι οργανικές ή ανόργανες (Whanger, 2002). Στις

οργανικές μορφές κατατάσσονται η σεληνομεθειονίνη (SeMet), η κύρια μορφή του Se στη διατροφή και η σεληνοκυστεΐνη (Sec) το ενδιάμεσο προϊόν του μεταβολισμού του Se. Οι ανόργανες μορφές περιλαμβάνουν το σεληνικό οξύ (selenate), και το σεληνιώδες οξύ (selenite), που αποτελούν τις κυριότερες μορφές συμπληρωμάτων (Burk and Hill, 2015). Το Se απορροφάται κατά περίπου 80% στο κατώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου από μεταφορείς που σχετίζονται με το Se (Patrick, 2004). Υπό φυσιολογικές συνθήκες διατροφής, τα υψηλότερα επίπεδα Se εμφανίζονται στους νεφρούς και ακολουθούν το ήπαρ, ο σπλήνας, το πάγκρεας, η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες, τα οστά και οι σκελετικοί μύες (Chen and Berry, 2003). Σε κατάσταση ανεπάρκειας, η κατανομή του Se μεταξύ των οργάνων θα διαμορφωθεί ανάλογα με την ανάγκη για Se κάθε οργάνου. Αν και μεταξύ της περιφέρειας (ήπαρ, νεφροί, σπλήνας κοκ) η συγκέντρωση Se παρουσιάζει έντονη μεταβλητότητα, έχει παρατηρηθεί μία σχετική σταθερότητα των επιπέδων στον εγκέφαλο (Zachara *et al.*, 2001; Nakayama *et al.*, 2007). Η σταθερότητα αυτή, έναντι των υπόλοιπων οργάνων, αποδίδεται σε ένα μηχανισμό που εμπλέκονται οι σελινοπρωτεΐνες, οι οποίες αποτελούν την πιο σημαντική πηγή Se στους διαφόρους τύπους ιστών (Cardoso *et al.*, 2015). Πιο συγκεκριμένα, σε συνθήκες ανεπάρκειας Se, τα νευρικά κύτταρα αναλαμβάνουν τη σύνθεση σελινοπρωτεϊνών, καταναλώνοντας άλλες πρωτεΐνες που περιέχουν σελήνιο, με αποτέλεσμα ο εγκέφαλος, τα ενδοκρινικά και τα αναπαραγωγικά όργανα να τροφοδοτούνται με Se, υπογραμμίζοντας τη συμβολή του ιχνοστοιχείου στη διατήρηση της εγκεφαλικής λειτουργίας (Schomburg and Schweizer, 2009). Επιπρόσθετα, υποστηρίζεται ότι η συγκέντρωση Se μειώνεται με την ηλικία. Μάλιστα, σε μελέτη των Berr *et al.*, μεταξύ 239 υγιών ηλικιωμένων, η συγκέντρωση Se στο αίμα συσχετίστηκε αρνητικά με την ηλικία, ενώ παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από μελέτη των Ceballos-Picot *et al.*, που διεξήχθη μεταξύ 40 ασθενών με νόσο Alzheimer (AD) (Berry *et al.*, 1993), (Ceballos-Picot *et al.*, 1996). Ταυτόχρονα, στο πλάσμα ασθενών με νευροεκφυλιστικές νόσους έχουν παρατηρηθεί χαμηλά επίπεδα Se, γεγονός που μπορεί να επιδεινώσει την άνοια, να συμβάλει στον νευροεκφυλισμό και να οδηγεί σε γνωστική έκπτωση, μέσω της μειωμένης αντιοξειδωτικής ικανότητας που προάγει έμμεσα το οξειδωτικό στρες (Cai, Zhang and Li, 2019). Σύμφωνα με τα παραπάνω και λαμβάνοντας υπόψη ότι το οξειδωτικό στρες αποτελεί σημαντικό παράγοντα στις νευροεκφυλιστικές νόσους που σχετίζονται με την ηλικία, υπογραμμίζεται η σημασία του Se στην παθογένεση νευρολογικών ασθενειών ως

αντιοξειδωτικό (Cardoso *et al.*, 2015). Στον Πίνακα 3-5 παρουσιάζονται οι διατροφικές πηγές του σελήνιου.

Πίνακας 3-5 Σελήνιο και διατροφικές πηγές

		Διατροφικές πηγές	Αναφορές
Σελήνιο (Se)	Ξηροί καρποί	Καρύδια βραζιλίας (Brazil nuts)	(Rayman, Infante and Sargent, 2008; (USDA, 2022)
	Ψάρια και θαλασσινά	Τόνος, σολομός, στρείδια, γαρίδες, αστακός	(Brown, 2016); (USDA, 2022); Waegeneers <i>et al.</i> , 2013)
	Κρέας, πουλερικά και αυγά	Χοιρινό Μοσχάρι Κοτόπουλο Αυγά	(Brown, 2016); (USDA, 2022); Navarro-Alarcon and Cabrera-Vique, 2008; Thiry <i>et al.</i> , 2012; Pappa, Pappas and Surai, 2006)
	Άλλα	Μαγιά	(Pedrero and Madrid, 2009)

Οργανοσουλφικές ενώσεις

Οι οργανοσουλφικές ενώσεις (organosulfur compounds – OSCs) εντοπίζονται τόσο στο ανθρώπινο σώμα, όσο και στο φυσικό περιβάλλον. Αναγνωρίζονται δύο κύριες ομάδες λαχανικών με υψηλή περιεκτικότητα σε OSCs. Η πρώτη ομάδα αφορά σε λαχανικά που συγκαταλέγονται στο γένος *Allium* στην οικογένεια των αμαρυλλιδοειδών (*Amaryllidaceae*) και περιέχουν *S-alk(en)yl-L-cysteine sulfoxides*, όπως είναι το σκόρδο, το κρεμμύδι, το ασκαλώνιο ή εσαλότ, το πράσο και το σχοινόπρασο. Η δεύτερη ομάδα περιλαμβάνει λαχανικά που συγκαταλέγονται στο γένος *Brassica* όπως είναι το λάχανο, το κουνουπίδι, τα λαχανάκια Βρυξελλών, η λαχανίδα, αλλά και ρόκα που συγκαταλέγεται στο γένος *Eruca* της οικογένειας *Brassicaceae* και περιέχουν *S-methyl cysteine-l-sulfoxide*.

Οι οργανοσουλφικές ενώσεις φαίνεται να καταπολεμούν το οξειδωτικό στρες, που σημειώνεται σε διάφορες ασθένειες συμπεριλαμβανομένων των νευροεκφυλιστικών νοσών, μέσω της αντιοξειδωτικής και αντιφλεγμονώδους δράσης τους, αλλά και μέσω της δράσης τους έναντι στην κυτταρική απόπτωση (Ali *et al.*, 2015). Αποτελέσματα αρκετών μελετών υποδεικνύουν

την αντιοξειδωτική δράση του εκχυλίσματος σκόρδου και των κύριων συστατικών του. Έρευνα των Brunetti et al. καταλήγει ότι η συμπληρωματική χορήγηση σκόρδου φαίνεται να καθίσταται αποτελεσματική έναντι της οξειδωτικής βλάβης στον εγκέφαλο (Brunetti *et al.*, 2009). Επιπλέον, δεδομένα άλλα ερευνών υποδεικνύουν ότι το εκχύλισμα σκόρδου αναστέλλει την απόπτωση των κυττάρων PC12 και συμβάλλει στη βελτίωση της λειτουργίας του εγκεφάλου (Zapico, 2019).

3.2.2. Βιταμίνες του συμπλέγματος B

Οι βιταμίνες του συμπλέγματος B (B complex) αφορούν σε μία ομάδα υδατοδιαλυτών βιταμινών που δρουν μεμονωμένα ή και σε συνδυασμό και συμμετέχουν σε ένα υψηλό σύνολο λειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού. Τις βιταμίνες αυτές αποτελούν οι B₁ (θειαμίνη), B₂ (ριβοφλαβίνη), B₃ (νιασίνη), B₅ (παντοθενικό οξύ), B₆ (πυριδοξίνη), B₇ (βιοτίνη), B₉ (φολικό οξύ) και B₁₂ (κοβαλαμίνη). Πληθώρα μελετών καταλήγει στη σημασία των βιταμινών του συμπλέγματος B τόσο στη συνολική υγεία, όσο και στις επιμέρους βιοχημικές διεργασίες του ανθρώπινου οργανισμού. Τις διεργασίες/ λειτουργίες αυτές αποτελούν, κυρίως, ο ενεργειακός μεταβολισμός, η σύνθεση του DNA και η επιδιόρθωση αυτού, η σύνθεση του RNA, των πρωτεϊνών και των φωσφολιπιδίων, η μεθυλίωση του DNA, οι λειτουργίες ανοσοποιητικού, αλλά και η δραστηριότητα των στεροειδών ορμονών (Mikkelsen *et al.*, 2017). Οι βιταμίνες του συμπλέγματος B δρουν ως συνένζυμα σε πληθώρα ενζυμικών αντιδράσεων και εμπλέκονται στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών, των υδατανθράκων, των λιπιδίων, των μετάλλων, των φαρμάκων, καθώς και άλλων βιταμινών. Επιπλέον, συμβάλλουν στη διατήρηση ενός υγιούς νευρικού συστήματος, αλλά και της γνωστικής λειτουργίας αποτρέποντας την έκπτωση αυτής, ενώ αποτελούν απαραίτητα συστατικά των νευροδιαβιβαστών (Mikkelsen and Apostolopoulos, 2018). Στον Πίνακα 3-6 παρουσιάζονται οι διατροφικές πηγές των βιταμινών του συμπλέγματος B που αναλύονται στην υποενότητα αυτή (Brown, 2016).

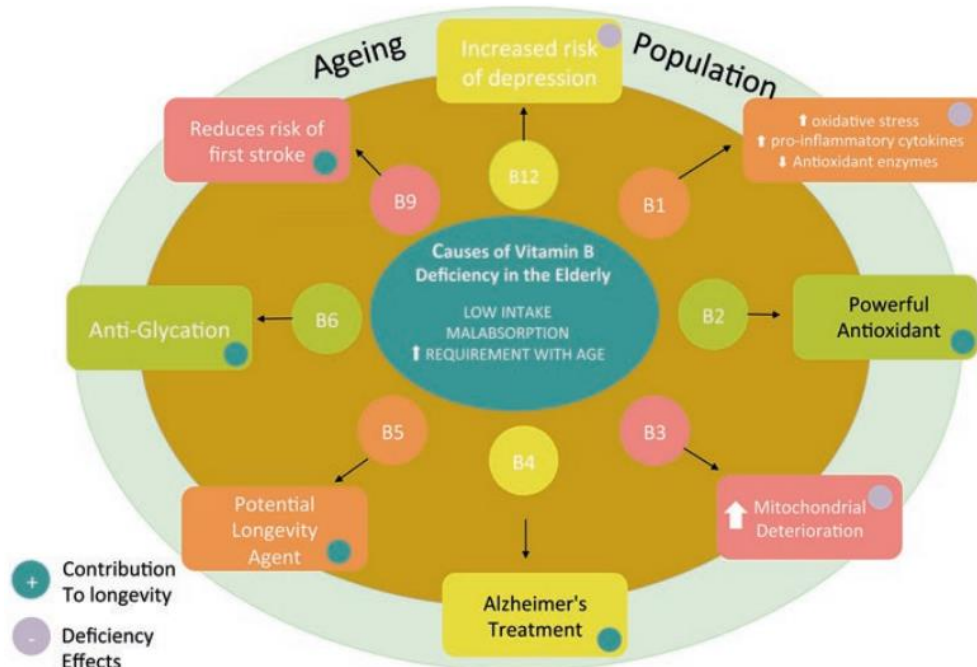
Πίνακας 3-6 Διατροφικές πηγές βιταμινών του συμπλέγματος Β

Βιταμίνες	Πηγές
B₁/Θειαμίνη	<p>Κρέατα: ζαμπόν, χοιρινό, μοσχάρι, ήπαρ</p> <p>Ξηροί καρποί και σπόροι: φιστίκια Αιγίνης, καρύδια μακαντέμια, φιστίκια ξηρά και καβουρδισμένα</p> <p>Δημητριακά: δημητριακά πρωϊνού, τортίγια από αλεύρι, μακαρόνια, ρύζι, ψωμί</p> <p>Λαχανικά: αρακάς, φασόλια γίγαντες, καλαμπόκι</p> <p>Φρούτα: χυμός πορτοκάλι, πορτοκάλι, αβοκάντο</p>
B₂/Ριβοφλαβίνη	<p>Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα</p> <p>Κρέατα: ήπαρ, χοιρινή μπριζόλα, μοσχάρι, τόνος</p> <p>Λαχανικά: πράσινες λαχανίδες, σπανάκι μαγειρεμένο, μπρόκολο</p> <p>Αυγό</p> <p>Δημητριακά: δημητριακά πρωϊνού, μακαρόνια, ψωμί</p>
B₆/Πυριδοξίνη	<p>Κρέατα: ήπαρ, άλλα ψάρια, κοτόπουλο, ζαμπόν, μπιφτέκι, μοσχάρι χοιρινό, βοδινό</p> <p>Δημητριακά: δημητριακά πρωϊνού</p> <p>Φρούτα: μπανάνα, αβοκάντο, καρπούζι</p> <p>Λαχανικά: λαχανάκια Βρυξελλών, πατάτα, γλυκοπατάτα, καρότα, γλυκιές πιπεριές</p>
B₉/Φυλλικό οξύ	<p>Λαχανικά: σπανάκι μαγειρεμένο, φασόλια ξηρά, σπαράγγια, φασόλια γίγαντες, πράσινη λαχανίδα μαγειρεμένη, μαρούλι, αρακάς</p> <p>Δημητριακά: ρύζι, ζυμαρικά τύπου poodles, φύτρες ζυμαριού</p>
B₁₂/Κοβαλαμίνη	<p>Ψάρια και οστρακοειδή: στρείδια, χτένια, σολομός, μύδια, καβούρια, τόνος</p> <p>Κρέατα: ήπαρ, βοδινό, μοσχάρι</p> <p>Αυγά</p> <p>Γάλα και γαλακτοκομικά προϊόντα: γιαούρτι, τυρί cottage, ανακατεργασμένο τυρί, τυρί cheddar</p> <p>Δημητριακά: δημητριακά πρωϊνού</p>

(Πηγή: Brown, 2016)

Υπάρχει σαφής σχέση μεταξύ της ανεπάρκειας των βιταμινών του συμπλέγματος Β και της ανάπτυξης διαφόρων ασθενειών ανάμεσα στις οποίες η πελάγρα ή αλλιώς πελλάργα που αποδίδεται σε έλλειψη της βιταμίνης Β₃, η νόσος beri beri λόγω έλλειψης της βιταμίνης Β₁, το Wernicke Korsakoff ομοίως λόγω έλλειψης της βιταμίνης Β₁ και η κακοήθης αναιμία που αποδίδεται σε έλλειψης της βιταμίνης Β₁₂. Εκτός των παραπάνω, η ανεπάρκεια των βιταμινών

του συμπλέγματος Β φαίνεται να σχετίζεται και με την ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών διαταραχών, όπως AD και λοιπές μορφές άνοιας και PD, αλλά και με τη συμπτωματολογία που τις συνοδεύει με κυριότερη την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας (Mitchell, Conus and Karut, 2014; Jerner *et al.*, 2015; Marijan and Vasso, 2016; Pan *et al.*, 2016). Ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα τα χαμηλά ποσοστά βιταμινών του συμπλέγματος Β έχουν συσχετισθεί με καρδιαγγειακές διαταραχές, έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας, οστεοπόρωση, διαταραχές μεθυσίας, ενώ αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης νευροεκφυλιστικών διαταραχών. Αντ' αυτού η επαρκής πρόσληψη βιταμινών του συμπλέγματος Β ηλικιωμένων ατόμων και συγκεκριμένα των Β₆, Β₉ και Β₁₂, μπορεί να συμβάλλει στην πρόσληψη έναντι εκφυλιστικών νοσών Σχήμα 3-1 (Mikkelsen and Apostolopoulos, 2018).



Σχήμα 3-1 Βιταμίνες του συμπλέγματος Β και συμβολή τους στη γήρανση

Αίτια ανεπάρκειας βιταμινών του συμπλέγματος Β στην τρίτη ηλικία

Οι αιτίες ανεπάρκειας των βιταμινών του συμπλέγματος Β στην τρίτη ηλικία είναι πολλές και διαφορετικές για κάθε βιταμίνη. Πιο συγκεκριμένα, ανεπάρκειες σε Β₂ και Β₉ προκαλούνται συνήθως εξαιτίας χαμηλής πρόσληψη αυτών, ανεπάρκεια σε Β₁₂ αποδίδεται κυρίως σε δυσαπορρόφηση αυτής και ανεπάρκεια σε Β₆ σημειώνεται καθώς οι ανάγκες στην αντίστοιχη βιταμίνη αυξάνονται με την αύξηση της ηλικίας (Porter *et al.*, 2016). Επιπλέον, παράγοντες που

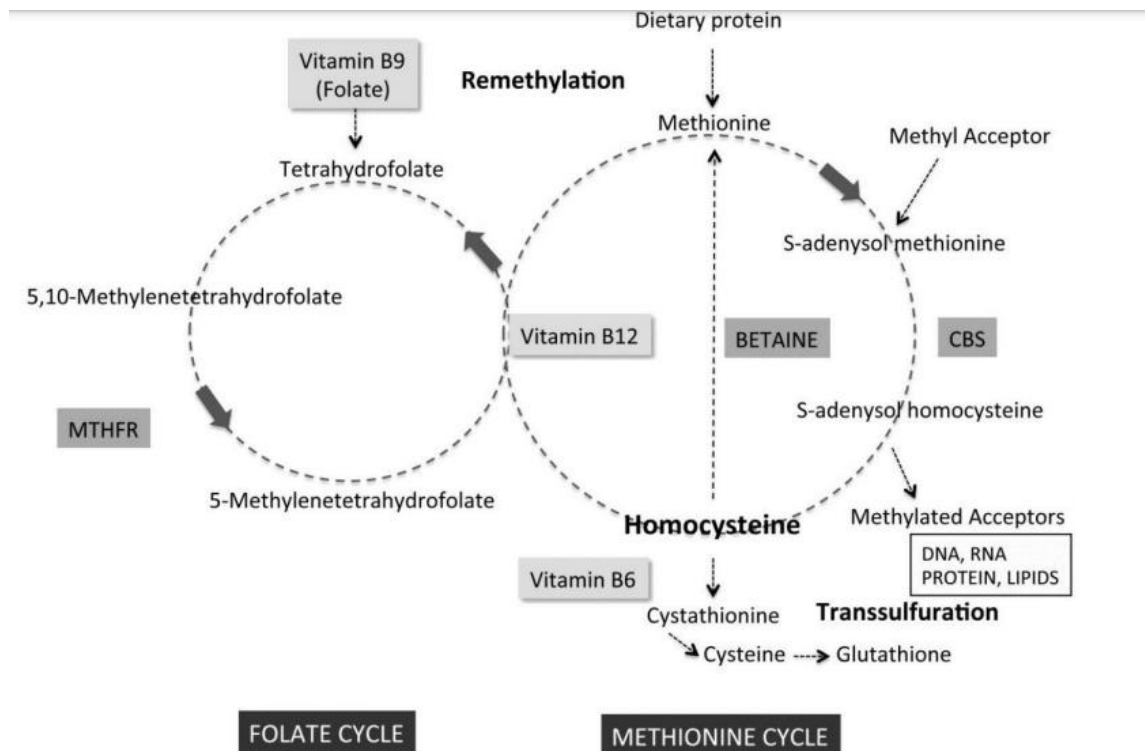
συμβάλλουν στην ανεπάρκεια των βιταμινών του συμπλέγματος Β περιλαμβάνουν αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων και θρεπτικών συστατικών, διάφορες γενετικές διαταραχές και λοιπές διαταραχές. Η φυσική διαδικασία της γήρανσης πιθανόν να επηρεάζει τον τρόπο με τον οποίο οι βιταμίνες του συμπλέγματος Β απορροφώνται, μεταφέρονται και μεταβολίζονται μέσα στο ανθρώπινο σώμα (Mikkelsen *et al.*, 2017).

Ομοκυστεΐνη ορού, βιταμίνες του συμπλέγματος Β και νευροεκφυλιστικές νόσοι στην τρίτη ηλικία

Πλήθος ερευνών επισημαίνουν ότι τα αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης ορού αποτελούν πιθανό παράγοντα κινδύνου γνωστικής εξασθένησης και ανάπτυξης AD (Sachdev, 2005). Η ομοκυστεΐνη (homocysteine) αφορά σε μη πρωτεϊνικό αμινοξύ και αποτελεί προϊόν του κύκλου μεθυλίωσης, ενώ υψηλά επίπεδα αυτής φαίνεται να συνδέονται με το οξειδωτικό στρες, την ατροφία του εγκεφάλου, τις βλάβες του DNA, τη διεγερτική τοξικότητα και το θάνατο των νευρικών κυττάρων, καθώς και με το νευροεκφυλισμό (Sachdev, 2005; de Jager, 2014). Η οδός μεθυλίωσης περιλαμβάνει, μεταξύ των άλλων, την εξισορρόπηση μεταξύ των νευροδιαβιβαστών, τις διαδικασίες αποτοξίνωσης στο σώμα και τον έλεγχο της φλεγμονής. Οι αντιδράσεις μεθυλίωσης συμμετέχουν σχεδόν σε κάθε χημική αντίδραση που πραγματοποιείται εντός του ανθρώπινου σώματος Εικόνα 3-1. Αναποτελεσματικότητα των αντιδράσεων μεθυλίωσης μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη διαφόρων νοσών, συμπεριλαμβανομένων των νευροεκφυλιστικών νοσών.

Το ένζυμο συνθετάση της μεθειονίνης καταλύει τη μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη. Αναποτελεσματικότητα της αντίδρασης αυτής οδηγεί σε αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα, ενώ η τοξική επίδραση της ομοκυστεΐνης στα νευρικά κύτταρα είναι καλά τεκμηριωμένη (Bottiglieri, 2005; Jakubowski *et al.*, 2006; Obeid and Herrmann, 2006). Αρκετές νευροεκφυλιστικές νόσοι χαρακτηρίζονται από αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης συμπεριλαμβανομένων της PD, AD και λοιπών μορφών άνοιας όπως η DLB (Obeid and Herrmann, 2006). Προκειμένου τα επίπεδα ομοκυστεΐνης στο ΚΝΣ να παραμείνουν χαμηλά απαιτείται επαρκής πρόσληψη βιταμίνης Β₉, καθώς καθίσταται απαραίτητη στη μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης και στο σχηματισμό της S-αδενοσυλ-L-μεθειονίνης (S-adenosyl-methionine – SAM-e), που απαιτείται για τη μεθυλίωση του DNA, των λιπών και των πρωτεϊνών Εικόνα 3-1. Πλήθος μελετών τονίζει ότι ιδιαίτερα σε ασθενείς με AD και λοιπούς τύπους άνοιας

παρατηρούνται σημαντικά υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης και ταυτόχρονα χαμηλά επίπεδα βιταμινών B₉ και B₁₂ (Clarke *et al.*, 2015). Η επιστημονική κοινότητα δεν έχει καταλήξει στον αν τα ανεπαρκή επίπεδα των βιταμινών του συμπλέγματος B οδηγούν σε δυσλειτουργία του εγκεφάλου ατόμων τρίτης ηλικίας ή αν τυχόν δυσλειτουργίες του εγκεφάλου λόγω γήρανσης οδηγούν στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών νοσών (Marijan and Vasso, 2016).



Εικόνα 3-1 Αλληλεπίδραση μεταξύ κύκλου μεθειονίνης και φυλλικού οξέος και συμμετοχή των B₆, B₉, και B₁₂ σε αυτούς

Συντομογραφίες: MTHFR: μεθυλενο-τετραϋδροφολική αναγωγάση (methylentetrahydrofolate reductase), CBS: β-συνθετάση της κυσταθειονίνης (cystathionine-β-synthase)

(Πηγή: Marijan and Vasso, 2016)

Βιταμίνη B₁

Η βιταμίνη B₁ ή αλλιώς θειαμίνη, πρόκειται για βιταμίνη του συμπλέγματος B υπεύθυνη για τη δημιουργία νευρικών ερεθισμάτων/ νευρικών ώσεων και τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών, νουκλεϊκών οξέων, λιπαρών οξέων, στεροειδών και σύνθετων υδατανθράκων. Αποτελεί απαραίτητη βιταμίνη για την αποτελεσματική λειτουργία του νευρικού συστήματος, ενώ χαμηλά επίπεδα πιθανόν να οδηγήσουν, μεταξύ των άλλων, σε ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών

νοσών (Marijan and Vasso, 2016). Αναλυτικότερα η ανεπάρκεια θειαμίνης (thiamine deficiency – TD), φαίνεται να προκαλεί νευροφλεγμονή, οξειδωτικό στρες, νευροεκφυλισμό, καθώς και να επηρεάζει την ενδογενή διαδικασία της αυτοφαγίας (ιδιότητα των κυττάρων του οργανισμού να ανακυκλώνουν τα συστατικά τους). Τα παραπάνω διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών νοσών συμπεριλαμβανομένων της AD, PD, DLB, αλλά και HD (Meldrum, 2000; Pavlin *et al.*, 2015).

Αναφορικά με τη νευροφλεγμονή, η TD προκαλεί αύξηση των προφλεγμονωδών κυτταροκινών, των χημειοκινών (κατηγορία κυτταροκινών), αλλά και των μεταγραφικών παραγόντων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη της νευροφλεγμονής. Η νευροφλεγμονή με τη σειρά της προκαλεί διάφορες μεταβολές που τελικά αυξάνουν την παραγωγή των ελεύθερων ριζών και ως εκ τούτου το οξειδωτικό στρες. Αντ' αυτού, έπειτα από έρευνα που διεξήχθη σε ποντίκια (*Mus musculus*) η TD παρατηρείται να προκαλεί σημαντική μείωση των αντιοξειδωτικών ενζύμων συμπεριλαμβανομένων της υπεροξειδικής δισμουτάσης ή αλλιώς δισμουτάση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (superoxide dismutase – SOD), της καταλάσης (catalase) και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης (glutathione peroxidase – GPx) (Sharma, Bist and Bubber, 2013). Επιπλέον, η αυτοφαγία αποτελεί διαδικασία απαραίτητη για την υγεία και τη λειτουργικότητα του κυττάρου, αφού περιλαμβάνει την αποικοδόμηση, τη μεταφορά και τελικά την ανακύκλωση των κατεστραμμένων και δυσλειτουργικών οργανιδίων. Στις νευροεκφυλιστικές νόσους η αυτοφαγία φαίνεται να πραγματοποιείται με χαμηλότερο ρυθμό, μία κατάσταση που σημειώνεται να αναστρέφεται έπειτα από επαρκή πρόσληψη θειαμίνης (Liu, Ke and Luo, 2016).

Βιταμίνη B₂

Η βιταμίνη B₂ ή αλλιώς ριβοφλαβίνη πρόκειται για βιταμίνη με αντιοξειδωτική δράση, ενώ διαδραματίζει ζωτικής σημασίας ρόλο στον ενδιάμεσο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των αμινοξέων και των λιπιδίων. Τις δύο δραστικές μορφές της ριβοφλαβίνης αποτελούν το μονονουκλεοτίδιο φλαβίνης (flavin mononucleotide – FMN) και το δινουκλεοτίδιο φλαβίνης αδενίνης (flavin adenine dinucleotide – FAD), που λειτουργούν ως συμπράγοντες σε διάφορες μεταβολικές οδούς. Το FAD αποτελεί συνένζυμο της μεθυλενο-τετραϋδροφολικής αναγωγάσης (methylene tetrahydrofolate reductase – MTHFR), που η τελευταία αποτελεί τον καταλύτη σχηματισμού του 5-μεθυλο-τετραϋδροφολικού οξέος που συμβάλλει στη μεθυλίωση της

ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, δρώντας ως δότης μεθυλίου. Η ριβοφλαβίνη και η θειαμίνη δρουν συναινετικά συμβάλλοντας τελικά στη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης στο πλάσμα αίματος. Πιο συγκεκριμένα έρευνα που διεξήχθη από τους Moat et al. και περιλάμβανε 126 υγιή άτομα στα οποία χορηγήθηκαν συμπληρώματα φυλλικού οξέος, καταλήγει ότι τόσο η ριβοφλαβίνη όσο και η θειαμίνη δρουν συναινετικά ώστε να επιτύχουν μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης, πιθανόν αυξάνοντας την καταλυτική δραστηριότητα του MTHFR (Moat *et al.*, 2003). Επιπλέον, μελέτη συστηματικής ανασκόπησης (systematic review) σχετικά με την πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών ηλικιωμένων ατόμων καταλήγει ότι ανεπαρκής πρόσληψη θειαμίνης και ριβοφλαβίνης σχετίζεται με έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας (Borg *et al.*, 2015). Ωστόσο, αξίζει να σημειωθεί ότι δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της ριβοφλαβίνης στα επίπεδα ομοκυστεΐνης υπό φυσιολογικά ή και αυξημένα επίπεδα κοβαλαμίνης, γεγονός που υποδεικνύει τη σημασία της ύπαρξης ισορροπίας και επαρκών επιπέδων όλων των βιταμινών του συμπλέγματος Β (Ceruelo and Garcı, 2014).

Βιταμίνη Β₆

Η βιταμίνη Β₆ ή αλλιώς πυριδοξίνη συναντάται ως πυριδοξίνη, πυριδοξάλη και πυριδοξαμίνη (τρεις διακριτές χημικές ενώσεις) και επιτελεί βασικές λειτουργίες του νευρολογικού, ενδοκρινικού και ανοσοποιητικού συστήματος. Η 5-φωσφορική πυριδοξάλη (pyridoxal-5 phosphate – P5P) αποτελεί την ενεργό μορφή της πυριδοξίνης που δρώντας ως συμπαράγοντας αυτής συμβάλλει στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών σεροτονίνη (serotonin or 5-hydroxytryptamine – 5-HT), ντοπαμίνη (dopamine), επινεφρίνη ή αλλιώς αδρεναλίνη (epinephrine/ adrenaline) και γ-αμινοβουτυρικό οξύ (g-aminobutyric acid – GABA). Αναφορικά με τη σπουδαιότητα της πυριδοξίνης στο νευρολογικό σύστημα, αποτελεί απαραίτητη πρωτεΐνη της ρύθμισης της νοητικής λειτουργίας, ενώ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης. Ανεπαρκής πρόσληψη πυριδοξίνης σε αυξημένα επίπεδα ομοκυστεΐνης συσχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις, ημικρανίες, έκπτωση της γνωστικής λειτουργία, AD και γενικότερους τύπους άνοιας (Marijan and Vasso, 2016). Αντ' αυτού, η επαρκής πρόσληψη Β₆ συμβάλλει στη μείωση των επιπέδων ομοκυστεΐνης και ως εκ τούτου, μεταξύ των άλλων, βελτιώνει τη γνωστική λειτουργία και ενισχύει τη μακροπρόθεσμη μνήμη (Malouf and Grimley Evans, 2003). Το 2013 οι Douaud et al. διεξήγαγαν έρευνα όπου παρατηρήθηκε ότι υψηλά επίπεδα των βιταμινών Β₆, Β₉ και Β₁₂ σε ηλικιωμένα άτομα με

αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης άνοιας και υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης συνέβαλλαν στη βελτίωση, έως και 7 φορές, της εγκεφαλικής ατροφίας (απώλεια των κυττάρων του εγκεφάλου και ως εκ τούτου της νευρολογικής λειτουργίας αυτού) στη φαιά ουσία του εγκεφάλου (Douaud *et al.*, 2013).

Βιταμίνη Β9

Η βιταμίνη Β9 ή αλλιώς φυλλικό οξύ διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σύνθεση, επιδιόρθωση και μεθυλίωση του DNA, ενώ συμβάλλει σε μία σειρά βιολογικών αντιδράσεων στο σώμα. Αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της κυτταρικής διαίρεσης και της επακόλουθης λειτουργικότητας των κυττάρων. Το φυλλικό οξύ με τη μορφή τετραϋδροφυλλικού 5-μεθυλεστέρα συμβάλλει στη διάσπαση, αλλά και τη σύνθεση της ντοπαμίνης και της νορεπινεφρίνης ή αλλιώς νοραδρεναλίνης (norepinephrine/ noradrenaline), καθώς και στη σύνθεση της σεροτονίνης. Ανεπάρκεια φυλλικού οξέος πιθανόν να οδηγήσει σε ελαττώματα του νευρικού σωλήνα (neglected tropical diseases – NTDs) στο αναπτυσσόμενο έμβρυο, ενώ επαρκή επίπεδα Β9 συμβάλλουν στην πρόσληψη έναντι εγκεφαλικών επεισοδίων (Jerner *et al.*, 2015), (Yang *et al.*, 2006). Επιπλέον, το φυλλικό οξύ σε συνεργασία με την Β6 και Β12 συμβάλλει στη μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης σε μεθειονίνη, μία διαδικασία απαραίτητη για τη διατήρηση χαμηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης. Ως εκ τούτου, πιστεύεται ότι η πρόσληψη έναντι των εγκεφαλικών επεισοδίων έγκειται στα χαμηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης (Saprosnik *et al.*, 2009). Η μη αποτελεσματική μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης και ως εκ τούτου τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης ορού αποτελούν αιτία ανάπτυξης, μεταξύ των άλλων, νευροεκφυλιστικών νοσών όπως PD, AD και άνοια (Bottiglieri *et al.*, 2000). Τα επαρκή επίπεδα φυλλικού οξέος θα συμβάλλουν στην αποτελεσματική μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης και συνεπώς στην πρόσληψη έναντι των παραπάνω νευροεκφυλιστικών νοσών (Clarke *et al.*, 2015). Ωστόσο, αποτελεσματική μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης δεν επιτυγχάνεται μόνο από επαρκή επίπεδα φυλλικού οξέος, αλλά και με επαρκή πρόσληψη θειαμίνης, πυριδοξίνης και κοβαλαμίνης. Οι Remington *et al.* σε έρευνα που διεξήγαγαν το 2016 σε 24 ασθενείς με AD κατέληξαν ότι επαρκή επίπεδα φυλλικού οξέος και κοβαλαμίνης συνέβαλαν σε βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας στους ασθενείς αυτούς (Remington *et al.*, 2016). Ομοίως έρευνα των Agnew-blais *et al.* που περιλάμβανε 7.030 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες χωρίς έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας ή άνοια και μέση ημερήσια πρόσληψη φυλλικού οξέος χαμηλότερη από εκείνη που

ορίζουν οι συστάσεις για την ηλικία και το φύλο, οι οποίες παρακολουθούνταν για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 5 ετών, καταλήγει ότι διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο ήπιας έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας και ανάπτυξη άνοιας (Agnew-blais *et al.*, 2016). Αντ' αυτού, σε διετή μελέτη των Zwaluw *et al.* κατά την οποία χορηγήθηκαν συμπληρώματα φυλλικού οξέος και κοβαλαμίνης σε 2.919 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών με υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στις επιμέρους γνωστικές λειτουργίες, παραμόνο σημειώθηκε μικρή βελτίωση της γενικότερης γνωστικής λειτουργίας (Zwaluw *et al.*, 2014).

Βιταμίνη B₁₂

Η βιταμίνη B₁₂ ή αλλιώς κοβαλαμίνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη φυσιολογική λειτουργία τόσο του εγκεφάλου όσο και του νευρικού συστήματος, αλλά και στη συντήρηση των νευρικών κυττάρων. Συμμετέχει στο μεταβολισμό των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων, ενώ δρα ως συμπαράγοντας στο σχηματισμό της μυελίνης (Marijan and Vasso, 2016). Επιπλέον, χαμηλά επίπεδα κοβαλαμίνης σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης και ανάπτυξης AD και άνοιας, ενώ φαίνεται να πενταπλασιάζουν το ποσοστό ατροφίας του εγκεφάλου. Ωστόσο, η επαρκής πρόσληψη κοβαλαμίνης και ως εκ τούτου υψηλά επίπεδα αυτής φαίνεται να προστατεύουν έναντι της ατροφίας του εγκεφάλου, που σχετίζεται με την AD και την έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας. Όπως διεξοδικά περιγράφηκε παραπάνω, πρωτίστως τα επίπεδα κοβαλαμίνης και στη συνέχεια θειαμίνης, πυριδοξίνης και φυλλικού οξέος σχετίζονται άμεσα με τα επίπεδα ομοκυστεΐνης, καθώς διαδραματίζουν ύψιστης σημασίας ρόλο στη μεθυλίωση της ομοκυστεΐνης. Ανεπάρκεια κοβαλαμίνης αποτελεί μία από τις πιο κοινές αιτίες μη αποτελεσματικής μεθυλίωσης της ομοκυστεΐνης και ως εκ τούτου αύξησης των επιπέδων της τελευταίας. Επί του παρόντος, αυξάνεται ο κίνδυνος ανάπτυξης νευροεκφυλιστικών νοσών, ιδιαίτερα άνοιας και AD, αφού η ομοκυστεΐνη καθίσταται νευροτοξική. Αξίζει να σημειωθεί ότι την πιο κοινή αιτία ανεπάρκειας B₁₂ σε ηλικιωμένα άτομα αποτελεί η αδυναμία απορρόφησης αυτής από το δωδεκαδάκτυλο (Vogiatzoglou, Smith and Bradley, 2008). Μέσω βιβλιογραφικής αναζήτησης της συσχέτισης μεταξύ κοβαλαμίνης, υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης και έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας συγκεντρώθηκαν 7 συστηματικές ανασκοπήσεις και 11 μελέτες παρατηρήσεως (observational studies), που αφενός υποδεικνύουν τη θετική συσχέτιση μεταξύ των υψηλών επιπέδων ομοκυστεΐνης και της γνωστικής εξασθένησης, αφετέρου καταλήγουν ότι συμπληρώματα,

πρωτίστως, κοβαλαμίνης και, δευτερευόντως, φυλλικού οξέος μειώνουν το ρυθμό ατροφίας του εγκεφάλου, που προηγείται της άνοιας και της AD (Ontario, 2013).

Βιταμίνη D

Η βιταμίνη D ή αλλιώς καλσιφερόλη αποτελεί μία λιποδιαλυτή βιταμίνη και παράλληλα συγκαταλέγεται στις στεροειδείς ορμόνες. Συναντάται στις εξής δύο μορφές, τη βιταμίνη D₂ ή αλλιώς εργοκαλσιφερόλη (ergocalciferol) και τη βιταμίνη D₃ ή αλλιώς χοληκαλσιφερόλη (cholecalciferol) (Yaribeygi *et al.*, 2020). Η βιταμίνη D συμμετέχει σε διάφορες κυτταρικές και μοριακές διεργασίες μέσω πρόσδεσής της με τον υποδοχέα βιταμίνης D (vitamin D receptor – VDR) (Jones, Strugnell and DeLuca, 1998), (Yaribeygi *et al.*, 2020). Αφού προσδεθεί στον VDR ρυθμίζει την έκφραση πολλών γονιδίων συμπεριλαμβανομένων εκείνων που εμπλέκονται, μεταξύ των άλλων, στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιδιόρθωση του DNA, την κυτταρική απόπτωση και την αγγειογένεση (Graziano *et al.*, 2016), (Yaribeygi *et al.*, 2020). Αν και πρωταρχικό ρόλο της βιταμίνης D αποτελεί η ρύθμιση των επιπέδων ασβεστίου, ο VDR εντοπίζεται σε διάφορους ιστούς και όργανα του οργανισμού του ανθρώπου, συμπεριλαμβανομένων των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, του εγκεφάλου, της καρδιάς, του ήπατος, των νησίδων του παγκρέατος, του γαστρεντερικού σωλήνα και τέλος του μαστού. Η επιστημονική κοινότητα αναγνωρίζει τη σπουδαιότητα της βιταμίνης D στην ανάπτυξη και ωρίμανση του εγκεφάλου, αλλά και τη λειτουργικότητα του νευρικού συστήματος. Επιπλέον, ένα σύνολο ερευνών συσχετίζει τα ανεπαρκή επίπεδα της βιταμίνης D με την ανάπτυξη διαφόρων νευροεκφυλιστικών νοσών μεταξύ των οποίων η AD, PD, αλλά και MS (Moretti, Morelli and Caruso, 2018). Παρ' όλα αυτά η πλειονότητα των μελετών δεν έχει καταφέρει να αποδείξει την ευεργετική επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης βιταμίνης D σε ασθενείς με AD και PD (Landel *et al.*, 2016; Zhou *et al.*, 2019). Στον Πίνακα 3-7 παρουσιάζονται οι διατροφικές πηγές της βιταμίνης D (Brown, 2016).

Πίνακας 3-7 Διατροφικές πηγές Βιταμίνης D

Βιταμίνες	Διατροφικές πηγές
Βιταμίνη D	<p>Ψάρια και θαλασσινά: ξιφίας, πέστροφα, σολομός, τόνος ελαφρύς σε κονσέρβα, τόνος λευκός σε κονσέρβα, γλώσσα</p> <p>Δημητριακά εμπλουτισμένα σε D: δημητριακά ολικής άλεσης, νιφάδες καλαμποκιού</p> <p>Γάλα</p> <p>Επιπλέον τρόφιμα εμπλουτισμένα σε D: χυμός πορτοκάλι, γάλα ρυζιού, γάλα σόγιας, γιαούρτι, μαργαρίνη</p>

(Πηγή: Brown, 2016)

Βιταμίνη D στις νευροεκφυλιστικές νόσους κυρίως στην τρίτη ηλικία

Η βιταμίνη D φαίνεται να συμμετέχει στην ανάπτυξη νευροφλεγμονής, η οποία σχετίζεται άμεσα με την ανάπτυξη νευροεκφυλιστικών νοσών (de Oliveira *et al.*, 2020). Επί του παρόντος, η βιταμίνη D εμπλέκεται στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απόκρισης ρυθμίζοντας την έκφραση μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (major histocompatibility complex – MHC) τάξης II, μειώνοντας τη διέγερση των T-κυττάρων (CD4+ T λεμφοκυττάρων, CD8+ T λεμφοκυττάρων κλπ.) και τέλος, προάγοντας τη μετάβαση από μία προφλεγμονώδη αυτοάνοση απόκριση σε μία «ανεκτή» ανοσοαπόκριση. Ως εκ τούτου, υψηλά επίπεδα βιταμίνης D καθίστανται απαραίτητα σε άτομα με MS, της οποίας η παθογένεια σχετίζεται με τα παραπάνω (Smolders *et al.*, 2009). Η MS είναι πολυπαραγοντική με αποτέλεσμα τα αίτια εμφάνισης της νόσου να είναι τόσο γενετικά όσο και περιβαλλοντικά, όπου στην τελευταία περίπτωση συγκαταλέγεται η ανεπάρκεια βιταμίνης D (Pugliatti *et al.*, 2008). Αρκετές μελέτες καταλήγουν ότι η επαρκής πρόσληψη βιταμίνης D θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο ανάπτυξης MS, ενώ χαμηλά επίπεδα κοβαλαμίνης παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με MS (Cortese *et al.*, 2015), (Mazdeh *et al.*, 2013). Ωστόσο, απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την εύρεση της συσχέτισης μεταξύ των επιπέδων βιταμίνης D και της ανάπτυξης MS.

Επιπλέον, μία σειρά μελετών υποστηρίζει τη συσχέτιση μεταξύ των χαμηλών επιπέδων κοβαλαμίνης και της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένα άτομα (Sakuma *et al.*, 2018). Συσχέτιση σημειώνεται και μεταξύ των χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και ανάπτυξης AD. Δεδομένου ότι η βιταμίνη D επιδρά έναντι του β-αμυλοειδούς, του οποίου

η εναπόθεση στους νευρώνες και το τοίχωμα των αγγείων θεωρείται σήμερα η πιθανότερη αιτία AD, υψηλά επίπεδα βιταμίνης D πιθανόν να συμβάλουν στην καλύτερη έκβαση της AD ή και στην πρόληψη αυτής (Patel and Shah, 2017). Παρ' όλα αυτά, ορισμένες μελέτες δεν υποστηρίζουν την παραπάνω συσχέτιση. Συγκεκριμένα, σε τέσσερις μελέτες παρεμβάσεως (interventional studies) δεν παρατηρήθηκε καμία επίδραση της συμπληρωματικής χορήγησης κοβαλαμίνης στην AD, αλλά ούτε και της συμπληρωματικής χορήγησης συνδυασμού βιταμίνης D και επιπλέον ευεργετικών θρεπτικών συστατικών. Ως εκ τούτου, δεν θα μπορούσε να θεωρηθεί δεδομένο ότι τα ανεπαρκή επίπεδα της βιταμίνης D αποτελούν παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη AD, ενώ δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν τη χρήση της βιταμίνης D ως κατάλληλου βιοδείκτη πρόβλεψης της ανάπτυξης και εξέλιξης της AD (Stein *et al.*, 2011; (Przybelski *et al.*, 2008; Steffany *et al.*, 2017; Moran *et al.*, 2018).

Επιπρόσθετα, πληθώρα μελετών υποστηρίζει ότι σε ασθενείς με PD παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, ενώ άλλες μελέτες καταλήγουν ότι τα επίπεδα κοβαλαμίνης στον ορό μπορούν να προβλέψουν τον κίνδυνο ανάπτυξης PD (Annweiler and Schott, 2010). Τα επίπεδα βιταμίνης D σχετίζονται με τη σοβαρότητα της PD, ενώ σε προχωρημένο στάδιο της νόσου παρατηρούνται ιδιαίτερα χαμηλά (Luo *et al.*, 2018). Ως εκ τούτου, η βιταμίνη D ορού θα μπορούσε να αποτελεί χρήσιμο βιοδείκτη της εξέλιξης της PD. Επιπλέον, η συμπληρωματική χορήγηση κοβαλαμίνης φαίνεται να βελτιώνει την ισορροπία των ασθενών με PD με τρόπο που εξαρτάται από την ηλικία των ασθενών. Ωστόσο, δεν έχουν διεξαχθεί αρκετές έρευνες που αξιολογούν τον αντίκτυπο της συμπληρωματικής χορήγησης της βιταμίνης D σε ασθενείς με PD (Id *et al.*, 2018). Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένοι παράγοντες θα μπορούσαν να επηρεάζουν τη σχέση μεταξύ βιταμίνης D και PD, όπως η μη έκθεση των ασθενών στον ήλιο από τον οποίο θα συλλέξουν τη βιταμίνη, αλλά και η γαστρεντερική δυσλειτουργία που παρουσιάζουν οι ασθενείς με αποτέλεσμα τη δυσμενή απορρόφηση της κοβαλαμίνης. Τέλος, αν και η επίδραση της βιταμίνης D στο ντοπαμινεργικό σύστημα έχει αποδειχθεί, δεν υπάρχει σαφής εξήγηση του μηχανισμού εξαιτίας του οποίου παρατηρούνται χαμηλά επίπεδα κοβαλαμίνης σε ασθενείς με PD (Bivona *et al.*, 2019).

Τέλος, η βιταμίνη D θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως αποτελεσματική θεραπεία στην ALS αφού επιδρά στη μυϊκή λειτουργία, το οξειδωτικό στρες, τη φλεγμονή, τη νευροπροστασία, τη μιτοχονδριακή λειτουργία και την κυτταρική απόπτωση, που σημειώνονται στις

νευροεκφυλιστικές νόσους. Επιπλέον, η επίδραση της βιταμίνης D σε νευροεκφυλιστικές νόσους που μοιράζονται ομοιότητες στην παθογένεια και την παθοφυσιολογία (αναφέρθηκαν παραπάνω) με την ALS, υποδηλώνουν ότι η κοβαλαμίνη πιθανόν να μετριάσει την παθολογία της ALS (Gianforcaro and Hamadeh, 2014).

Ω-3 λιπαρά οξέα

Τα ω-3 λιπαρά οξέα αφορούν σε ακόρεστα λιπαρά οξέα και διακρίνονται τα εξής τρία είδη. Το α-λινολενικό οξύ (α-linolenic acid – ALA), όπου ο οργανισμός δεν μπορεί να συνθέσει και έτσι η πρόσληψη του από τις τροφές καθίσταται απαραίτητη, το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (eicosapentaenoic acid – EPA) και το δοκοσαεξανοϊκό ή εικοσιδυαεξαενοϊκό οξύ (docosahexaenoic acid – DHA). Τα ω-3 λιπαρά οξέα διαδραματίζουν ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο σε διάφορες πτυχές της λειτουργίας του εγκεφάλου, όπως στη μνήμη, τη γνωστική λειτουργία, τη μετάδοση των σημάτων μεταξύ των νευρικών κυττάρων μέσω των νευρικών συνάψεων (Scorletti and Byrne, no date). Το 60% του ανθρώπινου εγκεφάλου αποτελείται από λιπαρά οξέα, εκ των οποίων το 20-30% αντιστοιχεί σε DHA. Στα κύτταρα του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού τα DHA ενσωματώνονται τόσο στη διπλοστιβάδα φωσφολιπιδίων των κυτταρικών μεμβρανών, όσο και στη διπλοστιβάδα φωσφολιπιδίων των μεμβρανών των οργανιδίων που περιέχουν τα κύτταρα αυτά, όπως είναι τα μιτοχόνδρια. Ιδιαίτερα υψηλές ποσότητες DHA εντοπίζονται στη διπλοστιβάδα φωσφολιπιδίων των νευρικών απολήξεων των νευρικών κυττάρων της φαιάς ουσίας του εγκεφάλου, που διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο, στην ανάπτυξη, τη λειτουργία και τη συντήρηση του ΚΝΣ. Πλήθος επιδημιολογικών μελετών καταλήγει ότι ο τύπος των λιπαρών οξέων, δηλαδή ω-3 λιπαρά οξέα ή ω-6 λιπαρά οξέα, που ενσωματώνονται στα φωσφολιπίδια, εξαρτάται κυρίως από το διαιτητικό πρότυπο που ακολουθείται (Layé *et al.*, 2018).

Τα αποτελέσματα πολυάριθμων μελετών σημειώνουν την ισχυρή αντιοξειδωτική δράση των ω-3 λιπαρών οξέων και παράλληλα τονίζουν τις νευροπροστατευτικές ιδιότητες των οξέων αυτών έναντι του νευροεκφυλισμού που προκαλεί το οξειδωτικό στρες (Kiecolt-Glaser *et al.*, 2014). Ορισμένες μελέτες καταλήγουν ότι η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων σε ηλικιωμένα άτομα πιθανόν να μειώσει τη συχνότητα εμφάνισης της AD και παράλληλα τα αποτελέσματα άλλων μελετών επιβεβαιώνουν ότι η συνεχής προληπτική χορήγηση συμπληρωμάτων ω-3 λιπαρών οξέων πιθανόν να επιβραδύνει την εξέλιξη των διαταραχών

εκείνων που σχετίζονται με οξειδωτική βλάβη που παρατηρείται σε πολλές ND. Μελέτη των Freund-levi et al. τονίζει ότι η παραγωγή β-αμυλοειδούς και ως εκ τούτου η εναπόθεσή της στους νευρώνες και το τοίχωμα των αγγείων, που θεωρείται σήμερα η πιθανότερη αιτία AD, πιθανόν να μειωθεί ακολουθώντας διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε ω-3 λιπαρά οξέα (Freund-levi *et al.*, 2014). Παρ' όλα αυτά, απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων κλινικών μελετών, ώστε να εξακριβωθεί αν τελικά η συμπληρωματική χορήγηση ω-3 λιπαρών οξέων θα αποτελέσει συμπληρωματική θεραπεία επιλογής. Στον Πίνακα 3-8 παρουσιάζονται οι διατροφικές πηγές των ω-3 λιπαρών οξέων (Brown, 2016).

Πίνακας 3-8 Διατροφικές πηγές των ω-3 λιπαρών οξέων

Θρεπτικό συστατικό	Πηγές
Ω-3 λιπαρά οξέα	<p>Ξηροί καρποί: φουντούκια, καρύδια, λιναρόσποροι, σπόροι chia, σπόροι κολοκύθας</p> <p>Θαλασσινά: κολιός, ρέγγα, σολομός, πέστροφα, τόνος, μύδια, γαρίδα</p> <p>Λαχανικά: χόρτα, σπανάκι, μπρόκολο, λάχανα, αμπελόφυλλα</p> <p>Φρούτα: μύρτιλλα</p>

(Πηγή: Brown, 2016)

4. Διατροφικά Πρότυπα στις Νευροεκφυλιστικές Νόσους

4.1. Μεσογειακή διατροφή στις Νευροεκφυλιστικές Νόσους

Η Μεσογειακή Διατροφή (Mediterranean Diet – MedDiet) ορίστηκε για πρώτη φορά από τον Αμερικανό φυσιολόγο Ancel Keys το 1960, μέσω της μελέτης των Επτά Χωρών. Έως και το 1950 η ιατρική κοινότητα αγνοούσε τα ακριβή αίτια της στεφανιαίας νόσου (coronary heart disease – CHD), ενώ με το πέρασμα των ετών όλο και περισσότεροι ιατροί ερευνητές, μεταξύ των οποίων και ο Ancel Keys, αναγνώριζαν τη σημασία της υψηλής χοληστερόλης στην εκδήλωση στεφανιαίας νόσου. Εφόσον ο Ancel Keys είχε πλέον πειστεί ότι η υψηλή χοληστερόλη και το κορεσμένος λίπος της διατροφής συμβάλλουν στην εκδήλωση CHD, αποφάσισε να διεξάγει έρευνα μέσω της οποίας θα αποδείκνυε τη θετική συσχέτιση των παραπάνω. Η μελέτη αυτή ονομάστηκε μελέτη των Επτά Χωρών, ακριβώς επειδή συμμετείχαν επτά χώρες και συγκεκριμένα η Ελλάδα, η Ιταλία, η Γιουγκοσλαβία, η Ολλανδία, η Φιλανδία, η Ιαπωνία και οι ΗΠΑ, ενώ αποτέλεσε μία από τις αυστηρότερες και σημαντικότερες επιδημιολογικές μελέτες. Η μελέτη των Επτά Χωρών συμπεριλάμβανε τελικά 16 μελέτες κοόρτης. Καθεμία από τις 16 μελέτες θα αποτελούταν από ένα ομοιογενές δείγμα υγιών ανδρών ηλικίας μεταξύ 40 έως 59 ετών. Για κάθε χώρα ενδεχομένως να διεξήχθη παραπάνω από μία μελέτη κοόρτης (cohort studies). Τα άτομα που τελικά συμμετείχαν συνολικά στη μελέτη των Επτά Χωρών ήταν 12.763, ενώ οι 14 από τις 16 μελέτες κοόρτης διήρκεσαν από το 1959 και 1964. Τελικά, η μελέτη του Ancel Keys κατάφερε να αποδείξει την αρχική του θεωρία, δηλαδή τη θετική συσχέτιση μεταξύ υψηλής χοληστερόλης και κορεσμένου λίπους και CHD (Menotti *et al.*, 1999). Το 1993 διεθνώς ειδικοί στον τομέα της διατροφής και της υγείας συγκεντρώθηκαν ώστε να επανεξετάσουν σύνθεση της MedDiet και τις επιπτώσεις της στην υγεία. Συγκεκριμένα, το Διεθνές Συνέδριο για τις Μεσογειακές Δίαιτες του 1993 (1993 International Conference on the Diets of Mediterranean) αξιολόγησε τις επιπτώσεις των παραδοσιακών διαιτών στη δημόσια υγεία. Αρχικός σκοπός του συνεδρίου ήταν ο σχεδιασμός μίας σειράς

διατροφικών πυραμίδων που αντανακλούν την ποικιλομορφία μεταξύ των παραδοσιακών διατροφών παγκοσμίως που επιδρούν θετικά στην υγεία του ανθρώπου. Τα παραδοσιακά αυτά πρότυπα θα παραστούν με τη μορφή πυραμίδων και με τρόπο παρόμοιο με εκείνον που ακολούθησε το USDA στη δική του διατροφική πυραμίδα το 1992 Σχήμα 4-1. Η γραφική αυτή απεικόνιση των παραδοσιακών διατροφικών προτύπων ενδεχομένως να αναθεωρούταν εξαιτίας νέων δεδομένων που θα προέκυπταν από ανερχόμενες μελλοντικές μελέτες. Ωστόσο, η αρχική διατροφική πυραμίδα της MedDiet αναπτύχθηκε με τη συμμετοχή της Διεθνούς Οργάνωσης Τροφίμων και Γεωργίας των Ηνωμένων Εθνών (Food and Agriculture Organization of the United Nations – FAO) και του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Organization – WHO), στηριζόμενη στη MedDiet από τις αρχές του 1960 (Willett *et al.*, 1995).

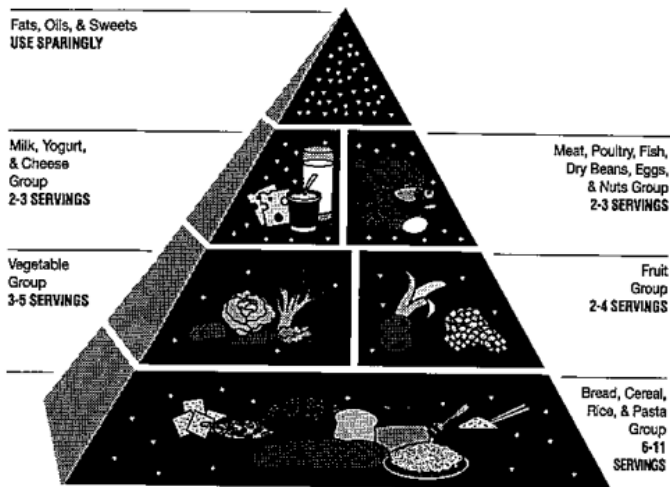


FIGURE 1. The 1992 US Department of Agriculture food guide pyramid: a guide to daily food choices. ○, fat (naturally occurring and added); ▽, sugars (added): these symbols show fats, oils, and added sugars in foods. From reference 1.

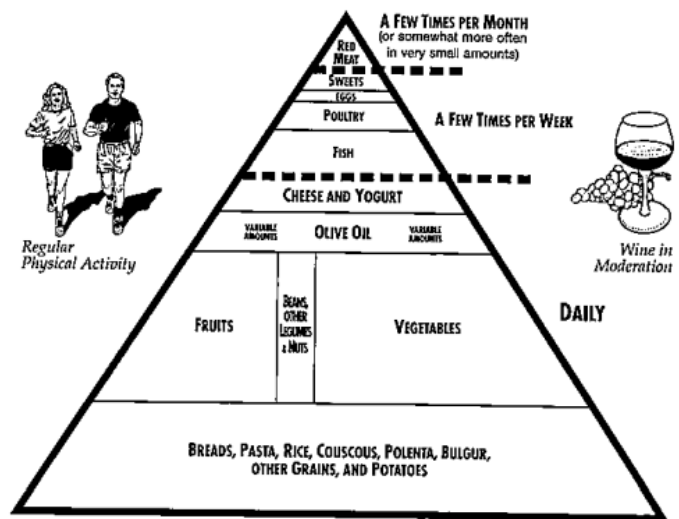


FIGURE 2. The Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. © Copyright 1994 Oldways Preservation & Exchange Trust.

Σχήμα 4-1 Πρώτη διατροφική πυραμίδα της MedDiet βάσει USDA (1992) στηριζόμενη στη MedDiet από τις αρχές του 1960

(Πηγή: Willett *et al.*, 1995)

Τη διατροφική πυραμίδα της MedDiet του 1960 περιγράφει ένα εύρος χαρακτηριστικών. Τα άφθονα φυτικά τρόφιμα (φρούτα, λαχανικά, πατάτα, ψωμί, επιπλέον είδη δημητριακών, ξηροί καρποί και σπόροι), τα ελάχιστα επεξεργασμένα προϊόντα, τα εποχιακά τρόφιμα που καλλιεργούνταν στις εκάστοτε παραδοσιακές περιοχές, τα φρέσκα φρούτα ως τυπικό καθημερινό επιδόρπιο, το ελαιόλαδο ως κύρια πηγή διατροφικού λίπους, τα γαλακτοκομικά

προϊόντα (κυρίως γιαούρτι και τυρί) που καταναλώνονταν σε χαμηλές ή μέτριες ποσότητες, τα ψάρια και τα πουλερικά που ομοίως καταναλώνονταν σε χαμηλές ή μέτριες ποσότητες, τα αυγά που καταναλώνονταν έως και τέσσερις φορές ανά εβδομάδα, το κόκκινο κρέας που καταναλωνόταν σε χαμηλές ποσότητες, αλλά και το κόκκινο κρασί σε χαμηλή έως μέτρια ποσότητα, αποτελούν τα χαρακτηριστικά της διατροφικής πυραμίδας της MedDiet του 1960, ενώ η ποσότητα και συχνότητα κατανάλωσης των τροφίμων αυτών που προτείνει η πρώτη πυραμίδα παραμένει σχεδόν αναλλοίωτη στο χρόνο (Willett *et al.*, 1995).

Η πιο σύγχρονη αναθεώρηση της πυραμίδας της MedDiet, εκτός της γραφικής σύναψης όλων των διατροφικών πτυχών περιλαμβάνει κοινωνικοπολιτισμικά και περιβαλλοντικά ζητήματα αλλά και θέματα αειφορίας Σχήμα 4-2.



Σχήμα 4-2 Σύγχρονη αναθεώρηση της πυραμίδας της MedDiet

(Πηγή: Armeli *et al.*, 2021)

4.1.2. Μεσογειακή Διατροφή και έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας

Η MedDiet φαίνεται να προστατεύει έναντι της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας που σχετίζεται με την ηλικία. Το 2016 οι Hardman *et al.* σχεδίασαν μία ανασκόπηση που

περιλάμβανε 18 μελέτες προοπτικής, οι οποίες μελετούσαν τη συσχέτιση μεταξύ MedDiet και γνωστικής εξασθένησης. Οι 13 από τις 18 μελέτες κατέληξαν σε θετική συσχέτιση μεταξύ της εφαρμογής της MedDiet και της βελτίωσης της γνωστικής λειτουργίας ή της μείωσης της γνωστικής εξασθένησης που σημειώνεται με την πάροδο του χρόνου, ενώ 5 από τις συνολικές μελέτες της ανασκόπησης δεν κατάφεραν να αποδείξουν την παραπάνω συσχέτιση (Hardman *et al.*, 2016).

4.1.3. Μεσογειακή Διατροφή και Νευροεκφυλιστικές Νόσοι

Η προσκόλληση στη MedDiet αποτελεί έναν από τους πέντε σημαντικότερους τροποποιήσιμους προστατευτικούς παράγοντες έναντι της AD και της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας (Baumgart *et al.*, 2015). Το 2013 οι Sofi, Macchi και Casini σχεδίασαν μία ανασκόπηση με σκοπό να μελετήσουν τη συσχέτιση μεταξύ της MedDiet και των NDs, που περιλάμβανε 8 μελέτες κοόρτης και 1 μελέτη ασθενών-μαρτύρων που ομοίως μελετούσαν την παραπάνω συσχέτιση. Από τις 9 μελέτες οι 6 κατέληξαν σε θετική συσχέτιση μεταξύ προσκόλλησης στη MedDiet και υγείας της γνωστικής λειτουργίας (Sofi, Macchi and Casini, 2013). Επιπλέον, μετα-ανάλυση που διεξήχθη το 2014 και περιλάμβανε 5 μελέτες προοπτικής κατέληξε ότι τα άτομα με μεγαλύτερη προσκόλληση στη MedDiet παρουσίαζαν 33% χαμηλότερο κίνδυνο για ανάπτυξη AD και γνωστική εξασθένηση (Singh *et al.*, 2014). Επιπλέον, τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τον προστατευτικό ρόλο της MedDiet έναντι της PD είναι ιδιαίτερα περιορισμένα, καθώς το μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας εστιάζει σε μεμονωμένα τρόφιμα, ομάδες τροφίμων και θρεπτικά συστατικά. Πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Cassani *et al.* που περιλάμβανε ένα δείγμα 600 ασθενών και ένα δείγμα 600 μαρτύρων δεν κατέληξε σε διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με την προσκόλλησή τους στη MedDiet. Ωστόσο, παρατηρήθηκε χαμηλότερη κατανάλωση ψαριών, γαλακτοκομικών και αλκοόλ και ταυτόχρονα υψηλότερη κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και δημητριακών σε ασθενείς με PD απ' ό,τι στο δείγμα μαρτύρων (Cassani *et al.*, 2017). Ομοίως, μία μεγάλη μελέτη προοπτικής κατέληξε ότι ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών, οσπρίων, ψαριών και πουλερικών και ταυτόχρονα από μέτρια κατανάλωση αλκοόλ συσχετίζεται θετικά με χαμηλότερο κίνδυνο

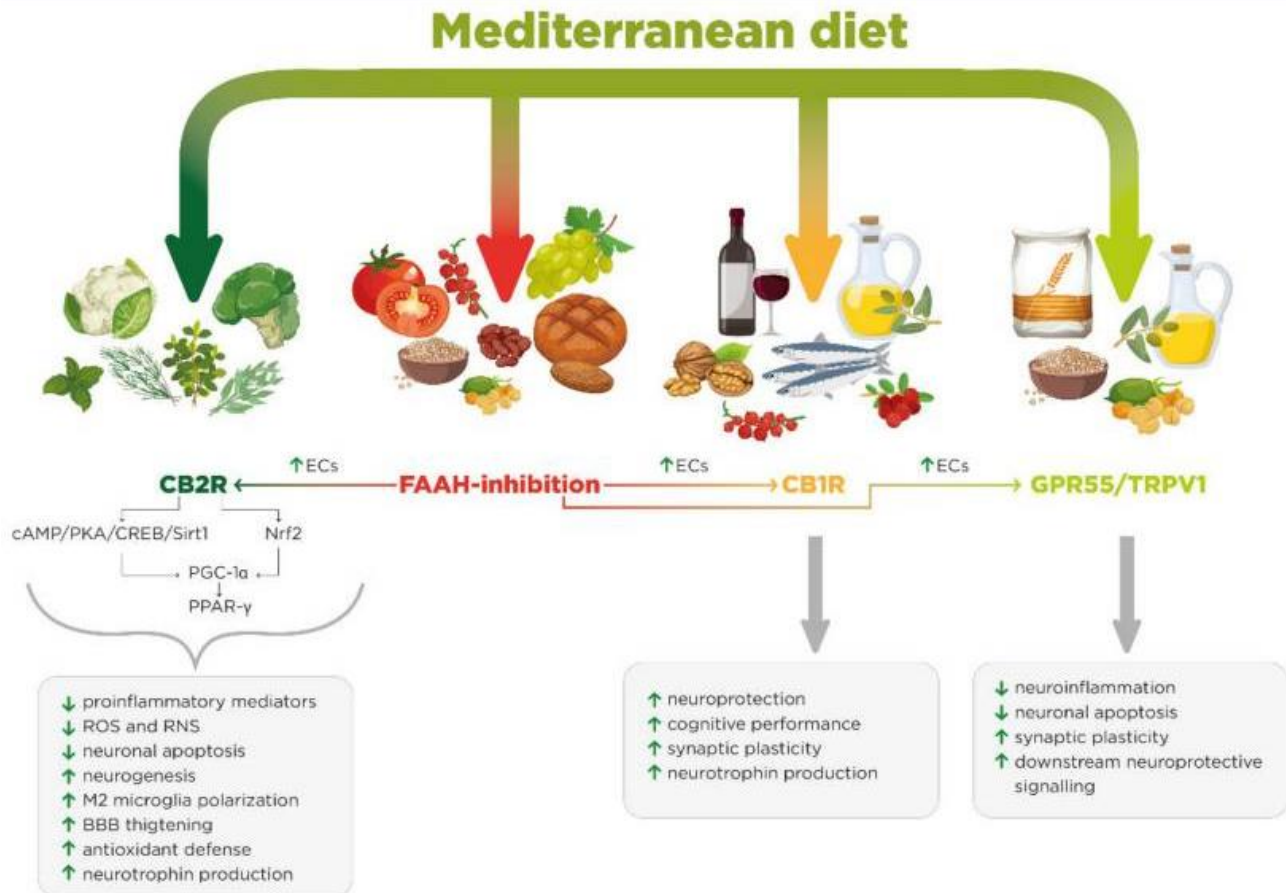
ανάπτυξης AD (Gao *et al.*, 2008). Αντ' αυτού, σε μία άλλη μελέτη ασθενών-μαρτύρων των Okubo *et al.* οι ασθενείς με PD ανέφεραν υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, δημητριακών και ψαριών σε σχέση με το δείγμα μαρτύρων (Okubo *et al.*, 2012). Για το λόγο ότι, η PD πιθανόν να επηρεάσει τις διατροφικές συνήθειες των ασθενών, ιδιαίτερα λόγω της δυσφαγίας που σημειώνεται καθώς εξελίσσεται η νόσος, οι σύγχρονες μελέτες έχουν περιορισμένη αξία για την αποσαφήνιση του τρόπου με τον οποίο η MedDiet και τα τρόφιμα που περιλαμβάνει μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης PD. Ως εκ τούτου, απαιτείται η διεξαγωγή περισσότερων ερευνών για να αποσαφηνιστεί ο τρόπος με τον οποίο τόσο η MedDiet, όσο και επιπλέον διατροφικά πρότυπα μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης PD. Αναφορικά με την ALS και τον προστατευτικό ρόλο της MedDiet έναντι αυτής, έχουν διεξαχθεί λίγες μελέτες, εκ των οποίων οι δύο προτείνουν ότι η κατανάλωση φρούτων πιθανόν να έχει προστατευτική δράση έναντι της νόσου (Okamoto *et al.*, 2009; Bianchi *et al.*, 2019).

Όπως περιγράφηκε διεξοδικά στο κεφάλαιο 3, κύριες πηγές πολυφαινόλων αποτελούν κυρίως τα φρούτα και ορισμένα ποτά όπως οι χυμοί φρούτων, το τσάι, ο καφές, το κακάο, το κόκκινο κρασί και η μύρα και σε μικρότερο βαθμό τα λαχανικά, οι ξηροί καρποί, τα όσπρια, τα βότανα, τα σιτηρά, και το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο (Msuya and Mndolwa, 2005), (Gorzynik-Debicka *et al.*, 2018). Τα τρόφιμα αυτά αποτελούν διατροφικά στοιχεία της πυραμίδας της MedDiet που ορίζει την ημερήσια κατανάλωσή τους. Ιδιαίτερα το έξτρα παρθένο ελαιόλαδο (extra-virgin olive oil – EVOO) αποτελεί το πιο χαρακτηριστικό λιπαρό διατροφικό στοιχείο της MedDiet. Οι πολυφαινόλες παρουσιάζουν, μεταξύ των άλλων, αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Δύο τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Randomized Controlled Trials – RCTs) καταλήγουν σε θετική συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης σε ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε EVOO και ως εκ τούτο σε πολυφαινόλες και της μείωσης της 8-ύδροξυ-δεοξυγουανোসίνης (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine – 8-οξο-dG) και του 8-ισοπροστανίου (8-isoprostane – 8-iso-PGF2α) σε δείγμα ούρων. Η 8-ύδροξυ-δεοξυγουανোসίνη αποτελεί βιοδείκτη ο οποίος υπολογίζει την επίδραση του οξειδωτικού στρες στο DNA των κυττάρων, ενώ χρησιμοποιείται για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης νευροεκφυλιστικών νοσημάτων (Machowetz *et al.*, no date; Annuzzi *et al.*, 2014). Αντιοξειδωτικές ενώσεις ή/και ενώσεις που συμβάλλουν στη ρύθμιση της δραστηριότητας του ανθρώπινου αντιοξειδωτικού συστήματος

και προσλαμβάνονται από τον ανθρώπινο οργανισμό μέσω της MedDiet δρουν έναντι της νευροφλεγμονής αναστέλλοντας τη δραστηριότητα παραγόντων μεταγραφής, συμπεριλαμβανομένου του πυρηνικού παράγοντα κάππα-B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells – NF-κB) και της έκφρασης προφλεγμονωδών κυτοκινών. Τα γονίδια των οποίων η μεταγραφή ελέγχεται από τον NF-κB περιλαμβάνουν εκείνα που εμπλέκονται στη φλεγμονή, το στρες, αλλά και την κυτταρική απόπτωση. Γενικότερα η προσκόλληση σε ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε EVOO φαίνεται να μειώνει την έκφραση ορισμένων γονιδίων που εμπλέκονται σε προφλεγμονώδεις οδούς (Camargo *et al.*, 2010). Επιπλέον, το κόκκινο κρασί που ομοίως αποτελεί διατροφικό στοιχείο της MedDiet περιέχει μία πολυφαινόλη τη ρεσβερατρόλη που αναστέλλει την τη δραστηριότητα του NF-κB υποδεικνύοντας την αντιφλεγμονώδη δράση του κόκκινου κρασιού. Ρεσβερατρόλη περιέχουν επίσης τα φιστίκια και το σταφύλι (Zern and Fernandez, 2005; Malaguarnera, 2019).

Πληθώρα μελετών υποστηρίζει την νευροπροστατευτική δράση της MedDiet έναντι της γνωστικής έκπτωσης εξαιτίας των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων της. Ο Martínez-lapiscina *et al.* διεξήγαγε κλινική δοκιμή η οποία περιλάμβανε δύο ομάδες ηλικιωμένων ατόμων με αυξημένο αγγειακό κίνδυνο, όπου η πρώτη ομάδα δήλωνε την προσκόλληση σε δίαιτα χαμηλού λίπους αλλά εμπλουτισμένη με EVOO και ξηρούς καρπούς, ενώ η δεύτερη ομάδα ακολουθούσε δίαιτα μόνο χαμηλού λίπους. Οι ερευνητές σύγκριναν την γνωστική απόδοση των δύο ομάδων όπου υψηλότερη σημειώθηκε για την πρώτη ομάδα (Martínez-lapiscina *et al.*, 2013). Άλλη κλινική δοκιμή καταλήγει ότι ένα διατροφικό πρότυπο που χαρακτηρίζει η κατανάλωση λαχανικών και παράλληλα η μέτρια κατανάλωση κρέατος και αλκοόλ, πιθανόν να αποτρέψει την ανάπτυξη PD (Paknahad *et al.*, 2020). Τέλος, δύο κλινικές δοκιμές που διεξήχθησαν στην Ιαπωνία καταλήγουν ότι ένα υγιεινό πρότυπο διατροφής πλούσιο σε φρούτα και λαχανικά παρέχει προστασία έναντι της PD και ALS (Okubo *et al.*, 2012; Okamoto *et al.*, 2009). Ως εκ τούτου, γίνεται αντιληπτός ο νευροπροστατευτικός ρόλος των τροφίμων που αποτελούν διατροφικά χαρακτηριστικά της πυραμίδας της MedDiet Σχήμα 4-3. Τα έως τώρα στοιχεία που προκύπτουν από *in vivo* και *in vitro* μελέτες υποδεικνύουν όχι

μόνο την προστατευτική δράση της MedDiet και των διατροφικών χαρακτηριστικών της, αλλά και τη θεραπευτική δράση έναντι των νευροεκφυλιστικών νοσών.



Σχήμα 4-3 Νευροπροστατευτικός ρόλος των τροφίμων αναφοράς της πυραμίδας της MedDiet

(Πηγή: Armeli et al., 2021)

4.2. Δίαιτα DASH και Μεσογειακή-DASH δίαιτα – παρέμβαση έναντι των νευροεκφυλιστικών νοσών

Η επιστημονική κοινότητα έχει διεξάγει πλήθος μελετών με σκοπό να επεξηγήσει το ρόλο των τροφίμων και των επιμέρους θρεπτικών συστατικών στην πρόληψη της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας, της AD και των λοιπών τύπων άνοιας. Ιδιαίτερα τις τελευταίες δεκαετίες το επιστημονικό ενδιαφέρον έχει στραφεί προς τη μελέτη διαφόρων διατροφικών προτύπων και των αλληλεπιδράσεων που παρατηρούνται μεταξύ των τροφίμων και των

















θρεπτικών συστατικών, αλλά και της πιθανής συνεργικής δράσης των θρεπτικών συστατικών (van de Rest *et al.*, 2015). Επί του παρόντος, τρία διατροφικά πρότυπα που φαίνεται να παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον στην έκπτωση της γνωστικής λειτουργίας, στην AD και στην άνοια, αποτελούν, η Μεσογειακή Διατροφή, η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension – DASH) και η Μεσογειακή-DASH δίαιτα – παρέμβαση έναντι των νευροεκφυλιστικών νοσών (Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative Delay – MIND) (Morris, Tangney, Wang, Sacks, *et al.*, 2016).

4.2.1. Δίαιτα DASH

Η δίαιτα DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension – DASH) χαρακτηρίζεται από υψηλή πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών ολικής άλεσης, ψαριών, πουλερικών, γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά ή χωρίς λιπαρά, φυτικών ελαίων και ξηρών καρπών και παράλληλα από χαμηλή κατανάλωση γλυκών, σακχαρούχων ποτών και τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένο λίπος (saturated fatty acids – SFA) συμπεριλαμβανομένου του κόκκινου κρέατος, των πλήρη σε λιπαρά γαλακτοκομικών και ορισμένων ελαίων όπως είναι το καρυδέλαιο και το αμυγδαλέλαιο. Αναφορικά με τα θρεπτικά συστατικά, η δίαιτα DASH περιλαμβάνει τρόφιμα πλούσια σε φυτικές ίνες, κάλιο, μαγνήσιο και ασβέστιο και παράλληλα τρόφιμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε νάτριο και κορεσμένο λίπος, όπως προαναφέρθηκε Εικόνα 4-1 (Hankey, 2012). Αναπτύχθηκε με σκοπό την πρόληψη και τη θεραπεία της υπέρτασης και παράλληλα αποδεικνύεται ότι βελτιώνει τους παράγοντες κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου (cardiovascular disease – CVD), συμπεριλαμβανομένης της συστολικής και διαστολικής πίεσης και της ολικής χοληστερόλης (total-cholesterol – TC). Ωστόσο, τα βιβλιογραφικά δεδομένα αναφορικά με την ευεργετική επίδραση της δίαιτας DASH στη γνωστική λειτουργία και την AD είναι περιορισμένα (Siervo *et al.*, 2015). Μία τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή καταλήγει ότι η προσκόλληση στη δίαιτα DASH φαίνεται να βελτιώνει τις νευρογνωστικές και ψυχοκινητικές λειτουργίες ηλικιωμένων ατόμων με υψηλή αρτηριακή πίεση και μεγαλύτερο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης και ανάπτυξης AD (Smith *et al.*, 2010).

DASH Eating Plan

The Benefits: Lowers blood pressure & LDL "bad" cholesterol.

 Eat This	 Limit This
 Vegetables	 Fatty meats
 Fruits	
 Whole grains	 Full-fat dairy
 Fat-free or low-fat dairy	
 Fish	 Sugar sweetened beverages
 Poultry	
 Beans	 Sweets
 Nuts & seeds	
 Vegetable oils	 Sodium intake

www.nhlbi.nih.gov/DASH



Εικόνα 4-1 Τρόφιμα των οποίων η πρόσληψη συστήνεται (αριστερά) ή περιορίζεται (δεξιά) βάσει της διαίτας DASH

(Πηγή: <https://www.nhlbi.nih.gov/education/dash-eating-plan>)

4.2.2. Μεσογειακή-DASH διαίτα – παρέμβαση έναντι των νευροεκφυλιστικών νοσών

Ένα νέο διατροφικό πρότυπο που στοχεύει στη μείωση του κινδύνου έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας και ανάπτυξης άνοιας αποτελεί η Μεσογειακή-DASH διαίτα – παρέμβαση έναντι των νευροεκφυλιστικών νοσών (Mediterranean-DASH diet Intervention for Neurodegenerative

Delay – MIND) (Marcason, 2015). Σε μία μελέτη παρατηρήσεως (observational study) όπου συνδυάζονται η MedDiet και η διαίτα DASH, ένας συνδυασμός που αποτέλεσε ένα νέο διατροφικό πρότυπο ονόματι διαίτα MIND, παρατηρήθηκε ότι οι περιπτώσεις AD μειώθηκαν κατά 53% (Morris, Tangney, Wang, M., *et al.*, 2016) καταλήγοντας ότι η διαίτα MIND επιβραδύνει σημαντικά τη γνωστική εξασθένηση που σημειώνεται με την αύξηση της ηλικίας (Koch and Jensen, 2016). Η διαίτα MIND μοιράζεται πολλές κοινές ομάδες τροφίμων με τη MedDiet με τη διαφορά ότι η πρώτη σχεδιάστηκε με σκοπό να αποτελέσει ένα νευροπροστατευτικό διατροφικό πρότυπο και ως εκ τούτου θα περιλαμβάνει τρόφιμα με νευροπροστατευτικές ιδιότητες. Επιπλέον, διαφέρει από τη MedDiet, καθώς διαθέτει μία ξεχωριστή ομάδα για τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και τα μούρα και μία ακόμα για τα αρτοπαρασκευάσματα και το κέικ. Επί του παρόντος, αξιοσημείωτη διαφορά μεταξύ της MedDiet και της διαίτας MIND είναι ότι στην τελευταία αποκλείονται τα φρούτα (Morris, Tangney, Wang, M., *et al.*, 2016).

Η διαίτα MIND είναι αποτέλεσμα συνδυασμού δύο διατροφικών προτύπων και συγκεκριμένα της MedDiet και της διαίτας DASH. Εστιάζει σε φυσικά φυτικής προέλευσης τρόφιμα, προωθώντας την αυξημένη κατανάλωση των μούρων και των πράσινων φυλλωδών λαχανικών και περιορίζοντας την κατανάλωση τροφίμων ζωικής προέλευσης και εκείνων πλούσιων σε SFA. Στο διατροφικό αυτό πρότυπο γίνεται αναφορά σε δεκαπέντε τρόφιμα εκ των οποίων τα δέκα υποστηρίζεται να συμβάλλουν στην υγεία του εγκεφάλου, ενώ τα υπόλοιπα πέντε θεωρούνται ανθυγιεινές επιλογές και συστήνεται ο περιορισμός τους. Τα πρώτα δέκα τρόφιμα αποτελούν τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και επιπλέον λαχανικά, οι ξηροί καρποί, τα μούρα, τα φασόλια, τα δημητριακά ολικής άλεσης, τα ψάρια, τα πουλερικά, το ελαιόλαδο και το κρασί. Αντ' αυτού τις ανθυγιεινές επιλογές απαρτίζουν το κόκκινο κρέας, το βούτυρο και η μαργαρίνη, τα τυριά, τα αρτοσκευάσματα και τα γλυκά και τέλος τηγανιτά ή τα «fast foods». Επιπλέον, γενικότερες διατροφικές οδηγίες της διαίτας MIND συστήνουν ότι τουλάχιστον 3 μερίδες δημητριακά ολικής άλεσης, 1 πράσινη σαλάτα και ένα επιπλέον λαχανικό και 1 ποτηριού κρασιού θα πρέπει να καταναλώνονται ανά ημέρα. Επιπλέον, αναφέρουν ότι οι ξηροί καρποί θα πρέπει να καταναλώνονται ως σνακ τις περισσότερες ημέρες, ενώ τα για τα φασόλια συστήνεται η κατανάλωση κάθε δεύτερη ημέρα. Τα πουλερικά και τα μούρα θα πρέπει να καταναλώνονται τουλάχιστον 2 φορές ανά εβδομάδα, ενώ τα ψάρια 1 φορά ανά εβδομάδα.

Τέλος, η κατανάλωση των προαναφερόμενων πέντε ανθυγιεινών επιλογών προτείνεται να περιοριστεί και συγκεκριμένα συστήνεται να καταναλώνεται λιγότερο από 1 κουταλιά της σούπας βούτυρο ημερησίως, ενώ η κατανάλωση τυριών, τηγανιτών και «fast food» θα πρέπει να περιορίζεται σε λιγότερο από 1 φορά ανά εβδομάδα για το καθ' ένα (Marcason, 2015).

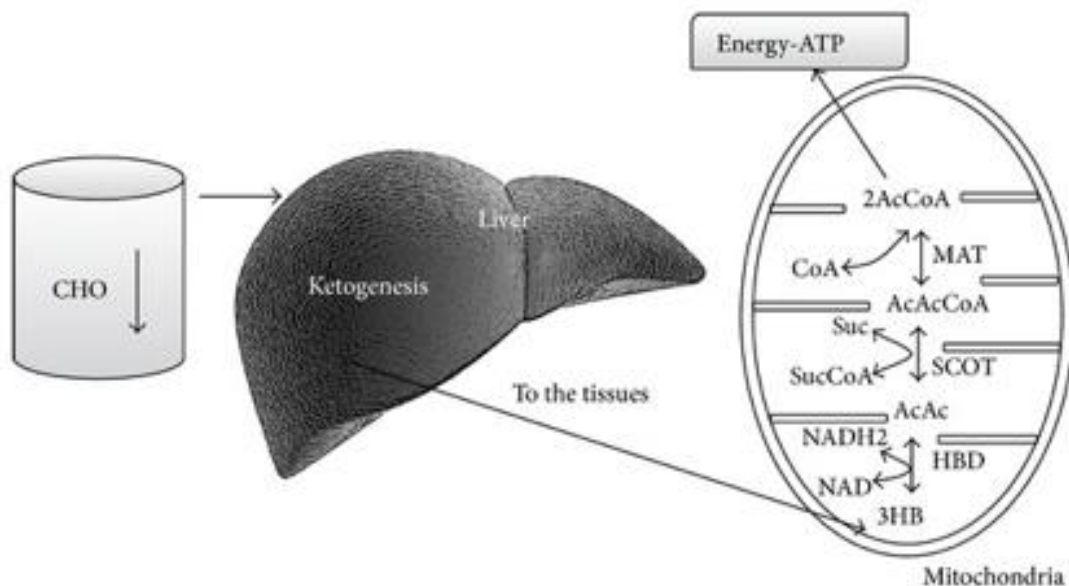
Ο αριθμός των ερευνών που μελετά τη συσχέτιση μεταξύ της διαίτας MIND και της έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας είναι περιορισμένος ώστε να εξαχθούν ακριβή συμπεράσματα. Παρ' όλα αυτά, ορισμένα αποτελέσματα ανάλογων μελετών καθίστανται ενδεικτικά της συσχέτισης αυτής. Αναλυτικότερα, συγχρονική μελέτη (cross-sectional study) των McEvoy *et al.* καταλήγει ότι η προσκόλληση στη διαίτα MIND συσχετίζεται με καλύτερη γνωστική λειτουργία και χαμηλότερο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης (McEvoy *et al.*, 2017). Όμοια αποτελέσματα σημειώνονται και στη διαχρονική μελέτη (longitudinal study) των Shakersain *et al.*, όπου έπειτα από εξαετή παρακολούθηση ενός δείγματος ηλικιωμένων Σουηδών (n = 2223) κατέληξε ότι η προσκόλληση στη διαίτα MIND συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο έκπτωσης της γνωστικής λειτουργίας στα άτομα του δείγματος (Shakersain *et al.*, 2018). Επιπλέον, σε μελέτη των Morris *et al.* έπειτα από 4,7 έτη παρακολούθησης ενός δείγματος ενήλικων ατόμων στις ΗΠΑ (n = 960) υποδεικνύεται ομοίως ότι, η προσκόλληση στη διαίτα MIND συσχετίζεται σημαντικά με χαμηλότερο κίνδυνο γνωστικής εξασθένησης και στους πέντε γνωστικούς τομείς συμπεριλαμβανομένης της επεισοδιακής μνήμης, της σημασιολογικής μνήμης, της μνήμης εργασίας, της οπτικοχωρικής ικανότητας και τέλος της αντιληπτικότητας (Morris, Tangney, Wang, Sacks, *et al.*, 2016).

4.3. Κετογονική διαίτα

Η κετογονική διαίτα (ketogenic diet – KD) προτάθηκε για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1920 από τον Dr. Wilder ως θεραπεία της ανθεκτικής επιληψίας στην παιδική ηλικία (Kossoff and Hartman, 2012; Pinto *et al.*, 2018), ενώ στη συνέχεια ελέγχθηκε για την αποτελεσματικότητά της και σε άλλες νοσηρές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων των ND, όπως η ALS, η PD και η AD (Kashiwaya *et al.*, 2000; Zhao *et al.*, 2006). Χαρακτηρίζεται από υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά (≈ 90%), χαμηλή σε υδατάνθρακες (≈ 8%) και μέση σε πρωτεΐνες (≈ 7%) (Kossoff

and Hartman, 2012). Οι μεταβολικές αλλαγές που προκύπτουν κατά τη διάρκεια της ΚD, μοιάζουν με εκείνες που προκαλούνται στον οργανισμό κατά τη διάρκεια της νηστείας, κατά την οποία παρατηρείται, με μία καθυστέρηση, αύξηση των συγκεντρώσεων λιπαρών οξέων (FFA) και κετονοσωμάτων (ketone bodies – KBs) στο αίμα. Πιο συγκεκριμένα, στα αρχικά στάδια, παρατηρείται μείωση των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, με επακόλουθη μείωση της αναλογίας ινσουλίνης / γλυκαγόνης, η οποία με τη σειρά της οδηγεί σε κινητοποίηση της πρόσληψης γλυκόζης από τις αποθήκες γλυκογόνου στο ήπαρ. Έπειτα από δύο ή τρεις ημέρες νηστείας ή αυστηρού περιορισμού της κατανάλωσης CHO (< 20gr/d), αναστέλλεται η διαδικασία της γλυκογένεσης και τα αποθέματα γλυκόζης καθίστανται ανεπαρκή για τη διαδικασία οξείδωσης του λιπαρών οξέων μέσω της παροχής οξαλοξικού οξέος στον κύκλο του Krebs (Włodarek, 2019). Καθώς δεν υπάρχει διαθέσιμη γλυκόζη, ως εναλλακτικά μεταβολικά υποστρώματα για την παραγωγή ενέργειας, προκειμένου να καλυφθούν οι απαιτήσεις του ΚΝΣ, χρησιμοποιούνται τα KBs, όπως το ακετοξικό (acetoacetate – AcAc), το β-υδροξυβουτυρικό οξύ (beta-hydroxybutyrate – β-OHB) και η κετόνη, τα οποία παράγονται από το μεταβολισμό των λιπαρών οξέων (Fatty Acids – FAs), που στην ΚB βρίσκονται σε περίσσεια (Paoli *et al.*, 2014; Taylor *et al.*, 2019). Η παραγωγή των KBs ονομάζεται κετογένεση ή κέτωση, λαμβάνει χώρα στα μιτοχondριακή μήτρα των ηπατοκυττάρων και στα άτομα που βρίσκονται σε νηστεία ή ακολουθούν διατροφή πολύ χαμηλών CHO αποτελεί έναν απολύτως φυσιολογικό μηχανισμό (Paoli *et al.*, 2014). Μάλιστα, για να διαφοροποιηθεί από την «παθολογική κετοξέωση» που εμφανίζεται σε άτομα με διαβήτη τύπου I, ο Hans Krebs διατύπωσε τον χαρακτηρισμό της «φυσιολογικής κέτωσης» (Krebs, 1966). Στο σημείο αυτό, κρίνεται απαραίτητο να αναφερθεί ότι το ήπαρ παράγει KBs, μολονότι λόγω απουσίας του ενζύμου της ηλεκτρυλο-CoA τρανφεράσης (succinyl-CoA-3-oxaloacid CoA tranferase – SCOT), το οποίο μετατρέπει το AcAc σε ακετοακετυλο συνένζυμο Α (acetoacetyl-CoA – ακετοακετυλο-CoA), δε δύναται να τα χρησιμοποιήσει. Στις προαναφερθείσες καταστάσεις (νηστεία ή διατροφή πολύ χαμηλών CHO), εάν και παρατηρείται πτώση της γλυκαιμίας, παραμένει εντός φυσιολογικών επιπέδων και η γλυκόζη σχηματίζεται τις πρώτες ημέρες κυρίως μέσω γλυκογονικών αμινοξέων, ενώ τις επόμενες μέσω της γλυκερίνης (Włodarek, 2019). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, η συγκέντρωση των KBs κυμαίνεται από <0,3mmol/L έως 8mmol/L, χωρίς αλλαγές στο pH, έναντι της συγκέντρωσης γλυκόζης που είναι περίπου 4mmol/L. Μάλιστα, όταν η συγκέντρωση των KBs

εντοπίζεται στα 4mmol/L, αρχίζουν να αποτελούν την πηγή ενέργειας για το ΚΝΣ (Paoli *et al.*, 2014), (Włodarek, 2019), ενώ δεν υπερβαίνουν τα 8mmol/L λόγω της ικανότητας του ΚΝΣ να τα χρησιμοποιεί αποτελεσματικά (George, 2006). Με σκοπό να χρησιμοποιηθούν τα ΚΒs από τους ιστούς και κυρίως από τον εγκέφαλο, ως πηγή ενέργειας, το β-OHB μετατρέπεται πρωτίστως σε AcAc, το οποίο με τη σειρά του μετατρέπεται σε ακετοακετυλο-CoA μέσω των ενζύμων SCOT και μεθυλακετοακετυλο- CoA θειολάσης (methylacetoacetyl-CoA thiolase – MAT). Το ακετοακετυλο-CoA διαχωρίζεται σε δύο μόρια, τα οποία εν τέλει εισέρχονται στον κύκλο του Krebs Εικόνα 4-2 (Paoli *et al.*, 2014).



Εικόνα 4-2 Κετογένεση

(Πηγή: Paoli *et al.*, 2014)

4.3.1. Κετογονική δίαιτα και Νευροεκφυλιστικές Νόσοι

Συγκριτικά με τη γλυκόζη, τα ΚΒs παράγουν μεγαλύτερα ποσά ενέργειας, καθώς μπορούν να εισέλθουν κατευθείαν στον κύκλο του Krebs και να παράγουν τριφωσφορική αδενοσίνη (adenosine triphosphate – ATP), σε αντίθεση με τη γλυκόζη που πρέπει προηγουμένως να μεταβολιστεί μέσω της γλυκόλυσης (Veech *et al.*, 2001). Κύρια κετονοσώματα, αποτελούν το β-OHB, το οποίο είναι και το επικρατέστερο, καθώς τα επίπεδά του στους ιστούς και την κυκλοφορία είναι μεγαλύτερα και το AcAc, το οποίο παράγεται στο ήπαρ (Włodarek, 2019). Η

ακετόνη παράλληλα παράγεται από την αυθόρμητη αποκαρβοξυλίωση του AcAc και αποβάλλεται μέσω των ούρων και των πνευμόνων (Pinto *et al.*, 2018). Οι πιθανές νευροπροστατευτικές ιδιότητες των KBs αφορούν σε βιοχημικές αλλαγές που προκύπτουν λόγω μειωμένης συγκέντρωσης γλυκόζης στο αίμα και αυξημένης παραγωγής KBs από το ήπαρ λόγω οξείδωσης των FAs. Πιο συγκεκριμένα, τα KBs φαίνεται να αυξάνουν τη μιτοχονδριακή αναπνοή μέσω της αύξησης των επιπέδων ATP. Επίσης, φαίνεται να μειώνουν την παραγωγή των ROS μέσω της αύξησης της οξείδωσης του NADH (Nicotinamide adenine dinucleotide), την ανηγμένη μορφή του NAD, και της αναστολής του πόρου της μεταβίβασης της μιτοχονδριακής διαπερατότητας (Mitochondrial Permeability Transition Pore– mPTP), με αποτέλεσμα τη βελτίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας (Veech, 2004; Kim *et al.*, 2007). Ταυτόχρονα, έχει αποδειχτεί ότι διεγείρουν τη μιτοχονδριακή βιογένεση, με αποτέλεσμα τη σταθεροποιημένη συναπτική λειτουργία (Bough *et al.*, 2006). Ακόμη, στους νευροπροσταυτικούς μηχανισμούς, που αφορούν την AD, κατατάσσεται η μείωση της προδρόμου πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) και των γεροντικών πλακών (Pinto *et al.*, 2018). Μάλιστα, σε μελέτη των Van der Auwera *et al.* σε μοντέλο ποντικίου, πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά συσχέτιση της KD και της μείωσης του σχηματισμού πλακών αμυλοειδούς, κύριο χαρακτηριστικό της AD, και οξειδωτικού στρες μετά από 43 ημέρες (Van Der Auwera *et al.*, 2005). Ακόμη, μία πρόσφατη μελέτη *in vitro* των Versele *et al.*, υποστήριξε την υπόθεση ότι τα KBs είναι ικανά να προάγουν την κάθαρση της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης (αβ) από τον εγκέφαλο στο αίμα (Versele *et al.*, 2020). Ταυτόχρονα, η πιθανή εμπλοκή των KBs στην μιτοχονδριακή λειτουργία, καθιστά την KD ενδιαφέρον διαιτητικό πρότυπο για τους ασθενείς με νόσους ALS, και PD κατά την οποία παρατηρείται θάνατος των νευρώνων λόγω μιτοχονδριακής δυσλειτουργίας (Paoli *et al.*, 2014). Μελέτη που διεξήχθη από τους Zhao *et al.* σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια με ALS (SOD1-G93A) μελέτησε την επίδραση του β-OHB στη δημιουργία και νευροπροστασία του μιτοχονδριακού ATP. Τα αποτελέσματα της μελέτης αφορούσαν σε μεγαλύτερη επιβίωση των κινητικών νευρώνων και βελτίωση της κινητικής λειτουργίας, σε σύγκριση με τα ποντίκια που δεν έλαβαν KD, γεγονός που ενδεχομένως οφείλεται στην ικανότητα των KBs να προάγουν τη σύνθεση ATP και να παρακάμπτουν την αναστολή του συμπλόκου I στη μιτοχονδριακή αναπνευστική αλυσίδα (Zhao *et al.*, 2006). Αναφορικά με τη νόσο PD, οι Tieu *et al.* διεξήγαγαν έρευνα κατά την οποία

πραγματοποίησαν έγχυση β-OHB σε ποντίκια, η οποία έδειξε να αποτρέπει το ντοπαμιενεργό νευροεκφυλισμό και τα κινητικά ελλείμματα εξαιτίας της 1-μεθυλ-4-φαινολ-1,2,5,6-τετραϋδροπυριδίνης (1-methyl-4-phenol-1,2,5,6-tetrahydropyridine – MPTP), μιας νευροτοξίνης που χρησιμοποιείται σε ζωικά μοντέλα με σκοπό την πρόκληση βλαβών που παρατηρούνται στους ανθρώπους με PD (Tieu *et al.*, 2003). Παρά το πλήθος των ελπιδοφόρων μελετών, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το γεγονός ότι ως επί το πλείστον οι μελέτες διενεργήθηκαν *in vitro* ή σε πειραματόζωα, ενώ η συμβολή του ανθρώπινου παράγοντα και τα διαθέσιμα αποτελέσματα ως προς τη θετική επίδραση της KD στις NDs, ιδιαίτερα για μακροχρόνια εφαρμογή της, είναι περιορισμένα. Ταυτόχρονα, η εφαρμογή της σε ηλικιωμένους ασθενείς παρουσιάζει κάποιες εύλογες ανησυχίες λόγω προβλημάτων που ενδέχεται να συνοδεύουν τις NDs ή που μπορεί να προκληθούν λόγω της KD, όπως η μείωση της όρεξης και οι γαστρεντερικές διαταραχές, τα οποία σε συνδυασμό με τον μειωμένη πρόσληψη τροφής ενδέχεται να τους οδηγήσουν σε υποσιτισμό και επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων. Συμπερασματικά, λόγω των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων, απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση σχετικά με την αποτελεσματικότητα της απέναντι στις NDs (Paoli *et al.*, 2014), (Włodarek, 2019).

4.4. Δυτικού τύπου δίαιτα

Η δυτικού τύπου διατροφή (Western-style diet - WD) αποτελεί ένα σύγχρονο διατροφικό πρότυπο, πλούσιο σε θερμίδες, το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλή ημερήσια κατανάλωση κορεσμένων λιπών και απλών υδατανθράκων (Varlamon, 2017). Πιο συγκεκριμένα, βασίζεται σε επεξεργασμένα τρόφιμα, έτοιμα προς κατανάλωση, πλούσια σε απλά σάκχαρα, αλάτι, πρόσθετα τροφίμων, κορεσμένα λιπαρά οξέα (Saturated Fatty Acids – SFA) και χοληστερόλη, ενώ ταυτόχρονα, είναι φτωχό σε φυτικές ίνες, μονοακόρεστα (Monosaturated Fatty Acids – MUFA) και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Polysaturated Fatty Acids – PUFA), συμπεριλαμβανομένων των ω – 3 και ω – 6 λιπαρών οξέων, βιταμίνες και μέταλλα (Christ, Lauterbach and Latz, 2019).

Είναι επιστημονικά αποδεκτό ότι όπως ορισμένα θρεπτικά συστατικά εμφανίζουν αντιφλεγμονώδεις δράσεις, αντίστοιχα ορισμένα ενδέχεται να συμβάλουν στην εμφάνιση ήπιων φλεγμονωδών αποκρίσεων σε διάφορους ιστούς, μεταξύ άλλων κι αυτών του εγκεφάλου (Francis and Stevenson, 2013). Έχει διεξαχθεί πληθώρα μελετών που αναγνωρίζουν τη διατροφή ως σημαντικό τροποποιήσιμο παράγοντα κινδύνου σχετικά με την εμφάνιση των ND, υπογραμμίζοντας μάλιστα ότι τροποποιήσεις σε αυτή μπορούν να προωθήσουν ή να αποτρέψουν το νευροεκφυλισμό που παρατηρείται στην AD (Croll *et al.*, 2018). Το ενδιαφέρον ενός μεγάλου αριθμού μελετών σε ποντίκια άγριου τύπου και σε ποντίκια με AD εστιάζεται στα δύο βασικά στοιχεία μιας WD, τα SFA και τα απλά σάκχαρα, εξετάζοντας τις επιδράσεις τους στα κύρια νευροπαθολογικά χαρακτηριστικά των ατόμων με AD, δηλαδή τις εναποθέσεις πρωτεΐνης β-αμυλοειδούς (Αβ) και τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα των μελετών εξαρτώνται κατά ένα μεγάλο ποσοστό από τη σύνθεση και τη διάρκεια της διαίτας, αλλά και το σημείο στη διάρκεια ζωής όπου πραγματοποιήθηκε η έναρξή της (Więckowska-Gacek *et al.*, 2021). Μελέτη που διεξήχθη από τους Więckowska-Gacek *et al.*, υποστήριξε ότι μια διατροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά (high fat diet – HFD), εμπλουτισμένη με SFA και διάρκειας 14 εβδομάδων, ενίσχυσε τη φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης tau σε θέσεις σερίνης, που σχετίζονται με νευροϊνιδιακή παθολογία στον ιππόκαμπο αρουραίων άγριου τύπου (Xu *et al.*, 2017). Παρόμοια αποτελέσματα προέκυψαν από μελέτη των Calvo-Ochoa *et al.*, όπου εβδομαδιαία διατροφή πλούσια σε SFA και απλά σάκχαρα επιτάχυνε επίσης τις προαναφερθείσες διαδικασίες (Calvo-Ochoa *et al.*, 2014). Μέσω πολυάριθμων μελετών έχει καταστεί σαφές πως η τήρηση μιας WD επιταχύνει την έκπτωση γνωστικών και νοητικών λειτουργιών, όπως η μνήμη και η μάθηση, μέσω ποικίλων μηχανισμών (Attuquayefio *et al.*, 2017; Allès *et al.*, 2019).

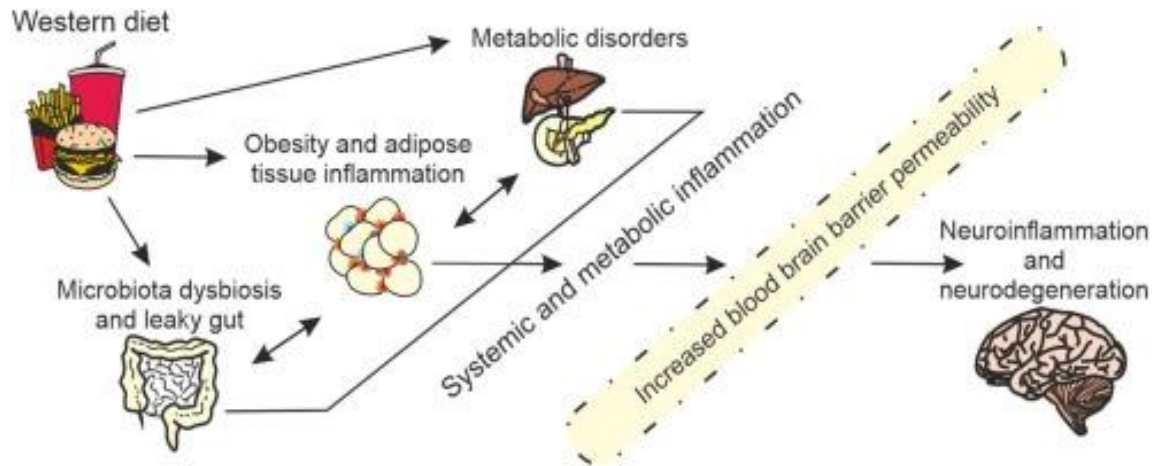
Αρχικά, η WD συμβάλει στην ανάπτυξη του μεταβολικού συνδρόμου (metabolic syndrome – MetS), το οποίο με τη σειρά του αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη ανάπτυξη νευροεκφυλισμού. Χαρακτηρίζεται από ένα σύνολο μεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της υπερχολιστερολαιμίας, της παχυσαρκίας, της μη αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος (non-alcoholic fatty liver disease – NAFLD), της υπεργλυκαιμίας, της αντίστασης στην ινσουλίνη και της υπέρτασης (Ko and Chye, 2020; Ali *et al.*, 2020). Η WD ενισχύει τις προαναφερθείσες μεταβολικές διαταραχές, οι οποίες με τη σειρά τους ενισχύουν τη

χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή, ενεργοποιώντας κατ' επέκταση τη δραστηριότητα των περιφερικών προφλεγμονωδών κυτταροκινών (Chen and Devaraj, 2018; Ali *et al.*, 2020) και τον εκφυλισμό των νευρικών κυττάρων (Calvo-Ochoa *et al.*, 2014) (Εικόνα 4.3.). Καθώς οι διατροφικοί παράγοντες μπορούν να ρυθμίσουν ως ένα βαθμό τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις, η επαγόμενη από τη WD παχυσαρκία, ενδέχεται να συμβάλει στη νευροφλεγμονή που συνδέεται στενά με την παθογένεια της AD (Calder *et al.*, 2017; Baranowski *et al.*, 2020), μολονότι οι μηχανισμοί τις συνδέουν δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητοί (Picone, Di Carlo and Nuzzo, 2020). Μακροπρόθεσμα, η προσκόλληση σε μία WD ασκεί αρνητική επίδραση στις μεταβολικές και ενδοκρινικές λειτουργίες των κυττάρων του λιπώδους ιστού (Adipose tissue – AT) και των ανοσοκυττάρων, με αποτέλεσμα, οι αντιφλεγμονώδεις αποκρίσεις να μειώνονται σταδιακά, ενώ οι προφλεγμονώδεις να αυξάνονται, προκαλώντας με αυτό τον τρόπο χρόνια συστηματική φλεγμονή. Αυτές οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι σε θέση να διασχίσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (blood-brain barrier – BBB), λόγω της διατάραξης που προκαλείται στη διαπερατότητά του, και να ενεργοποιήσουν τα μικρογλοία του ΚΝΣ, προκαλώντας νευροφλεγμονή (Solinas and Karin, 2010; Kim and Choi, 2010). Ο BBB αποτελεί ένα δομικό σύμπλεγμα ενδοθηλιακών κυττάρων, συνδεδεμένα μεταξύ τους με πολύ σφικτούς δεσμούς, το οποίο βρίσκεται στο εσωτερικό των τριχοειδών αγγείων του εγκεφάλου (brain capillaries – BC) και ρυθμίζει την είσοδο ουσιών σε αυτόν, με στόχο των αποκλεισμό των δυνητικά βλαβερών και τη διατήρηση της ακεραιότητάς του (Van Dyken and Lacoste, 2018). Παθολογικές καταστάσεις όπως η επαγόμενη από WD παχυσαρκία, το MetS και η δυσβίωση της εντερικής μικροχλωρίδας, ακολουθούμενα από χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή οδηγούν έκπτωση της διαπερατότητας του BBB. Το γεγονός αυτό επιβεβαιώνει μία πρόσφατη μελέτη των Yang *et al.* όπου ποντίκια που τρέφονταν για μεγάλο χρονικό διάστημα με WD, παρουσίασαν αυξημένη διήθηση μακροφάγων και ουδετερόφιλων, τα οποία απελευθερώνουν ουσίες που ενδέχεται να διαταράξουν τη λειτουργία του BBB (Yang *et al.*, 2019).

Η WD επηρεάζει σημαντικά την ποικιλομορφία και τη λειτουργικότητα του εντερικού μικροβιώματος, οδηγώντας έμμεσα σε μείωση της απορρόφησης των θρεπτικών συστατικών και των βιταμινών που παρέχονται μέσω της τροφής (Lustig, 2020). Ο όρος «μικροβίωμα» αναφέρεται στην κοινότητα των μικροοργανισμών, συγγενικών ή μη, που συμβιώνουν σε έναν οργανισμό ή καθίστανται παθογόνοι σε αυτόν. Πληθώρα μελετών υποδεικνύουν το ρόλο της

διατροφής στην ομοιόσταση του εντερικού μικροβιώματος και συγκεκριμένα στη σύνθεση και τη λειτουργία του, ενώ άλλες υπογραμμίζουν το ρόλο του εντερικού μικροβιώματος τόσο στην ανάπτυξη και τη διατήρηση του μεταβολικού συστήματος στους ανθρώπους, όσο και την πρόσληψη και την εξέλιξη των δυσλειτουργιών του (Sonnenburg and Bäckhed, 2016). Ταυτόχρονα, η μικροχλωρίδα του εντέρου αποτελεί σημαντικό μέρος του άξονα εντέρου-εγκεφάλου (brain-gut-axis), ο οποίος επιτυγχάνει την επικοινωνία του μικροβιώματος με τον εγκέφαλο, μέσω σύνθετων μηχανισμών που περιλαμβάνουν ανοσοποιητικά, νευρικά, μεταβολικά και ενδοκρινικά μονοπάτια (Dinan and Cryan, 2017). Αλλαγές που παρατηρούνται κατά τη γήρανση στη σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας ενδέχεται να συμβάλουν στην ανάπτυξη φλεγμονώδους γήρανσης, σύμφωνα με την οποία γήρανση αποτελεί μία συστηματική φλεγμονώδη διαδικασία που ενδέχεται να διαταράξει τη φυσιολογική λειτουργία του εγκεφάλου μέσω της έκφρασης των φλεγμονωδών κυτοκινών και της αύξησης του οξειδωτικού στρες, της διάσπασης του BBB, της διείσδυσης των περιφερειακών ανοσοκυττάρων και της ενεργοποίησης των γλοιακών κυττάρων. Αυτές οι διαδικασίες συμβάλουν σε διαταραχές που σχετίζονται με τις NDs, όπως η γνωστική εξασθένιση (Vaiserman, Koliada and Marotta, 2017). Η παραπάνω διαπίστωση επιβεβαιώνεται μέσω μίας πρόσφατης μελέτης των Agarwal et al., οι οποίοι υποστήριξαν τη συμβολή της προκληθείσας από τη WD δυσβίωσης της μικροχλωρίδας του εντέρου, στη γνωστική εξασθένιση και στην ανάπτυξη της AD (Agarwal et al., 2021). Μάλιστα, η επιστημονική κοινότητα υποστηρίζει ότι βακτηριακά στελέχη, που αποικίζουν τον εντερικό σωλήνα, προάγουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών και ρυθμίζουν τις οδούς σηματοδότησης που εμπλέκονται στην παθογένεση της AD, απελευθερώνοντας σημαντικές ποσότητες αμυλοειδών και λιποπολυσακχαριτών (Pistollato et al., 2016).

Συμπερασματικά, η τεκμηριωμένη αλληλουχία μεταβολικών διαταραχών που συντελούν το MetS, το οποίο προκαλείται από τη WD και η χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή που συμβάλει στη νευροφλεγμονή, την παθολογία του Αβ και το νευροεκφυλισμό, έρχεται σε αντίθεση με το Αβ το οποίο θεωρείται πρωταρχικός παράγοντας ενεργοποίησης της νευροφλεγμονής και αντ' αυτού υποδεικνύει ένα σύνθετο, μη γραμμικό δίκτυο μοριακών παραγόντων που προκαλούν AD. Στην Εικόνα 4-3 παρουσιάζεται η επίδραση του δυτικού τύπου διατροφής (WD) στη νευροφλεγμονή και το νευροεκφυλισμό (Więckowska-Gacek et al., 2021).



Εικόνα 4-3 Επίδραση δυτικού τύπου διατροφής (WD) στη νευροφλεγμονή και το νευροεκφυλισμό

(Πηγή: Więckowska-Gacek et al., 2021)

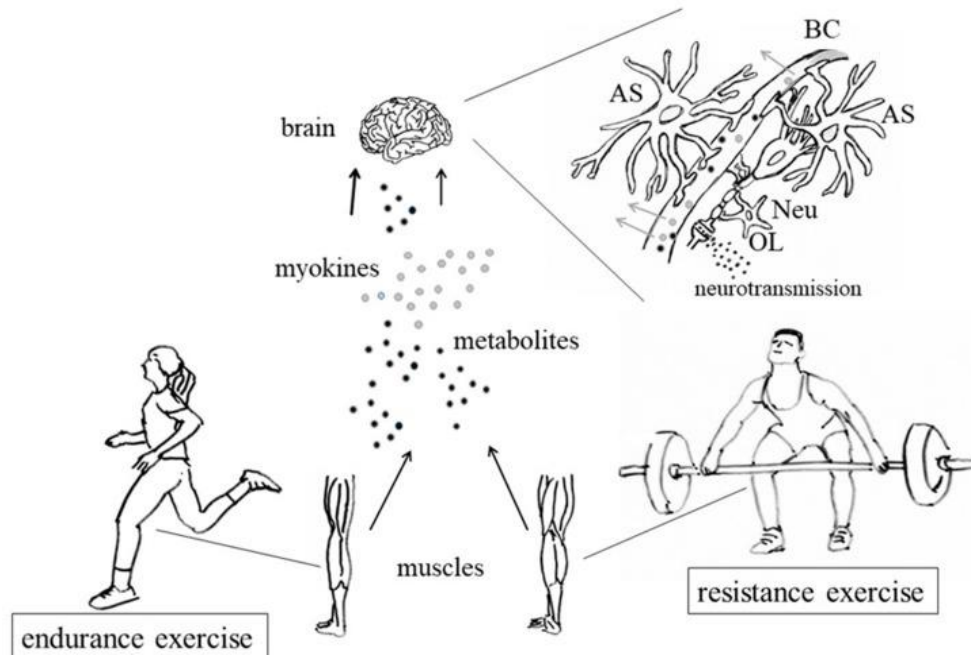
5. Διατροφική φροντίδα στις ND στην τρίτη ηλικία

5.1. Φυσική δραστηριότητα και Νευροεκφυλιστικές Νόσοι

Η σωματική άσκηση (Physical Exercise – PE) ή αλλιώς φυσική δραστηριότητα (Physical Activity – PA) συμβάλει στη βελτίωση της σωματικής απόδοσης, τη ψυχική κατάσταση, τη γενική υγεία και την ευεξία (Mahalakshmi *et al.*, 2020), μέσω ποικίλων κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών, αποτελώντας ένα είδος μη φαρμακευτικής θεραπείας ενάντια σε πολυάριθμες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολικών, καρδιαγγειακών, ψυχιατρικών και νευρολογικών ασθενειών (Pedersen and Saltin, 2015). Η PE επηρεάζει πληθώρα νευροφυσιολογικών διαδικασιών, όπως η αυτοφαγία, αποτελώντας αποτελεσματικός επαγωγέας της (Moreira *et al.*, 2017), η νευρωνική πλαστικότητα, βελτιώνοντας τη νευρολογική λειτουργία (Tang *et al.*, 2018), η νευρογένεση, προάγοντας τη βιογένεση των μιτοχονδρίων, η αντιοξειδωτική άμυνα του οργανισμού, μειώνοντας το χρόνιο οξειδωτικό στρες και η έκφραση νευροτροφικών παραγόντων και νευροδιαβιβαστών (Liegro *et al.*, 2019), επηρεάζοντας τα κεντρικά ντοπαμινεργικά, σεροτονεργικά και νοραδρενεργικά συστήματα (Meeusen and De Meirleir, 1995). Ταυτόχρονα, μειώνει τη νευρική απόπτωση και επακολούθως συμβάλει στην πρόληψη του νευροεκφυλισμού, προκαλώντας νευροπλαστικές μεταβολές στον ανθρώπινο εγκέφαλο, με ευρεία μεταβλητότητα μεταξύ των ατόμων (Müllers, Taubert and Müller, 2019).

Δεδομένα από μελέτες *in vivo* και ασθενείς με NDs υποστηρίζουν τη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας λόγω της φυσικής δραστηριότητας σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας (Erickson, Gildengers and Butters, 2013). Τόσο η αερόβια άσκηση, όσο και η άσκηση με αντιστάσεις έχει αποδειχτεί ότι προκαλούν αύξηση των κυκλοφορούντων αυξητικών παραγόντων και νευροτροφινών, οι οποίες επιδρούν στον εγκέφαλο κατά την ανάπτυξη, αλλά και στη μετέπειτα ενήλικη ζωή. Ταυτόχρονα, ενδέχεται να συμβάλουν στην εξέλιξη του ανθρώπινου εγκεφάλου και να επηρεάζουν την πλαστικότητά του (Liegro *et al.*, 2019). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από τον εγκέφαλο (brain-derived

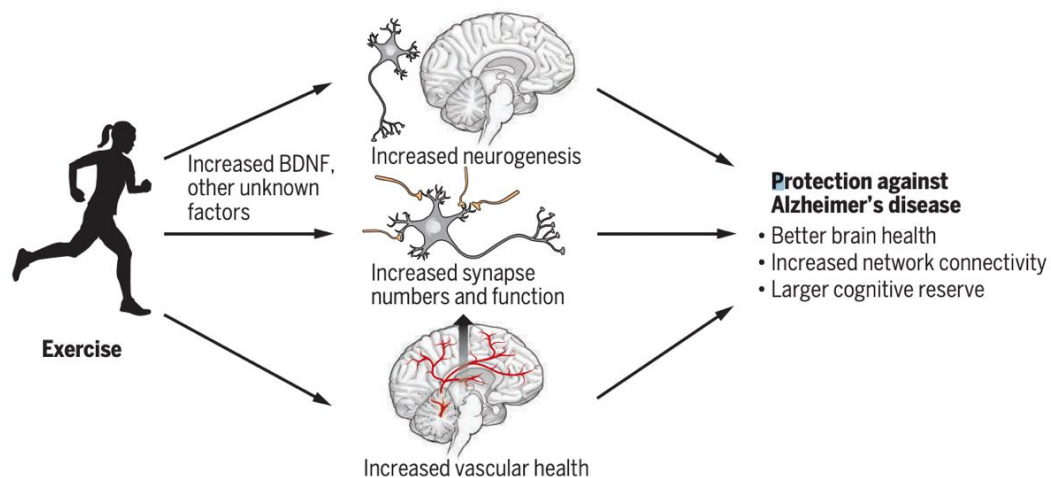
neurotrophic factor – BDNF), ο οποίος αποτελεί ένα πολυλειτουργικό μόριο που διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη συναπτική πλαστικότητα και μετάδοση, τη νευρωνική αντίσταση στο οξειδωτικό στρες, τη διαφοροποίηση και ωρίμανση των νευρώνων, την ενεργειακή ομοίωση και την ενεργοποίηση άλλων υποστηρικτικών μορίων στους νευρώνες, όπως ο πυρηνικός παράγοντας – Κάππα Β (Nuclear Factor kappa B – N-kB) και η ντοπαμίνη (Liu *et al.*, 2019), (Liegro *et al.*, 2019). Τα διαθέσιμα επιστημονικά δεδομένα υποστηρίζουν μία γενικευμένη αύξηση του BDNF επαγόμενη από τη PA, η οποία μάλιστα εξαρτάται από την ένταση, τη διάρκεια και τη συχνότητα της τελευταίας (De Assis *et al.*, 2018). Ένας υποθετικός μηχανισμός της δράσης στη λειτουργία του εγκεφάλου, ο οποίος περιγράφεται και παραστατικά στην Εικόνα 5-1, θα μπορούσε να είναι ο εξής. Τόσο οι ασκήσεις αντοχής (endurance exercise), όσο και οι ασκήσεις με αντιστάσεις (resistance exercise) επιτρέπουν τη μυϊκή σύνθεση και απελευθέρωση μυοκινών, όπως ο BDNF και μεταβολιτών, όπως το γαλακτικό. Τα μόρια αυτά, είναι ικανά να διασχίσουν το BBB στα BC και να επηρεάσουν τις λειτουργίες τόσο των νευρώνων, όσο και των νευρογλοιακών κυττάρων, τροποποιώντας με αυτό τον τρόπο τη νευροδιαβίβαση σε διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου (Liegro *et al.*, 2019).



Εικόνα 5-1 Υποθετικοί μηχανισμοί δράσης της PA στη λειτουργία του εγκεφάλου (AS: αστροκύτταρα, BC: τριχοειδή αγγεία εγκεφάλου, OL: ολιγοδενδρογλοίες, Neu: νευρώνες)

(Πηγή: Liegro *et al.*, 2019)

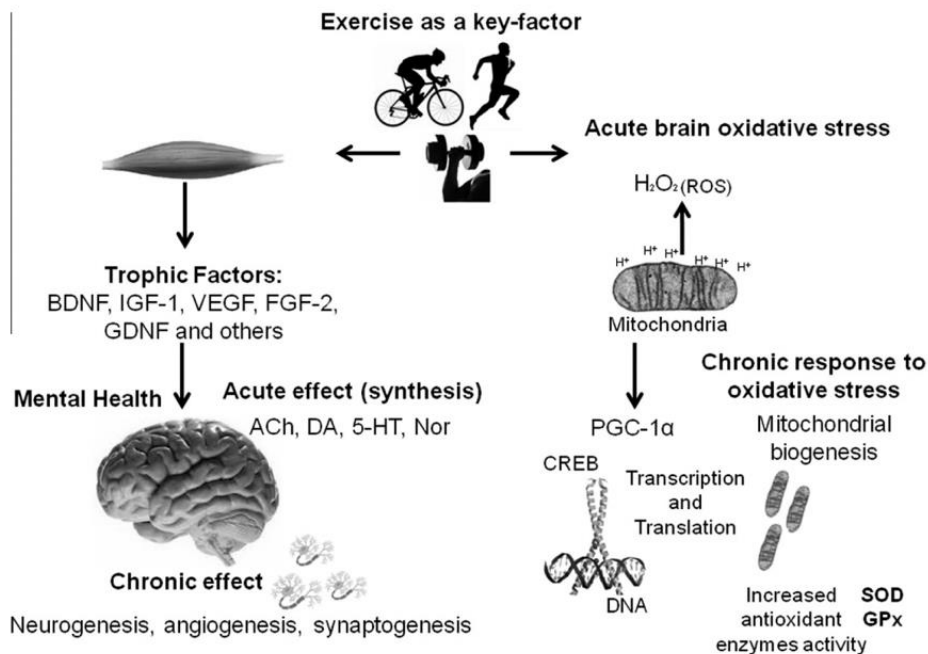
Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, εύλογα προκύπτει το συμπέρασμα ότι η PE προσφέρει έμμεσα οφέλη στη μείωση του κινδύνου για ND και ιδιαίτερα στην AD, σταθεροποιώντας και βελτιώνοντας τη νοητική λειτουργία και περιορίζοντας ή επιβραδύνοντας την εμφάνιση σοβαρών νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων που παρατηρούνται κατά τη νόσο, όπως η κατάθλιψη, η σύγχυση και η απάθεια. Επίσης, υπογραμμίζεται ο ρόλος της στη βελτίωση της λειτουργικής ικανότητας ασθενών με άνοια με αποτέλεσμα την ενίσχυση της αυτοεξυπηρέτησης και τον περιορισμό του κινδύνου πτώσεων (Κ. Κουλουτμπάνη, Καρτερολιώτης and Πολίτης, 2019). Επιπλέον, τρέχουσες μελέτες υποστηρίζουν τη συμβολή της PA στη μείωση των εναποθέσεων Αβ (Prado Lima *et al.*, 2018) και στη βελτίωση της παθολογίας tau στον εγκέφαλο ασθενών με AD (Paillard, Rolland and de Barreto, 2015). Έχουν προταθεί αρκετές υποθέσεις για να εξηγήσουν τα προληπτικά αποτελέσματα της άσκησης, συμπεριλαμβανομένης της ιδέας ότι η άσκηση ενισχύει τη νευρογένεση, η οποία κατά συνέπεια ενισχύει την εγκεφαλική λειτουργία. Για να εξετάσουν αυτή την ιδέα, οι Choi *et al.* χρησιμοποίησαν ένα μοντέλο ποντικού της νόσου του Αλτσχάιμερ, που υπερεκφράζει γονιδιακές μεταλλάξεις που σχετίζονται με σπάνιες οικογενείς μορφές της νόσου και αναπτύσσει παθολογία αμυλοειδούς και ελλείμματα μνήμης. Οι Choi *et al.* διαπίστωσαν ότι τα ευεργετικά αποτελέσματα της άσκησης – σε αυτήν την περίπτωση, η αερόβια άσκηση σε τροχό για 3 ώρες την ημέρα – οφείλονται στην ενίσχυση της νευρογένεσης σε συνδυασμό με την αύξηση των ποσοτήτων BDNF στον εγκέφαλο Εικόνα 5-2 (Choi *et al.*, 2018).



Εικόνα 5-2 Υποθετικοί μηχανισμοί δράσης της PA στην AD

(Πηγή: Spires-Jones & Ritchie, 2018)

Αναφορικά με τη PD, η επιστημονική κοινότητα υπογραμμίζει το ρόλο της PA στη βελτίωση κύριων συμπτωμάτων της νόσου, εκτελεστικής, ψυχιατρικής και γνωστικής φύσεως (Frazzitta *et al.*, 2013). Μελέτη που διεξήχθη από τους Monteiro *et al.*, πρότεινε δύο πιθανούς υποκείμενους μηχανισμούς, επιβιώνοντας τα προαναφερόμενα δεδομένα Εικόνα 5-3. Ο πρώτος αφορά σε μείωση του χρόνιου οξειδωτικού στρες, σε συνδυασμό με διέγερση της βιογένεσης των μιτοχονδρίων και ανοδική ρύθμιση της αυτοφαγίας στην PD. Ταυτόχρονα, ενισχύεται η δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η SOD-1 και η GPx, με αποτέλεσμα να γίνονται πιο ενεργά ως απάντηση στη PA. Ο δεύτερος σχετίζεται με τη διέγερση του μυϊκού ιστού με σκοπό τη σύνθεση νευροδιαβιβαστών, όπως η ντοπαμίνη και νευροτροφικών παραγόντων, όπως ο νευροτροφικός παράγοντας που προέρχεται από γλοία (glial cell line-derived neurotrophic factor – GDNF), ο αυξητικός παράγοντας ομοιάζων με ινσουλίνη-1 (Insulin-Like Growth Factor-1 – IGF-1), BDNF και ο αυξητικός παράγοντας των ινοβλαστών – 2 (Fibroblast growth factor-2 – FGF-2) (Monteiro-Junior *et al.*, 2015). Σε ζωικά μοντέλα με PD, η PA φαίνεται να επιφέρει νευροπροσταυτικά αποτελέσματα, μέσω της έκφρασης νευροτροφικών παραγόντων του εγκεφάλου, συμπεριλαμβανομένων του BDNF και του GDNF (Ahlskog, 2011). Παράλληλα, οι Cecilia Fontanesi *et al.*, εξέτασαν την αποτελεσματικότητα ενός προγράμματος άσκησης διάρκειας 4 εβδομάδων ως προς τη βελτίωση των κινητικών και μη κινητικών λειτουργιών ασθενών με PD, λόγω της αύξησης της σηματοδότησης του BDNF μέσω του υποδοχέα TrkB (Tropomyocin receptor Kinase B – TrkB) στα λεμφοκύτταρα του ασθενούς (Cecilia Fontanesi *et al.*, 2016).



Εικόνα 5-3 Υποθετικοί μηχανισμοί δράσης της PA στην PD

(Πηγή: Monteiro-Junior *et al.*, 2015)

Θετική συσχέτιση βρέθηκε επίσης μεταξύ της PA και της βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών με MS, συμβάλλοντας στη μείωση της κόπωσης και νευροψυχιατρικών συμπτωμάτων, όπως η κατάθλιψη, εν αντιθέσει με εκείνους που ακολουθούν καθιστικό τρόπο ζωής (Gosney *et al.*, 2007). Επιπρόσθετα, σε μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με υποτροπιάζουσα MS, βρέθηκε ότι η άσκηση ενδέχεται να περιορίζει τη νευροφλεγμονή και το νευροεκφυλισμό μέσω της αύξησης της ερυθροποιητίνης, η οποία δρα ως νευροπροστατευτικός παράγοντας στη νόσο (Mähler *et al.*, 2018).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν εξετάσει τις ευεργετικές επιδράσεις της PA στη γενική υγεία και ευεξία των ατόμων που ασκούνται σε τακτικά. Όσον αφορά στις επιδράσεις της στη λειτουργία του εγκεφάλου, υπάρχουν πολλά στοιχεία που βασίζονται στην έρευνα, τα οποία αποδεικνύουν ότι η PE έχει νευροπροστατευτικά αποτελέσματα. Μολονότι η PA δε δύναται να εφαρμοστεί ως αυτόνομος τρόπος αντιμετώπισης των νευροπαθολογιών, παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ως συμπληρωματική μη φαρμακολογική θεραπεία στις εν λόγω νόσους (Mahalakshmi *et al.*, 2020).

5.2. Ενδεικτικό ημερήσιο διατροφολόγιο στις Νευροεκφυλιστικές Νόσους

Ο παρακάτω Πίνακας 5-1 αποτελεί ενδεικτικό ημερήσιο διαιτολόγιο στις NDs στηριζόμενο, κυρίως, στη MedDiet και στα ιδιαίτερα θρεπτικά συστατικά στις NDs που αναλύθηκαν στο Κεφάλαιο 3 της παρούσας εργασίας.

Πίνακας 5-1 Ενδεικτικό ημερήσιο Διατροφολόγιο στις NDs

Γεύματα	Επιλογές
Πρωινό	- Γάλα με μειωμένα λιπαρά με δημητριακά πρωϊνού (εμπλουτισμένα ή όχι σε βιταμίνη D) και λιναρόσπορους ή σπόρους chia - Φέτα ψωμί με αυγό ποσέ, αβοκάντο και φυσικό χυμό πορτοκάλι
Μεσημεριανό	- Κοτόπουλο με ρύζι καστανό και πράσινη σαλάτα ή σαλάτα λάχανο - Σπανακόρυζο ή πρασόρυζο με ασπράδια αυγού - Συκώτι ή φιλέτο μοσχάρι με πατάτες ψητές και σαλάτα μπρόκολο και κουνουπίδι - Φιλέτο σολομού ή τόνου με γλυκοπατάτες ψητές και σαλάτα με ψητά λαχανικά και αβοκάντο - Γίγαντες ή φακές με τυρί κότατζ και σαλάτα με ωμά λαχανικά πλούσια σε πιπεριές
Βραδινό	- Γιαούρτι με δημητριακά πρωϊνού, φρούτο ξηρούς καρπούς όπως τα παρακάτω - Σαλάτα με κοτόπουλο ή τόνο ή σολομό ή γαρίδες και φέτα ψωμί ολικής
Ενδιάμεσο	- Φρούτο όπως μύρτιλλα, πορτοκάλια, cranberries, βατόμουρα, ροδάκινα, σταφύλια, βερίκοκα και ξηρούς καρπούς όπως καρύδια, αμύγδαλα, φιστίκια Αιγίνης, φουντούκια
Επιπλέον	* Τα παραπάνω μαγειρεμένα με ελαιόλαδο όπου είναι απαραίτητο * Το κρασί πλούσιο σε πολυφαινόλες επιτρέπεται σε ποσότητα 2 ποτηράκια/ ημέρα για τους άνδρες και 1 ποτηράκι/ ημέρα για τις γυναίκες * Στα μεσημεριανά γεύματα προσθέστε σκόρδο, πλούσιο σε οργανοσουλφικές ενώσεις, όπου επιτρέπεται

Συμπέρασμα

Οι ND αποτελούν μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας, ιδιαίτερα στην τρίτη ηλικία, που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας και χαμηλή ποιότητα ζωής. Δεδομένου ότι οι φαρμακολογικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των νόσων αυτών εξακολουθούν να εκκρεμούν, οι εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές διερευνώνται όλο και περισσότερο. Τα αποτελέσματα πληθώρας μελετών υποδεικνύουν ότι οι τροποποιήσιμοι παράγοντες στον τρόπο ζωής, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής αλλά και της σωματικής δραστηριότητας, αποτελούν βασική στρατηγική για τη διατήρηση της υγείας του εγκεφάλου κατά τη γήρανση. Η παρούσα πτυχιακή εργασία έχει συγκεντρώσει ένα μεγάλο εύρος διαθέσιμων κλινικών δεδομένων σχετικά με τον κλινικό αντίκτυπο της διατροφικής παρέμβασης σε νευροεκφυλιστικές ασθένειες συχνά εμφανιζόμενες στην τρίτη ηλικία, οι οποίες αναλύονται εξονυχιστικά, τονίζοντας το ρόλο της διατροφικής κατάστασης στην εξέλιξη και τη διαχείριση τους. Τα θρεπτικά συστατικά συμμετέχουν στο σχηματισμό, τη φυσιολογική και ανατομική ανάπτυξη και τη διατήρηση της εγκεφαλικής λειτουργίας. Μάλιστα, ορισμένα από αυτά, όπως για παράδειγμα τα αντιοξειδωτικά, οι βιταμίνες του συμπλέγματος B, η βιταμίνη C, E και D, το σελήνιο, οι οργανοσουλφικές ενώσεις και τα ω-3 λιπαρά οξέα παρουσιάζουν ευεργετική δράση και έχουν μελετηθεί ενδελεχώς για την αναζήτηση του μηχανισμού που ενεργοποιείται από την παθοφυσιολογία των ND. Ταυτόχρονα, διατροφικά πρότυπα έχουν εξετασθεί ως προς την αποτελεσματικότητά τους στην έκβαση των νόσων, με τη Μεσογειακή Διατροφή, εξαιτίας της σύστασής της, να κεντρίζει το περισσότερο ενδιαφέρον. Επιπλέον, γίνεται αναφορά στο συνδυαστικό προστατευτικό ρόλο της σωματικής άσκησης στη λειτουργία του εγκεφάλου. Εν κατακλείδι, αξίζει να τονισθεί η πολυπαραγοντική προέλευση της ανάπτυξης και εξέλιξης των ND. Η διατροφή, παρά τη εξέχουσα σημασία της, μπορεί να θεωρηθεί μόνο ένας δρόμος σε αυτό το πολύπλοκο δίκτυο παραγόντων που φαίνεται να επιδρούν στην εμφάνιση, την πορεία και αντιμετώπιση των εξεταζόμενων νόσων. Εάν και τα αποτελέσματα των διαθέσιμων μελετών είναι αρκετά ελπιδοφόρα απαιτούνται περαιτέρω διερεύνηση επί του θέματος, με σκοπό τη διεξαγωγή πιο εξακριβωμένων και αξιόπιστων αποτελεσμάτων.

Βιβλιογραφία

- Adachi, T. *et al.* (2015) ‘Case Report Autopsy case of spinocerebellar ataxia type 31 with severe dementia at the terminal stage’, (March 2014), pp. 273–279. doi: 10.1111/neup.12184.
- Agarwal, P. *et al.* (2021) ‘Unhealthy foods may attenuate the beneficial relation of a Mediterranean diet to cognitive decline’, *Alzheimer’s and Dementia*, 17(7), pp. 1157–1165. doi: 10.1002/alz.12277.
- Agnew-blais, J. C. *et al.* (2016) ‘NIH Public Access’, 115(2), pp. 231–241. doi: 10.1016/j.jand.2014.07.006.Folate.
- Ahlskog, J. E. (2011) ‘Does vigorous exercise have a neuroprotective effect in Parkinson disease?’, *Neurology*, 77(3), pp. 288–294. doi: 10.1212/WNL.0b013e318225ab66.
- Ali, Abuzer *et al.* (2020) ‘Deciphering the Role of WNT Signaling in Metabolic Syndrome–Linked Alzheimer’s Disease’, *Molecular Neurobiology*, 57(1), pp. 302–314. doi: 10.1007/s12035-019-01700-y.
- Ali, S. F. *et al.* (2015) ‘Neurochemistry International On the antioxidant , neuroprotective and anti-inflammatory properties of S-allyl cysteine: An update’, pp. 1–9. doi: 10.1016/j.neuint.2015.06.011.
- Alibhai, S. M. H., Greenwood, C. and Payette, H. (2005) ‘An approach to the management of unintentional weight loss in elderly people’, *Cmaj*, 172(6), pp. 773–780. doi: 10.1503/cmaj.1031527.
- Alix, E. *et al.* (2007) ‘Energy requirements in hospitalized elderly people’, *Journal of the American Geriatrics Society*, 55(7), pp. 1085–1089. doi: 10.1111/j.1532-5415.2007.01236.x.
- Allès, B. *et al.* (2019) ‘Nutrient patterns, cognitive function, and decline in older persons: Results from the three-city and nuage studies’, *Nutrients*, 11(8). doi: 10.3390/nu11081808.
- Alonso, A. D. *et al.* (2010) ‘Phosphorylation of Tau at Thr212, Thr231, and Ser262 combined causes neurodegeneration’, *Journal of Biological Chemistry*, 285(40), pp. 30851–30860. doi: 10.1074/jbc.M110.110957.

ALS Association. (2022). *The ALS Association*. Ανάκτηση από <https://www.als.org/understanding-als/what-is-als>

Altman, K. W. *et al.* (2013) ‘Dysphagia in Stroke , Neurodegenerative Disease , and Advanced Dementia’, 46, pp. 1137–1149. doi: 10.1016/j.otc.2013.08.005.

Alzheimer’s Association (2021) ‘2021 Alzheimer’s disease facts and figures special report Race, Ethnicity and Alzheimer’s in America’, *Alzheimer’s & dementia : the journal of the Alzheimer’s Association*, 17(3), pp. 327–406.

Amaral, J. S. *et al.* (2005) ‘Vitamin E composition of walnuts (*Juglans regia* L.): A 3-year comparative study of different cultivars’, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(13), pp. 5467–5472. doi: 10.1021/jf050342u.

Ameny, M. A. and Wilson, P. W. (1997) ‘Relationship between Hunter Color values and β -carotene contents in white-fleshed african sweetpotatoes (*Ipomoea batatas* Lam)’, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 73(3), pp. 301–306. doi: 10.1002/(sici)1097-0010(199703)73:3<301::aid-jsfa726>3.0.co;2-z.

Annuzzi, G. *et al.* (2014) ‘Diets naturally rich in polyphenols improve fasting and postprandial dyslipidemia and reduce oxidative stress: a randomized’, (Cvd), pp. 463–471. doi: 10.3945/ajcn.113.073445.1.

Annweiler, C. and Schott, A. (2010) ‘Vitamin D and Ageing’:, pp. 139–150. doi: 10.1159/000318570.

Armeli, F. *et al.* (2021) ‘Mediterranean Diet and Neurodegenerative Diseases : The Neglected Role of Nutrition in the Modulation of the Endocannabinoid System’.

De Assis, G. G. *et al.* (2018) ‘Brain derived neutrophic factor, a link of aerobic metabolism to neuroplasticity’, *Journal of physiology and pharmacology : an official journal of the Polish Physiological Society*, 69(3), pp. 351–358. doi: 10.26402/jpp.2018.3.12.

Atri, A. (2019) ‘The Alzheimer’s Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management’, *Medical Clinics of North America*, 103(2), pp. 263–293. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.009.

Attuquayefio, T. *et al.* (2017) ‘A four-day Western-style dietary intervention causes reductions in hippocampal-dependent learning and memory and interoceptive sensitivity’, *PLoS ONE*,

12(2), pp. 1–21. doi: 10.1371/journal.pone.0172645.

Van Der Auwera, I. *et al.* (2005) ‘A ketogenic diet reduces amyloid beta 40 and 42 in a mouse model of Alzheimer’s disease’, *Nutrition and Metabolism*, 2, pp. 1–8. doi: 10.1186/1743-7075-2-28.

Aziz, N. A. *et al.* (2008) ‘Weight loss in neurodegenerative disorders’, *Journal of Neurology*, 255(12), pp. 1872–1880. doi: 10.1007/s00415-009-0062-8.

Baranowski, B. J. *et al.* (2020) ‘Healthy brain, healthy life: A review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce alzheimer’s disease risk¹’, *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism*, 45(10), pp. 1055–1065. doi: 10.1139/apnm-2019-0910.

Barichella, M. *et al.* (2013) ‘Nutritional risk and gastrointestinal dysautonomia symptoms in Parkinson’s disease outpatients hospitalised on a scheduled basis’, (October 2011), pp. 347–353. doi: 10.1017/S0007114512004941.

Battistini, S. *et al.* (2005) ‘SOD1 mutations in amyotrophic lateral sclerosis: Results from a multicenter Italian study’, *Journal of Neurology*, 252(7), pp. 782–788. doi: 10.1007/s00415-005-0742-y.

Baumgart, M. *et al.* (2015) ‘Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia : A population-based perspective’, *Alzheimer’s & Dementia*, 11(6), pp. 718–726. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.016.

Beeldman, E. *et al.* (2016) ‘The cognitive profile of ALS: A systematic review and meta-analysis update’, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 87(6), pp. 611–619. doi: 10.1136/jnnp-2015-310734.

Beitz, J. M. (2014) ‘School of Nursing-Camden, Rutgers University, 311 N. 5’, *Frontiers in Bioscience*, 6(3), pp. 65–74.

Van Den Berg, H. *et al.* (2000) ‘The potential for the improvement of carotenoid levels in foods and the likely systemic effects’, *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 80(7), pp. 880–912. doi: 10.1002/(SICI)1097-0010(20000515)80:7<880::AID-JSFA646>3.0.CO;2-1.

Berger, M. M. (2005) ‘Can oxidative damage be treated nutritionally?’, *Clinical Nutrition*, 24(2), pp. 172–183. doi: 10.1016/j.clnu.2004.10.003.

- Berry, M. J. *et al.* (1993) ‘Functional characterization of the eukaryotic SECIS elements which direct selenocysteine insertion at UGA codons’, *EMBO Journal*, 12(8), pp. 3315–3322. doi: 10.1002/j.1460-2075.1993.tb06001.x.
- Bhattacharyya, K. B. (2016) ‘The story of George Huntington and his disease’, *Annals of Indian Academy of Neurology*, 19(1), pp. 25–28. doi: 10.4103/0972-2327.175425.
- Bianchi, V. E. *et al.* (2019) ‘Effect of nutrition on neurodegenerative diseases . A systematic review E ff ect of nutrition on neurodegenerative diseases . A systematic review’, *Nutritional Neuroscience*, 0(0), pp. 1–25. doi: 10.1080/1028415X.2019.1681088.
- Bivona, G. *et al.* (2019) ‘Vitamin D and the nervous system’, *Neurological Research*, 00(00), pp. 1–9. doi: 10.1080/01616412.2019.1622872.
- Bodis-wollner, I. (2009) ‘Retinopathy in Parkinson disease’, pp. 1493–1501. doi: 10.1007/s00702-009-0292-z.
- Boeve, B. F. *et al.* (2016) ‘Arguing Against the Proposed Definition Changes of PD Addressing the “ Challenging the Status Quo ” Comments Addressing the “ Defense of the Status Quo ” Comments’, 31(11), pp. 1619–1622. doi: 10.1002/mds.26721.
- Bolhassani, A., Khavari, A. and Bathaie, S. Z. (2014) ‘Saffron and natural carotenoids: Biochemical activities and anti-tumor effects’, *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer*, 1845(1), pp. 20–30. doi: 10.1016/j.bbcan.2013.11.001.
- Bonafede, R. and Mariotti, R. (2017) ‘ALS pathogenesis and therapeutic approaches: The role of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles’, *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11(March), pp. 1–16. doi: 10.3389/fncel.2017.00080.
- Borg, S. *et al.* (2015) ‘Systematic Review and Meta-analysis Micronutrient intakes and potential inadequacies of community-dwelling older adults: a systematic review British Journal of Nutrition’, 25, pp. 1195–1206. doi: 10.1017/S0007114515000203.
- Bottiglieri, T. *et al.* (2000) ‘monoamine metabolism in depression’, pp. 228–232.
- Bottiglieri, T. (2005) ‘Homocysteine and folate metabolism in depression’, 29, pp. 1103–1112. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.06.021.

- Bough, K. J. *et al.* (2006) ‘Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet’, *Annals of Neurology*, 60(2), pp. 223–235. doi: 10.1002/ana.20899.
- Boulos, C., Salameh, P. and Barberger-Gateau, P. (2017) ‘Social isolation and risk for malnutrition among older people’, *Geriatrics and Gerontology International*, 17(2), pp. 286–294. doi: 10.1111/ggi.12711.
- Braak, H. *et al.* (2006) *Pathology associated with sporadic Parkinson’s disease — where does it end?*
- Bradley, W. G. (2009) ‘Updates on amyotrophic lateral sclerosis: Improving patient care’, *Annals of Neurology*, 65(S1), pp. S1–S2. doi: 10.1002/ana.21546.
- Brejijyeh, Z. and Karaman, R. (2020) ‘Comprehensive Review on Alzheimer’s Disease’, *Molecules*, 25(24), p. 5789.
- Britton, G. (2018) ‘Britton1995’, pp. 1551–1558.
- Britton, G. (1995) ‘Structure and properties of carotenoids in relation to function.’, *The FASEB Journal*, 9(15), pp. 1551–1558. doi: 10.1096/fasebj.9.15.8529834.
- Brophy, B. (1987). *Baroque-'n'-roll, and other essays*. Hamish Hamilton.
- Brown, J. E. (2016). Στο J. E. Brown, *Η Διατροφή στον Κύκλο της Ζωής*. Αθήνα: Ιατρικές εκδόσεις Λαγός Δημήτριος.
- Brown, P. J. *et al.* (2011) ‘Functional impairment in elderly patients with mild cognitive impairment and mild Alzheimer disease’, *Archives of General Psychiatry*, 68(6), pp. 617–626. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.57.
- Brunetti, L. *et al.* (2009) ‘Short Communication Antioxidant Effects of Garlic in Young and Aged Rat Brain In Vitro’, 12(5), pp. 1166–1169.
- Burk, R. F. and Hill, K. E. (2015) ‘Regulation of Selenium Metabolism and Transport’, *Annual Review of Nutrition*, 35(1), pp. 109–134. doi: 10.1146/annurev-nutr-071714-034250.
- Č, P., Eriksdotter, M. and Religa, D. (2014) ‘Body mass index in dementia’, (October), pp. 1204–1209. doi: 10.1038/ejcn.2014.199.
- Cai, Z., Zhang, J. and Li, H. (2019) ‘Selenium, aging and aging-related diseases’, *Aging Clinical*

and Experimental Research, 31(8), pp. 1035–1047. doi: 10.1007/s40520-018-1086-7.

Calder, P. C. *et al.* (2017) ‘Health relevance of the modification of low grade inflammation in ageing (inflammageing) and the role of nutrition’, *Ageing Research Reviews*, 40, pp. 95–119. doi: 10.1016/j.arr.2017.09.001.

Calvo-Ochoa, E. *et al.* (2014) ‘Short-term high-fat-and-fructose feeding produces insulin signaling alterations accompanied by neurite and synaptic reduction and astroglial activation in the rat hippocampus’, *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*, 34(6), pp. 1001–1008. doi: 10.1038/jcbfm.2014.48.

Camargo, A. *et al.* (2010) ‘Gene expression changes in mononuclear cells in patients with metabolic syndrome after acute intake of phenol-rich virgin olive oil’.

Campenhauen, S. Von *et al.* (2005) ‘Prevalence and incidence of Parkinson ’ s disease in Europe B’, 15, pp. 473–490. doi: 10.1016/j.euroneuro.2005.04.007.

Cardoso, B. R. *et al.* (2015) ‘Selenium, selenoproteins and neurodegenerative diseases’, *Metallomics*, 7(8), pp. 1213–1228. doi: 10.1039/c5mt00075k.

Caron, N. S. *et al.* (2019) ‘Huntington Disease Summary Suggestive Findings’, pp. 1–34.

Cassani, E. *et al.* (2017) ‘Parkinsonism and Related Disorders Dietary habits in Parkinson ’ s disease : Adherence to Mediterranean diet’, *Parkinsonism and Related Disorders*, 42, pp. 40–46. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.06.007.

Castellani, R. J. *et al.* (2009) ‘NIH Public Access’, 67(6), pp. 523–531. doi: 10.1097/NEN.0b013e318177eaf4.ALZHEIMER.

Ceballos-Picot, I. *et al.* (1996) ‘Peripheral antioxidant enzyme activities and selenium in elderly subjects and in dementia of Alzheimer’s type - Place of the extracellular glutathione peroxidase’, *Free Radical Biology and Medicine*, 20(4), pp. 579–587. doi: 10.1016/0891-5849(95)02058-6.

Cecilia Fontanesi, M. S. /M. P. *et al.* (2016) ‘Intensive rehabilitation enhances lymphocyte BDNF-TrkB signaling in patients with Parkinson’s disease’, *Physiology & behavior*, 176(3), pp. 139–148. doi: 10.1159/000444169.Carotid.

- Cederholm, T. *et al.* (2015) ‘Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement’, *Clinical Nutrition*, 34(3), pp. 335–340. doi: 10.1016/j.clnu.2015.03.001.
- Cederholm, T. *et al.* (2017) ‘ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition’, *Clinical Nutrition*, 36(1), pp. 49–64. doi: 10.1016/j.clnu.2016.09.004.
- Ceruelo, D. F. S. and Garcı, C. J. (2014) ‘Riboflavin status modifies the effects of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) and methionine synthase reductase (MTRR) polymorphisms on homocysteine’, pp. 1–11. doi: 10.1007/s12263-014-0435-1.
- Chaganti, S. S., McCusker, E. A. and Loy, C. T. (2017) ‘What do we know about late onset Huntington’s disease?’, *Journal of Huntington’s Disease*, 6(2), pp. 95–103. doi: 10.3233/JHD-170247.
- Chen, A. (2003) ‘Otolaryngologic presentations of amyotrophic lateral sclerosis’, (March), pp. 500–504. doi: 10.1016/j.otohns.2004.09.092.
- Chen, H. *et al.* (2013) ‘Research on the premotor symptoms of Parkinson’s disease: Clinical and etiological implications’, *Environmental Health Perspectives*, 121(11–12), pp. 1245–1252. doi: 10.1289/ehp.1306967.
- Chen, J. and Berry, M. J. (2003) ‘Selenium and selenoproteins in the brain and brain diseases’, *Journal of Neurochemistry*, 86(1), pp. 1–12. doi: 10.1046/j.1471-4159.2003.01854.x.
- Chen, X. and Devaraj, S. (2018) ‘Gut Microbiome in Obesity, Metabolic Syndrome, and Diabetes’, *Current Diabetes Reports*, 18(12), pp. 1–6. doi: 10.1007/s11892-018-1104-3.
- Chiò, A. *et al.* (2013) ‘Global epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the published literature’, *Neuroepidemiology*, 41(2), pp. 118–130. doi: 10.1159/000351153.
- Choi, D. Y. *et al.* (2012) ‘Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer’s disease’, *Brain Research Bulletin*, 87(2–3), pp. 144–153. doi: 10.1016/j.brainresbull.2011.11.014.
- Choi, S. H. *et al.* (2018) ‘Combined adult neurogenesis and BDNF mimic exercise effects on cognition in an Alzheimer’s mouse model’, *Science*, 361(6406). doi: 10.1126/science.aan8821.

- Chou, K. L. *et al.* (2005) ‘Drug-Induced Psychosis in Parkinson Disease Phenomenology and Correlations Among Psychosis’, 28(5), pp. 215–219.
- Christ, A., Lauterbach, M. and Latz, E. (2019) ‘Western Diet and the Immune System: An Inflammatory Connection’, *Immunity*, 51(5), pp. 794–811. doi: 10.1016/j.immuni.2019.09.020.
- Chung, K. T. *et al.* (1998) ‘Tannins and human health: A review’, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 38(6), pp. 421–464. doi: 10.1080/10408699891274273.
- Clarke, R. *et al.* (2015) ‘Folate, Vitamin B 12 , and Serum Total Homocysteine Levels in Confirmed Alzheimer Disease’.
- Clarkston, W. K. *et al.* (1997) ‘Evidence for the anorexia of aging: Gastrointestinal transit and hunger in healthy elderly vs. young adults’, *American Journal of Physiology - Regulatory Integrative and Comparative Physiology*, 272(1 41-1). doi: 10.1152/ajpregu.1997.272.1.r243.
- Compston, A. and Coles, A. (2008) ‘Multiple sclerosis’, *The Lancet*, 372(9648), pp. 1502–1517. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61620-7.
- Copp, R. P. *et al.* (1999) ‘Localization of α -tocopherol transfer protein in the brains of patients with ataxia with vitamin E deficiency and other oxidative stress related neurodegenerative disorders’, *Brain Research*, 822(1–2), pp. 80–87. doi: 10.1016/S0006-8993(99)01090-2.
- Cortese, M. *et al.* (2015) ‘Timing of use of cod liver oil , a vitamin D source , and multiple sclerosis risk : The EnvIMS study’, pp. 1856–1864. doi: 10.1177/1352458515578770.
- Croll, P. H. *et al.* (2018) ‘Better diet quality relates to larger brain tissue volumes’, *Neurology*, 90(24), pp. e2155–e2165. doi: 10.1212/WNL.0000000000005691.
- Cruz-Jentoft, A. J. *et al.* (2010) ‘Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis’, *Age and Ageing*, 39(4), pp. 412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
- Danielle X. Morales, Sara E. Grineski, and T. W. C. (2016) ‘乳鼠心肌提取 HHS Public Access’, *Physiology & behavior*, 176(1), pp. 139–148. doi: 10.1016/j.exger.2016.12.008.The.
- Darrell Hulisz RPh, P. (2018) ‘Amyotrophic Lateral Sclerosis: Disease State Overview’, *Supplements and Featured Publications*, 24(15).
- Deng, H. *et al.* (2012) ‘HHS Public Access’, 477(7363), pp. 211–215. doi:

10.1038/nature10353.Mutations.

Desai, I. D. *et al.* (1988) ‘Vitamin E content of crude and refined vegetable oils in Southern Brazil’, *Journal of Food Composition and Analysis*, 1(3), pp. 231–238. doi: 10.1016/0889-1575(88)90004-X.

Diallo, A. *et al.* (2018) ‘Survival in patients with spinocerebellar ataxia types 1, 2, 3, and 6 (EUROSCA): a longitudinal cohort study’, *The Lancet Neurology*, 17(4), pp. 327–334. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30042-5.

Diliberto, E. J. and Allen, P. L. (1981) ‘Mechanism of dopamine-β-hydroxylation. Semidehydroascorbate as the enzymic oxidation product of ascorbate’, *Journal of Biological Chemistry*, 256(7), pp. 3385–3393. doi: 10.1016/s0021-9258(19)69620-1.

Dinan, T. G. and Cryan, J. F. (2017) ‘Gut instincts: microbiota as a key regulator of brain development, ageing and neurodegeneration’, *Journal of Physiology*, 595(2), pp. 489–503. doi: 10.1113/JP273106.

Dion, P. A., Daoud, H. and Rouleau, G. A. (2009) ‘Genetics of motor neuron disorders: New insights into pathogenic mechanisms’, *Nature Reviews Genetics*, 10(11), pp. 769–782. doi: 10.1038/nrg2680.

Doherty, K. M. *et al.* (2011) ‘Postural deformities in Parkinson’s disease’, *The Lancet Neurology*, 10(6), pp. 538–549. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70067-9.

Douaud, G. *et al.* (2013) ‘Preventing Alzheimer’s disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 110(23), pp. 9523–9528. doi: 10.1073/pnas.1301816110.

Durr, A. (2010) ‘Autosomal dominant cerebellar ataxias: Polyglutamine expansions and beyond’, *The Lancet Neurology*, 9(9), pp. 885–894. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70183-6.

Van Dyken, P. and Lacoste, B. (2018) ‘Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood–Brain Barrier’, *Frontiers in Neuroscience*, 12(December), pp. 1–19. doi: 10.3389/fnins.2018.00930.

EFSA (2016a) ‘Scientific Opinion on Dietary Reference Values for carbohydrates and dietary fibre’, *EFSA Journal*, 8(3), pp. 1–77. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1462.

- EFSA (2016b) ‘Scientific Opinion on Dietary Reference Values for fats, including saturated fatty acids, polyunsaturated fatty acids, monounsaturated fatty acids, trans fatty acids, and cholesterol’, *EFSA Journal*, 8(3), pp. 1–107. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1461.
- El-Agamey, A. *et al.* (2004) ‘Carotenoid radical chemistry and antioxidant/pro-oxidant properties’, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 430(1), pp. 37–48. doi: 10.1016/j.abb.2004.03.007.
- Elvira-Torales, L. I., García-Alonso, J. and Periago-Castón, M. J. (2019) ‘Nutritional importance of carotenoids and their effect on liver health: A review’, *Antioxidants*, 8(7). doi: 10.3390/antiox8070229.
- Endo, F., Komine, O. and Yamanaka, K. (2016) ‘Neuroinflammation in motor neuron disease’, *Clinical and Experimental Neuroimmunology*, 7(2), pp. 126–138. doi: 10.1111/cen3.12309.
- Eratne, D. *et al.* (2018) ‘Alzheimer’s disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis’, *Australasian Psychiatry*, 26(4), pp. 347–357. doi: 10.1177/1039856218762308.
- Erickson, K. I., Gildengers, A. G. and Butters, M. A. (2013) ‘Pshysical activity and neuroplasticity in late adulthood’, *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 15(1), pp. 99–108.
- Erkkinen, M. G., Kim, M. and Geschwind, M. D. (2018) ‘Major Neurodegenerative Diseases’, pp. 1–44.
- Ertekin, C. *et al.* (2000) ‘Pathophysiological mechanisms of oropharyngeal dysphagia in amyotrophic lateral sclerosis’, pp. 125–140.
- ESPEN (2015) ‘ESPEN guidelines on nutrition in dementia’, *Clinical Nutrition*, 34(6), pp. 1052–1073. doi: 10.1016/j.clnu.2015.09.004.
- ESPEN (2018) ‘ESPEN guideline clinical nutrition in neurology’, *Clinical Nutrition*, 37(1), pp. 354–396. doi: 10.1016/j.clnu.2017.09.003.
- ESPEN (2019) ‘ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics’, *Clinical Nutrition*, 38(1), pp. 10–47. doi: 10.1016/j.clnu.2018.05.024.
- Eton & Lepore (2008) ‘基因的改变 NIH Public Access’, *Bone*, 23(1), pp. 1–7. doi: 10.1016/j.bbcn.2012.06.003.Ascorbic.

- Fairweather-Tait, S. J., Collings, R. and Hurst, R. (2010) ‘Selenium bioavailability: Current knowledge and future research requirements’, *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5). doi: 10.3945/ajcn.2010.28674J.
- FAO/WHO/UNU (2007) ‘Protein and Amino Acid Requirements of Infants and Children.’, *Nutrition abstracts and reviews*, 35, pp. 1–13.
- Fao, J. and Consultation, U. N. U. E. (2005) ‘Human energy requirements: report of a joint FAO/ WHO/UNU Expert Consultation.’, *Food and nutrition bulletin*, 26(1), p. 166.
- Fasano, A. *et al.* (2015) ‘Gastrointestinal dysfunction in Parkinson’s disease’, *The Lancet Neurology*, 14(6), pp. 625–639. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00007-1.
- Federation, M. S. I. (2013) ‘Atlas of MS 2013: Mapping multiple sclerosis around the world’, *Mult Scler Int Fed*, 2013, pp. 1–28.
- Fénelon, G., Bonnet, A. and Cedex, C. (2002) ‘Tactile hallucinations in Parkinson ’ s disease’, pp. 1699–1703. doi: 10.1007/s00415-002-0908-9.
- Förstl, H. and Kurz, A. (1999) ‘Clinical features of Alzheimer’s disease’, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 249(6), pp. 288–290. doi: 10.1007/s004060050101.
- Francis, H. and Stevenson, R. (2013) ‘The longer-term impacts of Western diet on human cognition and the brain’, *Appetite*, 63, pp. 119–128. doi: 10.1016/j.appet.2012.12.018.
- Frazzitta, G. *et al.* (2013) ‘The beneficial role of intensive exercise on Parkinson disease progression’, *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 92(6), pp. 523–532. doi: 10.1097/PHM.0b013e31828cd254.
- Freund-levi, Y. *et al.* (2014) ‘Effects of Supplementation with Omega-3 Fatty Acids on Oxidative Stress and Inflammation in Patients with Alzheimer ’ s Disease : The OmegAD Study’, 42, pp. 823–831. doi: 10.3233/JAD-132042.
- Fusco, D. *et al.* (2007) ‘Effects of antioxidant supplementation on the aging process.’, *Clinical interventions in aging*, 2(3), pp. 377–387.
- Gaillard, C. *et al.* (2007) ‘Energy requirements in frail elderly people: A review of the literature’, *Clinical Nutrition*, 26(1), pp. 16–24. doi: 10.1016/j.clnu.2006.08.003.

- Gao, X. *et al.* (2008) 'NIH Public Access', 86(5), pp. 1486–1494.
- George, F. C. (2006) 'Fuel metabolism in starvation.', *Annual review of nutrition*, 26, pp. 1–22. doi: 10.1146/annurev.nutr.26.061505.111258.
- Gerster, H. (1997) 'The potential role of lycopene for human health', *Journal of the American College of Nutrition*, 16(2), pp. 109–126. doi: 10.1080/07315724.1997.10718661.
- Geschwind, M. D. (2015) *Prion Diseases, CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. doi: 10.1212/CON.0000000000000251.
- Ghosh, R. and Tabrizi, S. J. (2018) 'Clinical Features of Huntington ' s Disease'.
- Gianforcaro, A. and Hamadeh, M. J. (2014) 'Vitamin D as a Potential Therapy in Amyotrophic Lateral Sclerosis Rationale for Vitamin D as a Therapeutic Vitamin D as Related to ALS Pathology Human Vitamin D Studies Related to ALS', 20, pp. 101–111. doi: 10.1111/cns.12204.
- Girard, N. (2018) 'Amyotrophic lateral sclerosis', *Aide Soignante*, 32(199), pp. 26–28. doi: 10.1016/j.aidsoi.2018.06.008.
- Goh, A. M. Y. *et al.* (2018) 'Huntington's disease: Neuropsychiatric manifestations of Huntington's disease', *Australasian Psychiatry*, 26(4), pp. 366–375. doi: 10.1177/1039856218791036.
- Gonthier, M. P. *et al.* (2006) 'Microbial metabolism of caffeic acid and its esters chlorogenic and caftaric acids by human faecal microbiota in vitro', *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 60(9), pp. 536–540. doi: 10.1016/j.biopha.2006.07.084.
- Gordon, P. H. *et al.* (2013) 'Predicting survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis at presentation: A 15-year experience', *Neurodegenerative Diseases*, 12(2), pp. 81–90. doi: 10.1159/000341316.
- Gorzynik-Debicka, M. *et al.* (2018) 'Potential health benefits of olive oil and plant polyphenols', *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3). doi: 10.3390/ijms19030686.
- Gosney, J. L. *et al.* (2007) 'Physical Activity and Multiple Sclerosis', *Family & Community Health*, 30(2), pp. 144–150. doi: 10.1097/01.fch.0000264411.20766.0c.

- Grad, L. I. *et al.* (2017) ‘Clinical Spectrum of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS)’, *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7(8), pp. 1–15. doi: 10.1101/cshperspect.a024117.
- Grant, M. M., Barber, V. S. and Griffiths, H. R. (2005) ‘The presence of ascorbate induces expression of brain derived neurotrophic factor in SH-SY5Y neuroblastoma cells after peroxide insult, which is associated with increased survival’, *Proteomics*, 5(2), pp. 534–540. doi: 10.1002/pmic.200300924.
- Graziano, S. *et al.* (2016) ‘Vitamin D/Vitamin D receptor axis regulates DNA repair during oncogene-induced senescence’, *Oncogene*, 35(41), pp. 5362–5376. doi: 10.1038/onc.2016.77.
- Greenwood, D. I. (2013) ‘Nutrition management of amyotrophic lateral sclerosis’, *Nutrition in Clinical Practice*, 28(3), pp. 392–399. doi: 10.1177/0884533613476554.
- Hankey, G. J. (2012) ‘Nutrition and the risk of stroke’, *The Lancet Neurology*, 11(1), pp. 66–81. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70265-4.
- Hansen, S. N., Tveden-Nyborg, P. and Lykkesfeldt, J. (2014) ‘Does vitamin C deficiency affect cognitive development and function?’, *Nutrients*, 6(9), pp. 3818–3846. doi: 10.3390/nu6093818.
- Hardiman, O. *et al.* (2017) ‘Amyotrophic lateral sclerosis’, *Nature Reviews Disease Primers*, 3. doi: 10.1038/nrdp.2017.71.
- Harding, A. E. (1983) ‘Classification of the Hereditary Ataxias and Paraplegias’, *The Lancet*, 321(8334), pp. 1151–1155. doi: 10.1016/S0140-6736(83)92879-9.
- Hardman, R. J. *et al.* (2016) ‘Adherence to a Mediterranean-Style Diet and effects on Cognition in Adults: A Qualitative evaluation and Systematic Review of Longitudinal and Prospective Trials’, 3(July). doi: 10.3389/fnut.2016.00022.
- Harrison, F. E. and May, J. M. (2009) ‘Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2’, *Free Radical Biology and Medicine*, 46(6), pp. 719–730. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2008.12.018.
- Hartman, R. E. *et al.* (2006) ‘Pomegranate juice decreases amyloid load and improves behavior in a mouse model of Alzheimer’s disease’, *Neurobiology of Disease*, 24(3), pp. 506–515. doi: 10.1016/j.nbd.2006.08.006.

Hashimoto, M. *et al.* (2003) ‘Role of Protein Aggregation in Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration in Alzheimer’s and Parkinson’s Diseases’, *NeuroMolecular Medicine*, 4(1–2), pp. 21–35. doi: 10.1385/NMM:4:1-2:21.

Henrique, C. *et al.* (2018) ‘Association between olfactory loss and cognitive deficits in Parkinson’s disease’, *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 173(July), pp. 120–123. doi: 10.1016/j.clineuro.2018.08.018.

Hersheson, J., Haworth, A. and Houlden, H. (2012) ‘The Inherited Ataxias: Genetic Heterogeneity, Mutation Databases, and Future Directions in Research and Clinical Diagnostics’. doi: 10.1002/humu.22132.

Hirschberg, S. *et al.* (2019) ‘Implications of diet and the gut microbiome in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases’, *International Journal of Molecular Sciences*, 20(12), pp. 1–15. doi: 10.3390/ijms20123109.

Hoare, S. *et al.* (2016) ‘Higher intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids is associated with a decreased risk of a first clinical diagnosis of central nervous system demyelination: Results from the Ausimmune Study’, *Multiple Sclerosis*, 22(7), pp. 884–892. doi: 10.1177/1352458515604380.

Hogan, D. B. *et al.* (2016) ‘The Prevalence and Incidence of Dementia with Lewy Bodies: a Systematic Review’. doi: 10.1017/cjn.2016.2.

Holmes, S. E. *et al.* (1999) ‘Expansion of a novel CAG trinucleotide repeat in the 5’ region of PPP2R2B is associated with SCA12’, *Nature Genetics*, 23(4), pp. 391–392. doi: 10.1038/70493.

Horton, D. K., Mehta, P. and Antao, V. C. (2014) ‘Quantifying a Nonnotifiable Disease in the United States’, *Jama*, 312(11), p. 1097. doi: 10.1001/jama.2014.9799.

Hughes, A. J. *et al.* (1992) ‘Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease: A clinico-pathological study of 100 cases’, *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55(3), pp. 181–184. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.

Ibáñez, P. (2009) ‘ α -Synuclein Gene Rearrangements in Dominantly Inherited Parkinsonism’, *Archives of Neurology*, 66(1), p. 102. doi: 10.1001/archneurol.2008.555.

Ibrahim, F., Nakaya, T. and Mourelatos, Z. (2012) ‘RNA dysregulation in diseases of motor

neurons’, *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 7, pp. 323–352. doi: 10.1146/annurev-pathol-011110-130307.

Id, A. L. H. *et al.* (2018) ‘A randomized , controlled pilot study of the effects of vitamin D supplementation on balance in Parkinson ’ s disease : Does age matter ?’, pp. 1–13.

Ikeuchi, T. *et al.* (1995) ‘Dentatorubral-Palhdolusian Atrophy : Clinical Features Are Closely Related to Unstable Expansions of Trinucleotide (CAG) Repeat’, pp. 769–775.

Ilieva, H., Polymenidou, M. and Cleveland, D. W. (2009) ‘Non-cell autonomous toxicity in neurodegenerative disorders: ALS and beyond’, *Journal of Cell Biology*, 187(6), pp. 761–772. doi: 10.1083/jcb.200908164.

Institute of Medicine . (2000). *Institute of Medice (US) Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds*. Ανάκτηση από Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids.

Incubation, S. *et al.* (2019) ‘Human Prion Diseases’, (May), pp. 1–13.

Inelmen, E. M. *et al.* (2010) ‘An open-ended question: Alzheimer’s disease and involuntary weight loss: which comes first?’, *Aging Clinical and Experimental Research*, 22(3), pp. 192–197. doi: 10.3275/6677.

IoM (2005) *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*, *Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients)*. doi: 10.17226/10490.

de Jager, C. A. (2014) ‘Critical levels of brain atrophy associated with homocysteine and cognitive decline’, *Neurobiology of Aging*, 35(SUPPL.2). doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.040.

Jakubowski, J. A. *et al.* (2006) ‘The first g -carboxyglutamate-containing neuropeptide’, 49, pp. 223–229. doi: 10.1016/j.neuint.2006.01.007.

Jankovic, J. (2008) ‘Parkinson’s disease: Clinical features and diagnosis’, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(4), pp. 368–376. doi: 10.1136/jnnp.2007.131045.

Javaid, S. F. *et al.* (2021) ‘Epidemiology of Alzheimer’s disease and other dementias: rising global burden and forecasted trends’, *F1000Research*, 10, p. 425. doi: 10.12688/f1000research.50786.1.

Jellinger, K. A. (2017) *Dementia with Lewy bodies and Parkinson ’ s disease - dementia : current concepts and controversies*, *Journal of Neural Transmission*. Springer Vienna. doi: 10.1007/s00702-017-1821-9.

Jensen, G. L. *et al.* (2010) ‘Adult starvation and disease-related malnutrition: A proposal for etiology-based diagnosis in the clinical practice setting from the international consensus guideline committee’, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 34(2), pp. 156–159. doi: 10.1177/0148607110361910.

Jerner, F. *et al.* (2015) ‘Brain atrophy in cognitively impaired elderly : the importance of long-chain v -3 fatty acids and B vitamin status in a randomized’. doi: 10.3945/ajcn.114.103283.1.

Johnston, C. A. *et al.* (2006) ‘Amyotrophic lateral sclerosis in an urban setting: A population based study of inner city London [2]’, *Journal of Neurology*, 253(12), pp. 1642–1643. doi: 10.1007/s00415-006-0195-y.

Jones, G., Strugnell, S. A. and DeLuca, H. F. (1998) ‘Current understanding of the molecular actions of vitamin D’, *Physiological Reviews*, 78(4), pp. 1193–1231. doi: 10.1152/physrev.1998.78.4.1193.

Jones, S. A. V. and Brien, J. T. O. (2013) ‘The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies : a systematic The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies : a systematic review of population and clinical studies’, (March). doi: 10.1017/S0033291713000494.

Jost, W. H. (2003) ‘Autonomic dysfunctions in idiopathic Parkinson’s disease’, *Journal of Neurology, Supplement*, 250(1), pp. 28–30. doi: 10.1007/s00415-003-1105-z.

Jost, W. H. (2010) ‘Journal of the Neurological Sciences Gastrointestinal dysfunction in Parkinson ’ s Disease’, *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1–2), pp. 69–73. doi: 10.1016/j.jns.2009.08.020.

Kalf, J. G. *et al.* (2012) ‘Parkinsonism and Related Disorders Prevalence of oropharyngeal dysphagia in Parkinson ’ s disease : A meta-analysis’, *Parkinsonism and Related Disorders*,

18(4), pp. 311–315. doi: 10.1016/j.parkreldis.2011.11.006.

Kanning, K. C., Kaplan, A. and Henderson, C. E. (2010) ‘Motor neuron diversity in development and disease’, *Annual Review of Neuroscience*, 33, pp. 409–440. doi: 10.1146/annurev.neuro.051508.135722.

Kashihara, K. (2006) ‘Weight loss in Parkinson’s disease’, *Journal of Neurology*, 253(SUPPL. 7), pp. 38–41. doi: 10.1007/s00415-006-7009-0.

Kashiwaya, Y. *et al.* (2000) ‘D-β-hydroxybutyrate protects neurons in models of Alzheimer’s and Parkinson’s disease’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(10), pp. 5440–5444. doi: 10.1073/pnas.97.10.5440.

Kawahara, Y. *et al.* (2004) ‘RNA editing and death of motor neurons’, *Nature*, 427(6977), pp. 801–801. doi: 10.1038/427801a.

Kay, C., Hayden, M. R. and Leavitt, B. R. (2017) *Epidemiology of Huntington disease*. 1st edn, *Handbook of Clinical Neurology*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-12-801893-4.00003-1.

Kiecolt-Glaser, J. K. *et al.* (2014) ‘NIH Public Access’, pp. 16–24. doi: 10.1016/j.bbi.2012.09.004.Omega-3.

Kielczykowska, M. *et al.* (2018) ‘Selenium - A fascinating antioxidant of protective properties’, *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 27(2), pp. 245–255. doi: 10.17219/acem/67222.

Kiernan, M. C. *et al.* (2011) ‘Amyotrophic lateral sclerosis’, *The Lancet*, 377(9769), pp. 942–955. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61156-7.

Kim, D. Y. *et al.* (2007) ‘Ketone bodies are protective against oxidative stress in neocortical neurons’, *Journal of Neurochemistry*, 101(5), pp. 1316–1326. doi: 10.1111/j.1471-4159.2007.04483.x.

Kim, E. K. and Choi, E. J. (2010) ‘Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases’, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1802(4), pp. 396–405. doi: 10.1016/j.bbadis.2009.12.009.

Kimura, M. and Rodriguez-Amaya, D. B. (2003) ‘Carotenoid composition of hydroponic leafy vegetables’, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(9), pp. 2603–2607. doi: 10.1021/jf020539b.

Klockgether, T., Mariotti, C. and Paulson, H. L. (2019) ‘Spinocerebellar ataxia’, *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), pp. 1–21. doi: 10.1038/s41572-019-0074-3.

Ko, Y. and Chye, S. M. (2020) ‘Lifestyle intervention to prevent Alzheimer’s disease’, *Reviews in the Neurosciences*, 31(8), pp. 817–824. doi: 10.1515/revneuro-2020-0072.

Kocahan, S. and Doğan, Z. (2017) ‘Mechanisms of Alzheimer’s disease pathogenesis and prevention: The brain, neural pathology, N-methyl-D-Aspartate receptors, tau protein and other risk factors’, *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 15(1), pp. 1–8. doi: 10.9758/cpn.2017.15.1.1.

Koch, M. and Jensen, M. K. (2016) ‘Association of the MIND diet with cognition and risk of Alzheimer’s disease’, pp. 303–304. doi: 10.1097/MOL.0000000000000304.

Kocot, J. *et al.* (2017) ‘Does vitamin c influence neurodegenerative diseases and psychiatric disorders?’, *Nutrients*, 9(7). doi: 10.3390/nu9070659.

Koeppen, A. H. (2018a) ‘The Neuropathology of Spinocerebellar Ataxia Type 3 / Machado-Joseph Disease’, 3, pp. 233–241.

Koeppen, A. H. (2018b) *The neuropathology of the adult cerebellum*. 1st edn, *The Cerebellum: From Embryology to Diagnostic Investigations*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-444-63956-1.00008-4.

Köksal, A. I. *et al.* (2006) ‘Nutrient composition of hazelnut (*Corylus avellana* L.) varieties cultivated in Turkey’, *Food Chemistry*, 99(3), pp. 509–515. doi: 10.1016/j.foodchem.2005.08.013.

Kopsell, D. A. and Kopsell, D. E. (2006) ‘Accumulation and bioavailability of dietary carotenoids in vegetable crops’, *Trends in Plant Science*, 11(10), pp. 499–507. doi: 10.1016/j.tplants.2006.08.006.

Kossoff, E. H. and Hartman, A. L. (2012) ‘Ketogenic diets: New advances for metabolismbased therapies’, *Current Opinion in Neurology*, 25(2), pp. 173–178. doi:

10.1097/WCO.0b013e3283515e4a.

Kovacs, G. G., & Alafuzoff, I. (2018). Έννοιες και ταξινόμηση των νευροεκφυλιστικών νοσών. Στο *Εγχειρίδιο Κλινικής Διαιτολογίας* (σσ. 301-307). Βιέννη: Elsevier.

Krebs, H. A. (1966) 'The regulation of the release of ketone bodies by the liver', *Advances in Enzyme Regulation*, 4(C), pp. 339–353. doi: 10.1016/0065-2571(66)90027-6.

Lahrman, H. *et al.* (2009) 'EFNS TASK FORCE ARTICLE EFNS guidelines on the diagnosis and management of orthostatic hypotension', pp. 930–936. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01512.x.

Lakey-Beitia, J. *et al.* (2017) 'Anti-amyloid aggregation activity of novel carotenoids: Implications for alzheimer's drug discovery', *Clinical Interventions in Aging*, 12, pp. 815–822. doi: 10.2147/CIA.S134605.

Landel, V. *et al.* (2016) 'Vitamin D, Cognition and Alzheimer's Disease: The Therapeutic Benefit is in the D-Tails', *Journal of Alzheimer's Disease*, 53(2), pp. 419–444. doi: 10.3233/JAD-150943.

Landi, F. *et al.* (2016) 'Anorexia of aging: Risk factors, consequences, and potential treatments', *Nutrients*, 8(2). doi: 10.3390/nu8020069.

Lane, C. A., Hardy, J. and Schott, J. M. (2018) 'Alzheimer's disease', *European Journal of Neurology*, 25(1), pp. 59–70. doi: 10.1111/ene.13439.

Layé, S. *et al.* (2018) 'Anti-Inflammatory Effects of Omega-3 Fatty Acids in the Brain: Physiological Mechanisms and Relevance to Pharmacology', (January), pp. 12–38. doi: 10.1124/pr.117.014092.

Lee, A. and Gilbert, R. M. (2016) 'Epidemiology of Parkinson Disease', *Neurologic Clinics of NA*. doi: 10.1016/j.ncl.2016.06.012.

Lee, J. *et al.* (2016) 'Astrocytes and microglia as non-cell autonomous players in the pathogenesis of ALS', *Experimental Neurobiology*, 25(5), pp. 233–240. doi: 10.5607/en.2016.25.5.233.

Lee, J. Y. *et al.* (2003) 'Ascorbate-induced differentiation of embryonic cortical precursors into

- neurons and astrocytes’, *Journal of Neuroscience Research*, 73(2), pp. 156–165. doi: 10.1002/jnr.10647.
- Lee, K. H. and Jeong, D. (2012) ‘Bimodal actions of selenium essential for antioxidant and toxic pro-oxidant activities: The selenium paradox (Review)’, *Molecular Medicine Reports*, 5(2), pp. 299–304. doi: 10.3892/mmr.2011.651.
- Li, X. (2016) ‘乳鼠心肌提取 HHS Public Access’, *Physiology & behavior*, 176(3), pp. 139–148. doi: 10.1038/nrn.2017.92.Polyglutamine.
- Liegro, C. M. Di *et al.* (2019) ‘Physical Activity and Brain Health’, *Innovation in Aging*, 1(suppl_1), pp. 40–40. doi: 10.1093/geroni/igx004.159.
- Liu, D., Ke, Z. and Luo, J. (2016) ‘Thiamine Deficiency and Neurodegeneration : the Interplay Among Oxidative Stress , Endoplasmic Reticulum Stress , and Autophagy’, *Molecular Neurobiology*. doi: 10.1007/s12035-016-0079-9.
- Liu, Y. *et al.* (2019) ‘The beneficial effects of physical exercise in the brain and related pathophysiological mechanisms in neurodegenerative diseases’, *Laboratory Investigation*, 99(7), pp. 943–957. doi: 10.1038/s41374-019-0232-y.
- Logroscino, G. *et al.* (2008) ‘Descriptive epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis: New evidence and unsolved issues’, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(1), pp. 6–11. doi: 10.1136/jnnp.2006.104828.
- Løkkegaard, A. and Korbo, L. (2017) ‘Lewy body-demenssygdomme’, *Ugeskrift for Laeger*, 179(6), pp. 512–516.
- Losada-Barreiro, S. and Bravo-Díaz, C. (2017) ‘Free radicals and polyphenols: The redox chemistry of neurodegenerative diseases’, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 133, pp. 379–402. doi: 10.1016/j.ejmech.2017.03.061.
- Luo, X. *et al.* (2018) ‘Association Between Serum Vitamin D Levels and Parkinson ’ s Disease : A Systematic Review and’, 9(November), pp. 1–10. doi: 10.3389/fneur.2018.00909.
- Lustig, R. H. (2020) ‘Ultraprocesed Food: Addictive, Toxic, and Ready for regulation’, *Nutrients*, pp. 1–26.

- M J Kaiser et al (2009) ‘VALIDATION OF THE MINI NUTRITIONAL ASSESSMENT SHORT-FORM (MNA®-SF): A PRACTICAL TOOL FOR IDENTIFICATION OF NUTRITIONAL STATUS’, *The Journal of Nutrition, Health & Aging*, 13(9), pp. 782–788.
- MacDonald, M. E. *et al.* (1993) ‘A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington’s disease chromosomes’, *Cell*, 72(6), pp. 971–983. doi: 10.1016/0092-8674(93)90585-E.
- Machowetz, A. *et al.* (no date) ‘Effect of olive oils on biomarkers of oxidative DNA stress in Northern and Southern Europeans’. doi: 10.1096/fj.06-6328com.
- Mahalakshmi, B. *et al.* (2020) ‘Possible neuroprotective mechanisms of physical exercise in neurodegeneration’, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(16), pp. 1–17. doi: 10.3390/ijms21165895.
- Mähler, A. *et al.* (2018) ‘Metabolic, mental and immunological effects of normoxic and hypoxic training in multiple sclerosis patients: A pilot study’, *Frontiers in Immunology*, 9(NOV), pp. 1–13. doi: 10.3389/fimmu.2018.02819.
- Maiani, G. *et al.* (2009) ‘Carotenoids: Actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans’, *Molecular Nutrition and Food Research*, 53(SUPPL. 2), pp. 194–218. doi: 10.1002/mnfr.200800053.
- Malaguarnera, L. (2019) ‘Influence of Resveratrol on the Immune Response’, pp. 1–24.
- Malouf, R. and Grimley Evans, J. (2003) ‘Vitamin B6 for cognition’, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4). doi: 10.1002/14651858.cd004393.
- Marcason, W. (2015) ‘What Are the Components to the MIND Diet?’, *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 115(10), p. 1744. doi: 10.1016/j.jand.2015.08.002.
- Marchand, D. G. *et al.* (2014) ‘Detecting the Cognitive Prodrome of Dementia with Lewy Bodies : A Prospective Study of REM Sleep Behavior Disorder’, (September).
- Marijan, T. and Vasso, B. (2016) ‘Cognitive decline: a vitamin B perspective’, *Maturitas*. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.08.001.
- Marín, A. *et al.* (2004) ‘Characterization and quantitation of antioxidant constituents of sweet

- pepper (*Capsicum annuum* L.)', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(12), pp. 3861–3869. doi: 10.1021/jf0497915.
- Marin, B. *et al.* (2011) 'Alteration of nutritional status at diagnosis is a prognostic factor for survival of amyotrophic lateral sclerosis patients', *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 82(6), pp. 628–634. doi: 10.1136/jnnp.2010.211474.
- Marinova, D. and Ribarova, F. (2007) 'HPLC determination of carotenoids in Bulgarian berries', *Journal of Food Composition and Analysis*, 20(5), pp. 370–374. doi: 10.1016/j.jfca.2006.09.007.
- Marras, C. *et al.* (2020) 'Prevalence of Parkinson ' s disease across North America', *npj Parkinson's Disease*, (January 2018), pp. 1–7. doi: 10.1038/s41531-018-0058-0.
- Martínez-lapiscina, E. H. *et al.* (2013) 'Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial', pp. 1318–1325. doi: 10.1136/jnnp-2012-304792.
- May, J. M. and Qu, Z. C. (2011) 'Ascorbic acid prevents oxidant-induced increases in endothelial permeability', *BioFactors*, 37(1), pp. 46–50. doi: 10.1002/biof.134.
- Mazdeh, M. *et al.* (2013) 'Comparison of Vitamin D 3 Serum Levels in New Diagnosed Patients with Multiple Sclerosis versus Their Healthy Relatives', (8), pp. 21–24.
- Mccann, H. *et al.* (2014) 'Parkinsonism and Related Disorders a -Synucleinopathy phenotypes', *Parkinsonism and related Disorders*, 20, pp. S62–S67. doi: 10.1016/S1353-8020(13)70017-8.
- McCay, P. B. (1985) 'Vitamin E: interactions with free radicals and ascorbate.', *Annual review of nutrition*, 5, pp. 323–340. doi: 10.1146/annurev.nutr.5.1.323.
- McEvoy, C. T. *et al.* (2017) 'Neuroprotective diets are associated with better cognitive function: the Health and Retirement Study', 25(4), pp. 368–379. doi: 10.1111/jgs.14922.Neuroprotective.
- McKelvey, S. M., Horgan, K. A. and Murphy, R. A. (2015) 'Chemical form of selenium differentially influences DNA repair pathways following exposure to lead nitrate', *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, pp. 151–169. doi: 10.1016/j.jtemb.2014.06.005.
- McMinn, J., Steel, C. and Bowman, A. (2011) 'Investigation and management of unintentional weight loss in older adults', *Bmj*, 342(7800), pp. 754–759. doi: 10.1136/bmj.d1732.

- Meeusen, R. and De Meirleir, K. (1995) ‘Exercise and Brain Neurotransmission’, *Sports Medicine*, 20(3), pp. 160–188. doi: 10.2165/00007256-199520030-00004.
- Mehta, B. S. H., Morgan, J. C. and Sethi, K. D. (2017) ‘Sleep Disorders with Parkinson ’ s Disease : Role of Dopamine , Epidemiology , and Clinical Scales of Assessment’, 3(May).
- Meldrum, B. S. (2000) ‘Glutamate and Glutamine in the Brain Glutamate as a Neurotransmitter in the Brain : Review of Physiology and Pathology 1’, 8, pp. 1007–1015.
- Menotti, A. *et al.* (1999) ‘Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease : Cross-cultural correlations in the Seven Countries Study’, pp. 507–515.
- Mikkelsen, K. *et al.* (2017) ‘Exercise and mental health’, *Maturitas*, 106(September), pp. 48–56. doi: 10.1016/j.maturitas.2017.09.003.
- Mikkelsen, K. and Apostolopoulos, V. (2018) ‘B Vitamins and Ageing’, pp. 451–470.
- Minaglia, C. *et al.* (2019) ‘Cachexia and advanced dementia’, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*, 10(2), pp. 263–277. doi: 10.1002/jcsm.12380.
- Mitchell, E. S., Conus, N. and Kaput, J. (2014) ‘B vitamin polymorphisms and behavior: Evidence of associations with neurodevelopment, depression, schizophrenia, bipolar disorder and cognitive decline’, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.006.
- Mi, M. I. (2000) ‘Carotenoid Biosynthesis Changes in Five Red Pepper’.
- Moat, S. J. *et al.* (2003) ‘Effect of Riboflavin Status on the Homocysteine-lowering Effect of Folate in Relation to the MTHFR (C677T) Genotype’, 302, pp. 295–302.
- Monteiro-Junior, R. S. *et al.* (2015) ‘We need to move more: Neurobiological hypotheses of physical exercise as a treatment for Parkinson’s disease’, *Medical Hypotheses*, 85(5), pp. 537–541. doi: 10.1016/j.mehy.2015.07.011.
- Moosmann, B. and Behl, C. (2002) ‘Antioxidants as treatment for neurodegenerative disorders’, *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 11(10), pp. 1407–1435. doi: 10.1517/13543784.11.10.1407.
- Moran, C. *et al.* (2018) ‘Effects of a Six-Month Multi-Ingredient Nutrition Supplement

Intervention of Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids, vitamin D, Resveratrol, and Whey Protein on Cognitive Function in Older Adults: A Randomised, Double-Blind, Controlled Trial’, 5(3), pp. 175–183.

Moreira, O. C. *et al.* (2017) ‘Mitochondrial Function and Mitophagy in the Elderly: Effects of Exercise’, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017. doi: 10.1155/2017/2012798.

Moretti, R., Morelli, M. E. and Caruso, P. (2018) ‘Vitamin D in neurological diseases: A rationale for a pathogenic impact’, *International Journal of Molecular Sciences*, 19(8). doi: 10.3390/ijms19082245.

Morio, B. *et al.* (1997) ‘Gender differences in energy expended during activities and in daily energy expenditure of elderly people’, *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*, 273(2 36-2). doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.2.e321.

Morley, J. E. (2010) ‘Nutrition and the Brain’, *Clinics in Geriatric Medicine*, 26(1), pp. 89–98. doi: 10.1016/j.cger.2009.11.005.

Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., M., F., *et al.* (2016) ‘MIND Diet Associated with Reduced Incidence of Alzheimer’s Disease’, 11(9), pp. 1007–1014. doi: 10.1016/j.jalz.2014.11.009.MIND.

Morris, M. C., Tangney, C. C., Wang, Y., Sacks, F. M., *et al.* (2016) ‘MIND diet slows cognitive decline with aging Martha’, 11(9), pp. 1015–1022. doi: 10.1016/j.jalz.2015.04.011.MIND.

Msuya, T. S. and Mndolwa, M. A. (2005) ‘Catha edulis: A threatened tree in the West Usambara Mountains, Tanzania’, *Journal of Tropical Forest Science*, 17(4), pp. 526–531.

Mu, L. *et al.* (2013) ‘Parkinson Disease Affects Peripheral Sensory Nerves in the Pharynx’, 72(7), pp. 614–623. doi: 10.1097/NEN.0b013e3182965886.Parkinson.

Müllers, P., Taubert, M. and Müller, N. G. (2019) ‘Physical exercise as personalized medicine for dementia prevention?’, *Frontiers in Physiology*, 10(MAY), pp. 1–5. doi: 10.3389/fphys.2019.00672.

‘Multiple sclerosis’ (2018) *Nature Reviews Disease Primers*, 4(1), p. 41572. doi: 10.1038/s41572-018-0046-z.

Muñoz Fernández, S. S. and Lima Ribeiro, S. M. (2018) ‘Nutrition and Alzheimer Disease’, *Clinics in Geriatric Medicine*, 34(4), pp. 677–697. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.012.

Murray, B. (2014) ‘Amyotrophic Lateral Sclerosis’, *Encyclopedia of the Neurological Sciences*, pp. 165–167. doi: 10.1016/B978-0-12-385157-4.00608-4.

Nakayama, A. *et al.* (2007) ‘All regions of mouse brain are dependent on selenoprotein P for maintenance of selenium’, *Journal of Nutrition*, 137(3), pp. 690–693. doi: 10.1093/jn/137.3.690.

National Institute of Neurological Disorders and Stroke. (2018, May). Ανάκτηση από <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Creutzfeldt-Jakob-Disease-Fact-Sheet>

Navarro-Alarcon, M. and Cabrera-Vique, C. (2008) ‘Selenium in food and the human body: A review’, *Science of the Total Environment*, 400(1–3), pp. 115–141. doi: 10.1016/j.scitotenv.2008.06.024.

Nicolaas E. P. Deutz, Jurgen M. Bauer, R. B. *et al.* (2014) ‘Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group’, *Bone*, 23(1), pp. 1–7. doi: 10.1016/j.clnu.2014.04.007.Protein.

NINDS. (2021, May 26). *Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Fact Sheet*. Ανάκτηση από National Institute of Neurological Disorders and Stroke: <https://www.ninds.nih.gov/Disorders/Patient-Caregiver-Education/Fact-Sheets/Amyotrophic-Lateral-Sclerosis-ALS-Fact-Sheet>

Nielsen, I. L. F. *et al.* (2003) ‘Absorption and excretion of black currant anthocyanins in humans and watanabe heritable hyperlipidemic rabbits’, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(9), pp. 2813–2820. doi: 10.1021/jf025947u.

Niki, E. (2014) ‘Role of vitamin e as a lipid-soluble peroxy radical scavenger: In vitro and in vivo evidence’, *Free Radical Biology and Medicine*, 66, pp. 3–12. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.03.022.

Noyce, A. J. *et al.* (2012) ‘Severe dysphagia as a presentation of Parkinson’s disease’, 27(3), pp. 457–464. doi: 10.1002/mds.24006.

- Obeid, R. and Herrmann, W. (2006) ‘Mechanisms of homocysteine neurotoxicity in neurodegenerative diseases with special reference to dementia’, 580, pp. 2994–3005. doi: 10.1016/j.febslet.2006.04.088.
- Okamoto, K. *et al.* (2009) ‘Fruit and Vegetable Intake and Risk of Amyotrophic Lateral Sclerosis in Japan’, 8502, pp. 251–256. doi: 10.1159/000201563.
- Okubo, H. *et al.* (2012) ‘Dietary patterns and risk of Parkinson’s disease : a case – control study in Japan’, pp. 681–688. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03600.x.
- Olanow, C. W., Stern, M. B. and Sethi, K. (2009) ‘The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease (2009)’, *Neurology*, 72(21 SUPPL. 4). doi: 10.1212/WNL.0b013e3181a1d44c.
- de Oliveira, L. R. C. *et al.* (2020) ‘Calcitriol Prevents Neuroinflammation and Reduces Blood-Brain Barrier Disruption and Local Macrophage/Microglia Activation’, *Frontiers in Pharmacology*, 11(March), pp. 1–15. doi: 10.3389/fphar.2020.00161.
- Onofrj, M., Thomas, A. and Bonanni, L. (2007) ‘New approaches to understanding hallucinations in Parkinson’s disease : phenomenology and possible origins’, pp. 1731–1750.
- Ontario, H. Q. (2013) ‘Vitamin B12 and Cognitive Function : An Evidence-Based Analysis’, 13(23), pp. 1–45.
- Osterhaus, A. *et al.* (1997) ‘ α -Synuclein in Lewy bodies Endogenous proviruses as “ mementos ”?’, pp. 839–840.
- Paillard, T., Rolland, Y. and de Barreto, P. S. (2015) ‘Protective effects of physical exercise in Alzheimer’s disease and Parkinson’s disease: A narrative review’, *Journal of Clinical Neurology (Korea)*, 11(3), pp. 212–219. doi: 10.3988/jcn.2015.11.3.212.
- Paknahad, Z. *et al.* (2020) ‘Complementary Therapies in Medicine The effect of the Mediterranean diet on cognitive function in patients with Parkinson’s disease : A randomized clinical controlled trial’, *Complementary Therapies in Medicine*, 50(March), p. 102366. doi: 10.1016/j.ctim.2020.102366.
- Paliwal, C. *et al.* (2016) ‘Microalgal carotenoids: Potential nutraceutical compounds with chemotaxonomic importance’, *Algal Research*, 15, pp. 24–31. doi: 10.1016/j.algal.2016.01.017.

- Pan, X. *et al.* (2016) 'EBioMedicine Measurement of Blood Thiamine Metabolites for Alzheimer ' s Disease Diagnosis', *EBIOM*, 3, pp. 155–162. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.11.039.
- Panebianco, M. (2020) 'Dysphagia in neurological diseases : a literature review', 1, pp. 3067–3073.
- Panebianco, M. *et al.* (2020) 'Dysphagia in neurological diseases: a literature review', *Neurological Sciences*, 41(11), pp. 3067–3073. doi: 10.1007/s10072-020-04495-2.
- Paoli, A. *et al.* (2014) 'Ketogenic diet in neuromuscular and neurodegenerative diseases', *BioMed Research International*, 2014(2). doi: 10.1155/2014/474296.
- Papandreou, M. A. *et al.* (2006) 'Inhibitory activity on amyloid- β aggregation and antioxidant properties of Crocus sativus stigmas extract and its crocin constituents', *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(23), pp. 8762–8768. doi: 10.1021/jf061932a.
- Papaseit, E. *et al.* (2015) 'Food & Function', pp. 1–14. doi: 10.1002/mnfr.201400842.This.
- Pappa, E. C., Pappas, A. C. and Surai, P. F. (2006) 'Selenium content in selected foods from the Greek market and estimation of the daily intake', *Science of the Total Environment*, 372(1), pp. 100–108. doi: 10.1016/j.scitotenv.2006.08.008.
- Paradisi, I., Ikonomu, V. and Arias, S. (2015) 'Spinocerebellar ataxias in Venezuela : genetic epidemiology and their most likely ethnic descent', (September), pp. 1–8. doi: 10.1038/jhg.2015.131.
- Parker, R. S. (1989) 'Carotenoids in human blood and tissues', *Journal of Nutrition*, 119(1), pp. 101–104. doi: 10.1093/jn/119.1.101.
- Pascual-sedano, B. (2016) 'ARTICLE Minor Hallucinations Occur in Drug-Naive Parkinson ' s Disease Patients , Even From the Premotor Phase', 31(1), pp. 45–52. doi: 10.1002/mds.26432.
- Patel, P. and Shah, J. (2017) 'Role of Vitamin D in Amyloid clearance via LRP-1 upregulation in Alzheimer's disease: A potential therapeutic target?', *Journal of Chemical Neuroanatomy*. doi: 10.1016/j.jchemneu.2017.06.007.
- Patrick, L. (2004) 'Selenium biochemistry and cancer: A review of the literature', *Alternative Medicine Review*, 9(3), pp. 239–258.

- Pavlin, M. *et al.* (2015) ‘The Chemistry of Neurodegeneration: Kinetic Data and Their Implications’. doi: 10.1007/s12035-015-9284-1.
- Pedersen, B. K. and Saltin, B. (2015) ‘Exercise as medicine - Evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases’, *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*, 25, pp. 1–72. doi: 10.1111/sms.12581.
- Pedrero, Z. and Madrid, Y. (2009) ‘Novel approaches for selenium speciation in foodstuffs and biological specimens: A review’, *Analytica Chimica Acta*, 634(2), pp. 135–152. doi: 10.1016/j.aca.2008.12.026.
- Perea, J. R., Bolós, M. and Avila, J. (2020) ‘Microglia in Alzheimer’s disease in the context of tau pathology’, *Biomolecules*, 10(10), pp. 1–26. doi: 10.3390/biom10101439.
- Perry, A., Rasmussen, H. and Johnson, E. J. (2009) ‘Xanthophyll (lutein, zeaxanthin) content in fruits, vegetables and corn and egg products’, *Journal of Food Composition and Analysis*, 22(1), pp. 9–15. doi: 10.1016/j.jfca.2008.07.006.
- Petersson, S. D. and Philippou, E. (2016) ‘Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: A systematic review of the evidence’, *Advances in Nutrition*, 7(5), pp. 889–904. doi: 10.3945/an.116.012138.
- Petrova, M. *et al.* (2015) ‘Clinical and Neuropsychological Differences between Mild Parkinson’s Disease Dementia and Dementia with Lewy Bodies’, pp. 212–220. doi: 10.1159/000375363.
- Phillips, C. (2017) ‘Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging’, *Neural Plasticity*, 2017. doi: 10.1155/2017/3589271.
- Picone, P., Di Carlo, M. and Nuzzo, D. (2020) ‘Obesity and Alzheimer’s disease: Molecular bases’, *European Journal of Neuroscience*, 52(8), pp. 3944–3950. doi: 10.1111/ejn.14758.
- Pinter, B. and Diem-zangerl, A. (2015) ‘Mortality in Parkinson’s Disease: A 38-Year Follow-up Study’, 30(2), pp. 1–3. doi: 10.1002/mds.26060.
- Pinto, A. *et al.* (2018) ‘Anti-oxidant and anti-inflammatory activity of ketogenic diet: New perspectives for neuroprotection in alzheimer’s disease’, *Antioxidants*, 7(5). doi: 10.3390/antiox7050063.

Pistollato, F. *et al.* (2016) ‘Role of gut microbiota and nutrients in amyloid formation and pathogenesis of Alzheimer disease’, *Nutrition Reviews*, 74(10), pp. 624–634. doi: 10.1093/nutrit/nuw023.

Polymeropoulos, M. H. *et al.* (2012) ‘Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson’s Disease Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson’s Disease’, 2045(1997). doi: 10.1126/science.276.5321.2045.

Pont-Sunyer, C. *et al.* (2015) ‘The onset of nonmotor symptoms in parkinson’s disease (the onset pd study)’, *Movement Disorders*, 30(2), pp. 229–237. doi: 10.1002/mds.26077.

Porter, K. *et al.* (2016) ‘Causes, consequences and public health implications of low B-vitamin status in ageing’, *Nutrients*, 8(11). doi: 10.3390/nu8110725.

Postuma, R. B. *et al.* (2015) ‘MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease’, *Movement Disorders*, 30(12), pp. 1591–1601. doi: 10.1002/mds.26424.

Prado-Prado, F. and Garcia, I. (2012) ‘Review of Theoretical Studies for Prediction of Neurodegenerative Inhibitors’, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 12(6), pp. 452–466. doi: 10.2174/138955712800493780.

Prado Lima, M. G. *et al.* (2018) ‘Environmental enrichment and exercise are better than social enrichment to reduce memory deficits in amyloid beta neurotoxicity’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(10), pp. E2403–E2409. doi: 10.1073/pnas.1718435115.

Prell, T. and Perner, C. (2018) ‘Disease specific aspects of malnutrition in neurogeriatric patients’, *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(MAR), pp. 1–8. doi: 10.3389/fnagi.2018.00080.

Prusiner, S. B. (1998) ‘Prions’, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 95(23), pp. 13363–13383. doi: 10.1073/pnas.95.23.13363.

Przybelski, R. *et al.* (2008) ‘Rapid correction of low vitamin D status in nursing home residents’, pp. 1621–1628. doi: 10.1007/s00198-008-0619-x.

Public health response to dementia (2021).

Pugliatti, M. *et al.* (2008) ‘Environmental risk factors in multiple sclerosis’, 117(2), pp. 34–40.

- Qu, Y. *et al.* (2020) ‘Association of body mass index with risk of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective studies’, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 115(October 2019), pp. 189–198. doi: 10.1016/j.neubiorev.2020.05.012.
- Ramassamy, C. (2006) ‘Emerging role of polyphenolic compounds in the treatment of neurodegenerative diseases: A review of their intracellular targets’, *European Journal of Pharmacology*, 545(1), pp. 51–64. doi: 10.1016/j.ejphar.2006.06.025.
- Rangkadilok, N. *et al.* (2007) ‘Evaluation of free radical scavenging and antityrosinase activities of standardized longan fruit extract’, *Food and Chemical Toxicology*, 45(2), pp. 328–336. doi: 10.1016/j.fct.2006.08.022.
- Rao, A. V. and Rao, L. G. (2007) ‘Carotenoids and human health’, *Pharmacological Research*, 55(3), pp. 207–216. doi: 10.1016/j.phrs.2007.01.012.
- Rasheed, S. and Woods, R. T. (2013) ‘Malnutrition and quality of life in older people: A systematic review and meta-analysis’, *Ageing Research Reviews*, 12(2), pp. 561–566. doi: 10.1016/j.arr.2012.11.003.
- Rathmann, K. L. and Conner, C. S. (2007) ‘Alzheimer’s disease: clinical features, pathogenesis, and treatment. 1984.’, *The Annals of pharmacotherapy*, 41(9), pp. 1499–1504. doi: 10.1345/aph.140065.
- Ray, P. S. *et al.* (1999) ‘The red wine antioxidant resveratrol protects isolated rat hearts from ischemia reperfusion injury’, *Free Radical Biology and Medicine*, 27(1–2), pp. 160–169. doi: 10.1016/S0891-5849(99)00063-5.
- Rayman, M. P., Infante, H. G. and Sargent, M. (2008) ‘Food-chain selenium and human health: Spotlight on speciation’, *British Journal of Nutrition*, 100(2), pp. 238–253. doi: 10.1017/S0007114508922522.
- Raymond, L. A. *et al.* (2011) ‘Pathophysiology of Huntington’s disease: time-dependent alterations in synaptic and receptor func’, *Neuroscience*, 198(310), pp. 252–73. doi:

10.1016/j.neuroscience.2011.08.052.Pathophysiology.

Reich, S. G. and Savitt, J. M. (2019) ‘Parkinson’s Disease’, *Medical Clinics of North America*, 103(2), pp. 337–350. doi: 10.1016/j.mcna.2018.10.014.

Reichmann, H. (2010) ‘Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson’s disease’, *Neurodegenerative Diseases*, 7(5), pp. 284–290. doi: 10.1159/000314478.

Remington, R. *et al.* (2016) ‘Maintenance of Cognitive Performance and Mood for Individuals with Alzheimer’s Disease Following Consumption of a Nutraceutical Formulation’, 51, pp. 991–995. doi: 10.3233/JAD-151098.

Reneel (2005) ‘PS_JID_5700001.indd’, 126(September 2005), pp. 1–10. doi: 10.1038/sj.jid5700001.

van de Rest, O. *et al.* (2015) ‘Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: A systematic review’, *Advances in Nutrition*, 6(2), pp. 154–168. doi: 10.3945/an.114.007617.

Rice-Evans, C. A., Miller, N. J. and Paganga, G. (1997) ‘Antioxidant properties of phenolic compounds’, *Trends in Plant Science*, 2(4), pp. 152–159. doi: 10.1016/S1360-1385(97)01018-2.

Rieu, I. *et al.* (2012) ‘Prevalence and phenomenology of olfactory hallucinations in Parkinson’s disease’, pp. 1019–1022. doi: 10.1136/jnnp-2012-302414.

Rivera Vélez, S. M. (2016) ‘Guide for Carotenoid Identification in Biological Samples’, *Journal of Natural Products*, 79(5), pp. 1473–1484. doi: 10.1021/acs.jnatprod.5b00756.

Robberecht, W. and Philips, T. (2013) ‘The changing scene of amyotrophic lateral sclerosis’, *Nature Reviews Neuroscience*, 14(4), pp. 248–264. doi: 10.1038/nrn3430.

Roberts, A. L. *et al.* (2016) ‘Race/ethnicity, socioeconomic status, and ALS mortality in the United States’, *Neurology*, 87(22), pp. 2300–2308. doi: 10.1212/WNL.0000000000003298.

Roberts, S. B. and Dallal, G. E. (2005) ‘Energy requirements and aging’, *Public Health Nutrition*, 8(7a), pp. 1028–1036. doi: 10.1079/phn2005794.

Rose, M. R. (2009) ‘Adaptation, aging, and genomic information.’, *Aging*, 1(5), pp. 444–450. doi: 10.18632/aging.100053.

- Rosen, D. R. *et al.* (1993) ‘Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis’, *Nature*, 362(6415), pp. 59–62. doi: 10.1038/362059a0.
- Ross, C. A. and Tabrizi, S. J. (2011) ‘Huntington’s disease: From molecular pathogenesis to clinical treatment’, *The Lancet Neurology*, 10(1), pp. 83–98. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70245-3.
- Rothstein, J. D. *et al.* (1990) ‘Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis’, *Annals of Neurology*, 28(1), pp. 18–25. doi: 10.1002/ana.410280106.
- Ruano, L. and Silva, M. C. (2014) ‘The Global Epidemiology of Hereditary Ataxia and Spastic Paraplegia: A Systematic Review of Prevalence Studies’, pp. 174–183. doi: 10.1159/000358801.
- Ruxton, C. H. S. *et al.* (2005) ‘The impact of long-chain n -3 polyunsaturated fatty acids on human health’, *Nutrition Research Reviews*, 18(1), pp. 113–129. doi: 10.1079/nrr200497.
- Ryan, E. *et al.* (2006) ‘Fatty acid profile, tocopherol, squalene and phytosterol content of brazil, pecan, pine, pistachio and cashew nuts’, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 57(3–4), pp. 219–228. doi: 10.1080/09637480600768077.
- Sachdev, P. S. (2005) ‘Homocysteine and brain atrophy’, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 29(7), pp. 1152–1161. doi: 10.1016/j.pnpbp.2005.06.026.
- Sakuma, M. *et al.* (2018) ‘Low serum 25 - hydroxyvitamin D increases cognitive impairment in elderly people’, *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, (0123456789), pp. 3–10. doi: 10.1007/s00774-018-0934-z.
- Sandstrom, M. I. and Rebec, G. V. (2007) ‘Extracellular ascorbate modulates glutamate dynamics: Role of behavioral activation’, *BMC Neuroscience*, 8, pp. 1–6. doi: 10.1186/1471-2202-8-32.
- Sanford, A. M. (2018) ‘Lewy Body Dementia’, *Clinics in Geriatric Medicine*. doi: 10.1016/j.cger.2018.06.007.
- Saposnik, G. *et al.* (2009) ‘and Disability Additional Findings From the HOPE 2 Trial’. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.529503.

- Scherzed, W. *et al.* (2012) ‘Pathoanatomy of Cerebellar Degeneration in Spinocerebellar Ataxia Type 2 (SCA2) and Type 3 (SCA3)’, 2, pp. 749–760. doi: 10.1007/s12311-011-0340-8.
- Schöls, L. *et al.* (2004) ‘Review Autosomal dominant cerebellar ataxias : clinical features , genetics , and pathogenesis’, 3(March 2018).
- Schomburg, L. and Schweizer, U. (2009) ‘Hierarchical regulation of selenoprotein expression and sex-specific effects of selenium’, *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects*, 1790(11), pp. 1453–1462. doi: 10.1016/j.bbagen.2009.03.015.
- Schrag, A. *et al.* (2015) ‘Prediagnostic presentations of Parkinson’s disease in primary care: A case-control study’, *The Lancet Neurology*, 14(1), pp. 57–64. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70287-X.
- Schwartz, H. *et al.* (2008) ‘Tocopherol, tocotrienol and plant sterol contents of vegetable oils and industrial fats’, *Journal of Food Composition and Analysis*, 21(2), pp. 152–161. doi: 10.1016/j.jfca.2007.07.012.
- Scorletti, E. and Byrne, C. D. (no date) ‘Omega-3 Fatty Acids , Hepatic Lipid Metabolism , and Nonalcoholic Fatty Liver Disease’, pp. 231–250. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161230.
- Seidel, K., Siswanto, S. and Brunt, E. R. P. (2012) ‘Brain pathology of spinocerebellar ataxias’, pp. 1–21. doi: 10.1007/s00401-012-1000-x.
- Sequeiros, J., Martins, S. and Silveira, I. (2012) ‘Epidemiology and population genetics of degenerative ataxias’, 103, p. 4150.
- Serrano-Pozo, A. *et al.* (2011) ‘Neuropathological alterations in Alzheimer disease’, *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 1(1), pp. 1–23. doi: 10.1101/cshperspect.a006189.
- Servili, M. *et al.* (2004) ‘Health and sensory properties of virgin olive oil hydrophilic phenols: Agronomic and technological aspects of production that affect their occurrence in the oil’, *Journal of Chromatography A*, 1054(1–2), pp. 113–127. doi: 10.1016/j.chroma.2004.08.070.
- Shakersain, B. *et al.* (2018) ‘The nordic prudent diet reduces risk of cognitive decline in the Swedish older adults: A population- based cohort study’, *Nutrients*, 10(2). doi: 10.3390/nu10020229.

- Sharma, A., Bist, R. and Bubber, P. (2013) ‘Thiamine deficiency induces oxidative stress in brain mitochondria of *Mus musculus*’, pp. 539–546. doi: 10.1007/s13105-013-0242-y.
- Shaw, P. J. (2005) ‘Molecular and cellular pathways of neurodegeneration in motor neurone disease’, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(8), pp. 1046–1057. doi: 10.1136/jnnp.2004.048652.
- Shefner, J. M., Cudkowicz, M. E. and Brown, R. H. (2002) ‘Comparison of incremental with multipoint MUNE methods in transgenic ALS mice’, *Muscle and Nerve*, 25(1), pp. 39–42. doi: 10.1002/mus.10000.
- Shi, Y. *et al.* (2007) ‘Critical regulation of CD4⁺ T cell survival and autoimmunity by β -arrestin 1’, *Nature Immunology*, 8(8), pp. 817–824. doi: 10.1038/ni1489.
- Shin, E. C. *et al.* (2009) ‘Commercial runner peanut cultivars in the united states: Tocopherol composition’, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 57(21), pp. 10289–10295. doi: 10.1021/jf9029546.
- Siepel, F. J. *et al.* (2013) ‘(123 I) FP-CIT SPECT in suspected dementia with Lewy bodies : a longitudinal case study’. doi: 10.1136/bmjopen-2013-002642.
- Siervo, M. *et al.* (2015) ‘Systematic Review with Meta-Analysis Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors : a systematic review and meta-analysis *British Journal of Nutrition*’, pp. 1–15. doi: 10.1017/S0007114514003341.
- Simons, J. A. (2017) *Swallowing Dysfunctions in Parkinson’s Disease*. 1st edn, *International Review of Neurobiology*. 1st edn. Elsevier Inc. doi: 10.1016/bs.irm.2017.05.026.
- Singh, B. *et al.* (2014) ‘NIH Public Access’, 39(2), pp. 271–282. doi: 10.3233/JAD-130830.Association.
- Singleton, A. B. *et al.* (2003) ‘ α -Synuclein Locus Triplication Causes Parkinson ’ s Disease’, 302(October), p. 2003.
- Sitammagari, K. K. and Masood, W. (2020) *Creutzfeldt Jakob Disease*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

- Smith, P. J. *et al.* (2010) ‘NIH Public Access’, 55(6), pp. 1331–1338. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.146795.Effects.
- Smolders, J. *et al.* (2009) ‘Vitamin D status is positively correlated with regulatory T cell function in patients with multiple sclerosis’, *PLoS ONE*, 4(8). doi: 10.1371/journal.pone.0006635.
- Sofi, F., Macchi, C. and Casini, A. (2013) ‘Mediterranean Diet and Minimizing Neurodegeneration’, pp. 75–80. doi: 10.1007/s13668-013-0041-7.
- Solinas, G. and Karin, M. (2010) ‘JNK1 and IKK β : molecular links between obesity and metabolic dysfunction’, *The FASEB Journal*, 24(8), pp. 2596–2611. doi: 10.1096/fj.09-151340.
- Sonnenburg, J. L. and Bäckhed, F. (2016) ‘Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism’, *Nature*, 535(7610), pp. 56–64. doi: 10.1038/nature18846.
- Soria Lopez, J. A., González, H. M. and Léger, G. C. (2019) ‘Alzheimer’s disease’, *Handbook of Clinical Neurology*, 167, pp. 231–255. doi: 10.1016/B978-0-12-804766-8.00013-3.
- Sotiriou, S. *et al.* (2002) ‘Ascorbic-acid transporter Slc23a1 is essential for vitamin C transport into the brain and for perinatal survival’, *Nature Medicine*, 8(5), pp. 514–517. doi: 10.1038/0502-514.
- Spires-Jones, T. L. and Ritchie, C. W. (2018) ‘A brain boost to fight Alzheimer’s disease’, *Science*, 361(6406), pp. 975–976. doi: 10.1126/science.aau8060.
- Stefanis, L. (2012) ‘a -Synuclein in Parkinson ’ s Disease’, pp. 1–24.
- Steffany, S. *et al.* (2017) ‘Nutritional Strategies in the Management of Alzheimer Disease : Systematic Review With Network Meta-Analysis’, *Journal of the American Medical Directors Association*. doi: 10.1016/j.jamda.2017.06.015.
- Stein, M. S. *et al.* (2011) ‘A Randomized Controlled Trial of High-Dose Vitamin D2 Followed by Intranasal Insulin in Alzheimer ’ s Disease’, 26, pp. 477–484. doi: 10.3233/JAD-2011-110149.
- Stephenson, J., Nutma, E. and Valk, P. Van Der (2018) ‘Inflammation in CNS neurodegenerative diseases’, pp. 204–219. doi: 10.1111/imm.12922.

- Streck, D. R. *et al.* (2011) ‘Research, participation and social transformation: Notes on the unfolding of a research practice’, *International Journal of Action Research*, 7(2), pp. 175–195. doi: 10.1688/1861-9916_IJAR_2011_02_Streck.
- Suntrup, S. *et al.* (2013) ‘Evidence for adaptive cortical changes in swallowing in Parkinson ’ s disease’, pp. 726–738. doi: 10.1093/brain/awt004.
- Swaminathan, A. and Jicha, G. A. (2014) ‘Nutrition and prevention of Alzheimer ’ s dementia’, 6(October), pp. 1–13. doi: 10.3389/fnagi.2014.00282.
- Synofzik, M. and Németh, A. H. (2018) ‘Recessive ataxias’, *Handbook of Clinical Neurology*, 155, pp. 73–89. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00005-6.
- Syväoja, E. L. *et al.* (1986) ‘Tocopherols and tocotrienols in Finnish foods: Oils and fats’, *Journal of the American Oil Chemists’ Society*, 63(3), pp. 328–329. doi: 10.1007/BF02546039.
- Tang, Y. *et al.* (2018) ‘Effects of treadmill exercise on cerebral angiogenesis and MT1-MMP expression after cerebral ischemia in rats’, *Brain and Behavior*, 8(8), pp. 1–8. doi: 10.1002/brb3.1079.
- Taylor, M. K. *et al.* (2019) ‘An Experimental Ketogenic Diet for Alzheimer Disease Was Nutritionally Dense and Rich in Vegetables and Avocado’, *Current Developments in Nutrition*, 3(4), pp. 1–8. doi: 10.1093/cdn/nzz003.
- Tefera, T. W. and Borges, K. (2017) ‘Metabolic dysfunctions in amyotrophic lateral sclerosis pathogenesis and potential metabolic treatments’, *Frontiers in Neuroscience*, 10(JAN). doi: 10.3389/fnins.2016.00611.
- Thiry, C. *et al.* (2012) ‘Current knowledge in species-related bioavailability of selenium in food’, *Food Chemistry*, 130(4), pp. 767–784. doi: 10.1016/j.foodchem.2011.07.102.
- Thompson, L. U. *et al.* (1991) ‘Mammalian Lignan Production From Various Foods’, *Nutrition and Cancer*, 16(1), pp. 43–52. doi: 10.1080/01635589109514139.
- Tieu, K. *et al.* (2003) ‘D-β-Hydroxybutyrate rescues mitochondrial respiration and mitigates features of Parkinson disease’, *Journal of Clinical Investigation*, 112(6), pp. 892–901. doi: 10.1172/JCI200318797.

- Tiraboschi, P. *et al.* (2006) ‘What best differentiates Lewy body from Alzheimer ’ s disease in early-stage dementia ?’, pp. 729–735. doi: 10.1093/brain/awh725.
- Tolosa, E. and Compta, Y. (2006) ‘Dystonia in Parkinson’s disease’, *Journal of Neurology*, 253(SUPPL. 7), pp. 7–13. doi: 10.1007/s00415-006-7003-6.
- Tomic, S. *et al.* (2017) ‘What increases the risk of malnutrition in Parkinson’s disease?’, *Journal of the Neurological Sciences*, 375, pp. 235–238. doi: 10.1016/j.jns.2017.01.070.
- Tony Wyss, C. (2016) ‘Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation’, *Nature*, 10(539), pp. 180–186. doi: 10.1038/nature20411.Ageing.
- Traber, M. G. (2007) ‘Vitamin E regulatory mechanisms’, *Annual Review of Nutrition*, 27, pp. 347–362. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093819.
- Trumbo, P; Schlicker, S; Yates, AA; Poos, M. (2002) ‘Trumbo et al, 2002.pdf’, *American Dietetic Association*, pp. 1621–1630.
- Twelves, D. *et al.* (2003) ‘Systematic Review of Incidence Studies of Parkinson ’ s Disease’, 18(1), pp. 19–31.
- Tysnes, O. B. and Storstein, A. (2017) ‘Epidemiology of Parkinson’s disease’, *Journal of Neural Transmission*, 124(8), pp. 901–905. doi: 10.1007/s00702-017-1686-y.
- Ulatowski, L. *et al.* (2012) ‘Expression of the α -tocopherol transfer protein gene is regulated by oxidative stress and common single-nucleotide polymorphisms’, *Free Radical Biology and Medicine*, 53(12), pp. 2318–2326. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2012.10.528.
- Ulatowski, L. M. and Manor, D. (2015) ‘Vitamin E and neurodegeneration’, *Neurobiology of Disease*, 84, pp. 78–83. doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.002.
- Ulatowski, L. and Manor, D. (2013) ‘Vitamin e trafficking in neurologic health and disease’, *Annual Review of Nutrition*, 33, pp. 87–103. doi: 10.1146/annurev-nutr-071812-161252.
- USDA. (2022). *U.S DEPARTMENT OF ARGICULTURE*. Ανάκτηση από FoodData Central: <https://fdc.nal.usda.gov/>
- Uttley, L. *et al.* (2020) ‘Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation’, *The Lancet Infectious Diseases*, 20(1), pp. e2–e10. doi:

10.1016/S1473-3099(19)30615-2.

Vaiserman, A. M., Koliada, A. K. and Marotta, F. (2017) ‘Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention’, *Ageing Research Reviews*, 35, pp. 36–45. doi: 10.1016/j.arr.2017.01.001.

Varlamov, O. (2017) ‘Western-style diet, sex steroids and metabolism’, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1863(5), pp. 1147–1155. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.05.025.

Veech, R. L. *et al.* (2001) ‘Ketone bodies, potential therapeutic uses’, *IUBMB Life*, 51(4), pp. 241–247. doi: 10.1080/152165401753311780.

Veech, R. L. (2004) ‘The therapeutic implications of ketone bodies: The effects of ketone bodies in pathological conditions: Ketosis, ketogenic diet, redox states, insulin resistance, and mitochondrial metabolism’, *Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 70(3), pp. 309–319. doi: 10.1016/j.plefa.2003.09.007.

Vergheze (2011) ‘基因的改变 NIH Public Access’, *Bone*, 23(1), pp. 1–7. doi: 10.1016/j.gde.2014.03.002.Repeat.

Versele, R. *et al.* (2020) ‘Ketone bodies promote amyloid-β_{1–40} clearance in a human in vitro blood–brain barrier model’, *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), pp. 1–20. doi: 10.3390/ijms21030934.

Viglietta, V. *et al.* (2004) ‘Loss of Functional Suppression by CD4+CD25+ Regulatory T Cells in Patients with Multiple Sclerosis’, *Journal of Experimental Medicine*, 199(7), pp. 971–979. doi: 10.1084/jem.20031579.

Vishwakarma, P., Muthuswamy, S. and Agarwal, S. (2018) ‘Current molecular insight to reveal the dynamics of CAG repeating units in spinocerebellar ataxia’, *Intractable and Rare Diseases Research*, 7(2), pp. 79–86. doi: 10.5582/irdr.2018.01039.

Vogiatzoglou, A., Smith, S. M. and Bradley, K. M. (2008) ‘Vitamin B 12 status and rate of brain volume loss in community-dwelling elderly’, 1.

Volkert, D. (2017) ‘Nutrition in dementia’, *Internist*, 58(2), pp. 141–148. doi: 10.1007/s00108-

016-0177-9.

Vucic, S., Rothstein, J. D. and Kiernan, M. C. (2014) ‘Advances in treating amyotrophic lateral sclerosis: Insights from pathophysiological studies’, *Trends in Neurosciences*, 37(8), pp. 433–442. doi: 10.1016/j.tins.2014.05.006.

Waegeneers, N. *et al.* (2013) ‘Predicted dietary intake of selenium by the general adult population in Belgium’, *Food Additives and Contaminants - Part A Chemistry, Analysis, Control, Exposure and Risk Assessment*, 30(2), pp. 278–285. doi: 10.1080/19440049.2012.746474.

Walker, F. O. (2007) ‘Huntington’s disease’, *Lancet*, 369(9557), pp. 218–228. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60111-1.

Wallace, J. I. and Schwartz, R. S. (2002) ‘Epidemiology of weight loss in humans with special reference to wasting in the elderly’, *International Journal of Cardiology*, 85(1), pp. 15–21. doi: 10.1016/S0167-5273(02)00246-2.

Wang, W. *et al.* (2021) ‘Effects of vitamin E supplementation on the risk and progression of AD: a systematic review and meta-analysis’, *Nutritional Neuroscience*, 24(1), pp. 13–22. doi: 10.1080/1028415X.2019.1585506.

Wang, X. and Quinn, P. (1999) ‘Vitamin E and its functions in biological membranes’, *Progress in Lipid Research*, 38, pp. 309–336.

Watzl, B. (2001) ‘Bub2001_Article_Malvidin-3-glucosideBioavailab’, 120, pp. 113–120.

Whanger, P. D. (2002) ‘Selenocompounds in Plants and Animals and their Biological Significance’, *Journal of the American College of Nutrition*, 21(3), pp. 223–232. doi: 10.1080/07315724.2002.10719214.

White, J. V. *et al.* (2012) ‘Consensus statement: Academy of nutrition and dietetics and American society for parenteral and enteral nutrition: Characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition)’, *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 36(3), pp. 275–283. doi: 10.1177/0148607112440285.

Whitwell, J. L. *et al.* (2007) ‘Focal atrophy in dementia with Lewy bodies on MRI : a distinct pattern from Alzheimer ’ s disease’, pp. 708–719. doi: 10.1093/brain/awl388.

- Więckowska-Gacek, A. *et al.* (2021) ‘Western diet as a trigger of Alzheimer’s disease: From metabolic syndrome and systemic inflammation to neuroinflammation and neurodegeneration’, *Ageing Research Reviews*, 70. doi: 10.1016/j.arr.2021.101397.
- Wijesekera, L. C. and Leigh, P. N. (2009) ‘Amyotrophic lateral sclerosis’, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 4(1), pp. 1–22. doi: 10.1186/1750-1172-4-3.
- Willett, W. C. *et al.* (1995) ‘Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating’, (January).
- Włodarek, D. (2019) ‘Role of ketogenic diets in neurodegenerative diseases (Alzheimer’s disease and parkinson’s disease)’, *Nutrients*, 11(1). doi: 10.3390/nu11010169.
- Wyant, K. J., Ridder, A. J. and Dayalu, P. (2017) ‘Huntington’s Disease—Update on Treatments’, *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(4). doi: 10.1007/s11910-017-0739-9.
- Wysokiński, A. *et al.* (2015) ‘Mechanisms of the anorexia of aging—a review’, *Age*, 37(4). doi: 10.1007/s11357-015-9821-x.
- Xiao, S., McLean, J. and Robertson, J. (2006) ‘Neuronal intermediate filaments and ALS: A new look at an old question’, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*, 1762(11–12), pp. 1001–1012. doi: 10.1016/j.bbadis.2006.09.003.
- Xu, M. and Wu, Z. Y. (2015) ‘Huntington disease in Asia’, *Chinese Medical Journal*, 128(13), pp. 1815–1819. doi: 10.4103/0366-6999.159359.
- Xu, W. *et al.* (2017) ‘Capsaicin reduces Alzheimer-associated tau changes in the hippocampus of type 2 diabetes rats’, *PLoS ONE*, 12(2), pp. 1–14. doi: 10.1371/journal.pone.0172477.
- Xuefeng Chen, et al, 2011 (2011) ‘乳鼠心肌提取 HHS Public Access’, *Physiology & behavior*, 176(10), pp. 139–148. doi: 10.1042/bse0560181.Prion.
- Yamauchi, R. and Matsushita, S. (1978) ‘Determination of Tocopherols in Vegetable Oils by Thin-Layer Chromatography’, *Nippon Nōgeikagaku Kaishi*, 52(1), pp. 51–52. doi: 10.1271/nogeikagaku1924.52.51.
- Yang, H. *et al.* (2019) ‘Transcriptome profiling of brain myeloid cells revealed activation of

- Itgal, Trem1, and Spp1 in western diet-induced obesity’, *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), pp. 1–18. doi: 10.1186/s12974-019-1527-z.
- Yang, Q. *et al.* (2006) ‘Improvement in Stroke Mortality in Canada and the United States , 1990 to 2002’, pp. 1335–1343. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.570846.
- Yaribeygi, H. *et al.* (2020) ‘The molecular mechanisms by which vitamin D improve glucose homeostasis: A mechanistic review’, *Life Sciences*, 244(January), p. 117305. doi: 10.1016/j.lfs.2020.117305.
- Zachara, B. A. *et al.* (2001) ‘Tissue level, distribution, and total body selenium content in healthy and diseased humans in Poland’, *Archives of Environmental Health*, 56(5), pp. 461–466. doi: 10.1080/00039890109604483.
- Zanni, G. and Bertini, E. (2018) *X-linked ataxias*. 1st edn, *Handbook of Clinical Neurology*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-444-64189-2.00011-1.
- Zapico, S. C. (2019) ‘Frailty , Cognitive Decline , Neurodegenerative Diseases and Nutrition Interventions’.
- Zern, T. L. and Fernandez, M. L. (2005) ‘Recent Advances in Nutritional Sciences Cardioprotective Effects of Dietary’, (February), pp. 2291–2294.
- Zerr, I. and Parchi, P. (2018) *Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease*. 1st edn, *Handbook of Clinical Neurology*. 1st edn. Elsevier B.V. doi: 10.1016/B978-0-444-63945-5.00009-X.
- Zhang, Y. *et al.* (2006) ‘Resveratrol, a natural ingredient of grape skin: Antiarrhythmic efficacy and ionic mechanisms’, *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 340(4), pp. 1192–1199. doi: 10.1016/j.bbrc.2005.12.124.
- Zhao, Z. *et al.* (2006) ‘A ketogenic diet as a potential novel therapeutic intervention in amyotrophic lateral sclerosis’, *BMC Neuroscience*, 7, pp. 1–10. doi: 10.1186/1471-2202-7-29.
- Zhou, Z. *et al.* (2019) ‘The association between Vitamin D status, Vitamin D supplementation, sunlight exposure, and parkinson’s disease: A systematic review and meta-analysis’, *Medical Science Monitor*, 25, pp. 666–674. doi: 10.12659/MSM.912840.
- Zwaluw, N. L. Van Der *et al.* (2014) ‘Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive

performance Secondary data from an RCT’.

Κ. Κουλουτμπάνη, Καρτερολιώτης, Κ. and Πολίτης, Α. (2019) ‘Η επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στην άνοια’, 30(2), pp. 142–155.