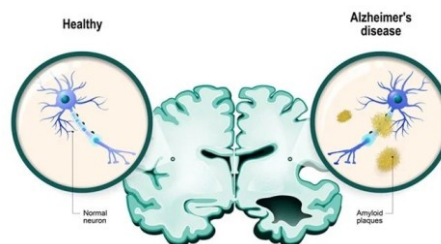
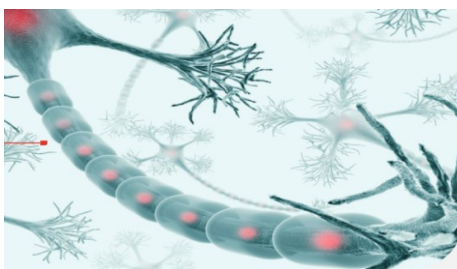


## ΝΟΣΟΣ ALZHEIMER (ΑΛΤΣΧΑΪΜΕΡ)

- Η ΣΧΕΣΗ ΤΗΣ ΜΕ ΤΗΝ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ, ΤΟΝ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗ ΔΙΑΒΗΤΗ ΤΥΠΟΥ 2 ΚΑΙ ΜΕ ΤΑ ΑΝΑΛΟΓΑ GLP-1
- ΑΠΟ ΠΟΛΛΟΥΣ ΑΠΟΚΑΛΕΙΤΑΙ ΚΑΙ ΩΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ (ΤΥΠΟΥ 3)



Η νόσος Alzheimer αποτελεί μια "χρόνια εκφυλιστική νόσο του εγκεφάλου" η οποία αντιπροσωπεύει το συχνότερο αίτιο της άνοιας (εμπεριέχει το 75% των περιστατικών άνοιας, ενώ το υπόλοιπο 25% αφορά άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως: Νόσο Πάρκινσον, Χορεία του Χάντινγκτον, Αγγειακά Εγκεφαλικά κ.α.).

Η λέξη **α-νοια** υποδηλώνει την **έλλειψη νου** (το **α** είναι στερητικό). Επισημαίνει δηλαδή την **μείωση των νοητικών λειτουργιών**. Αρχικά εκδηλώνεται ως μια προσοδευτικός επιδεινούμενη διαταραχή της μνήμης, ενώ στην πορεία προστίθεται η γνωσιακή έκπτωση τόσο της οργανωμένης σκέψης όσο και της ικανότητας χρήσης του λογικού. Η τελική κατάληξη σε κάθε περίπτωση, είναι η εμφάνιση διαταραχών μνήμης, συμπεριφοράς και συναισθημάτων.

Στην Ελλάδα υπάρχουν περισσότερα από εκατόν πενήντα χιλιάδες (150.000) άτομα, ηλικίας άνω των 65 ετών, με εγκατεστημένη άνοια. Επιστημονικά δεδομένα κυρίως των τελευταίων δεκαετιών, μας επιβεβαιώνουν πως με τις κατάλληλες παρεμβάσεις σε τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, θα μπορούσαμε ίσως και να περιορίσουμε μέχρι και κατά 30% την εγκατάσταση της άνοιας.

### Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της άνοιας

Μη τροποποιήσιμοι (δεν επιδέχονται παρεμβάσεις και δεν μπορούμε να τους αλλάξουμε):

- 1) **Ηλικία:** Αν και δεν σημαίνει ότι η άνοια συμπορεύεται υποχρεωτικά με την γήρανση ως κάτι αναμενόμενο, λαμβάνοντας υπόψη μας τα ποσοστά εμφάνισής της, ο αριθμός των νοσούντων από άνοια, φαίνεται πως διπλασιάζεται κάθε 5 χρόνια μετά την ηλικία των 65 ετών.
- 2) **Γονίδια:** Περισσότερα από είκοσι (20) γονίδια επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Τις μεγαλύτερες πιθανότητες νόσησης κατέχουν τα άτομα που διαθέτουν την παραλλαγή ενός γονιδίου **ΑΡΟ Ε4** (συχνότερο στις γυναίκες).

Τροποποιήσιμοι (επιδέχονται παρεμβάσεις, άρα μπορούμε να τους αλλάξουμε):

- 1) **Υγιεινή διατροφή:** Επηρεάζει θετικά την πρόβλεψη της νόσου, μειώνοντας κατά 40% τον κίνδυνο εμφάνισης άνοιας. Υιοθετώντας υγιεινά διατροφικά μοντέλα και συνήθειες (π.χ. μεσογειακή διατροφή) στις περισσότερες περιπτώσεις αποτρέπεται η εμφάνιση παχυσαρκίας η οποία ούτως ή άλλως έχει συσχετισθεί αρνητικά (λόγω διαταραχών μεταβολισμού) με την Ν. Alzheimer.
- 2) **Φυσική δραστηριότητα:** Η τήρηση ενός εφικτού προγράμματος άσκησης (περίπου 30 λεπτά ημερησίως αερόβιας ή και σε συνδυασμό με αναερόβια) θεωρείται πολύ ευεργετικό τόσο για την καθυστέρηση εμφάνισης, όσο και για την βελτίωση της ήδη εγκατεστημένης Ν. Alzheimer.
- 3) **Αποφυγή καπνίσματος και αυξημένης κατανάλωσης αλκοόλ.**
- 4) **Προφύλαξη από ατμοσφαιρικούς ρύπους** (ιδίως από τα αιωρούμενα μικροσωματίδια)
- 5) **Διατήρηση της καλής υγείας του καρδιαγγειακού συστήματος:** κυρίως μέσω της διατήρησης των φυσιολογικών επιπέδων αρτηριακής πίεσης.
- 6) **Πρόληψη ή αποφυγή τραυματισμών και κακώσεων κεφαλής** (κρανίου, εγκεφάλου) από τροχαία ατυχήματα, από τις πτώσεις ηλικιωμένων, από άλλα ατυχήματα π.χ. σε αθλητικούς αγώνες κλπ.
- 7) **Διατήρηση ευγλυκαιμίας:** επίτευξη σωστής καθημερινής ρύθμισης των τιμών γλυκόζης του αίματος και κατ'επέκταση της αποτελεσματικής ρύθμισης του Σακχαρώδη Διαβήτη.
- 8) **Θεραπευτική παρέμβαση** επί πιθανών **καταθλιπτικών επεισοδίων**.

9) Έγκαιρη παρέμβαση σε τυχόν προβλήματα ακοής, ακόμη και με την χρήση ακουστικών βαρηκοΐας για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βελτιώνουν την ποιότητα ζωής τους).

10) Εντατικοποίηση της εκπαίδευσης των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας αλλά και των νεότερων συγγενών – συνοδών τους, για την σοβαρότητα της νόσου Alzheimer με προτροπή τους για όσο το δυνατόν μεγαλύτερη συμμετοχή των ατόμων της 3<sup>ης</sup> ηλικίας σε διάφορες κοινωνικές δραστηριότητες.

Όλοι οι παραπάνω επιβαρυντικοί παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε:

- Απομυελίνωση και εναπόθεση μη φυσιολογικών πρωτεϊνών (π.χ. β-αμυλοειδές), σχηματισμό υπερφωσφορυλιωμένων πρωτεϊνών με την ονομασία "tau" που οδηγούν σε νευροεκφυλισμό.
- Νευροφλεγμονή.
- Μειωμένη ευαισθησία των νευρικών κυττάρων στην ινσουλίνη (άρα αυξημένη αντίσταση στη δράση της ινσουλίνης).
- Οξειδωτικό στρες.

### Η νόσος Alzheimer αποκαλείται από πολλούς και ως διαβήτης του εγκεφάλου (τύπου 3)

Τα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, εκδηλώνουν συχνότερα την Νόσο Alzheimer (περίπου το 50% μπορεί να εμφανίσει άνοια σε προχωρημένη ηλικία) και βέβαια έχει βρεθεί πως όσο επιδεινώνεται ο διαβήτης (παραμένει δηλαδή αρρυθμιστος), τόσο εξελίσσεται και η Ν. Alzheimer.

Ο Σακχαρώδης Διαβήτης εκτός της επίδρασης που ασκεί στα γνωστά ζωτικής σημασίας όργανα (καρδιά, νεφρούς, αγγεία, οφθαλμούς) επιδρά και στον εγκέφαλο (εξίσου ζωτικής σημασίας όργανο) δημιουργώντας μια κατάσταση κατά την οποία τα νευρικά κύτταρα αδυνατούν συχνά να ανταποκριθούν στη δράση της Ινσουλίνης (άλλοτε "δέχονται" προσλαμβάνουν μεγαλύτερες ποσότητες ινσουλίνης και άλλοτε "αντιστέκονται" και δεν προσλαμβάνουν τις απαιτούμενες για την λειτουργία τους ποσότητες). Συχνότερο, όπως έχει φανεί μέσα από μελέτες, είναι το φαινόμενο της διαταραχής κατά την οποία τα κύτταρα του εγκεφάλου δεν μπορούν να καταναλώσουν γλυκόζη. Έτσι, Εμφανίζεται μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται ως "Αντίσταση στην Ινσουλίνη" από τα ίδια εγκεφαλικά κύτταρα. Αυτός είναι και ο λόγος που μια μεγάλη μερίδα επιστημόνων ονομάζουν την διαταραχή πρόσληψης ινσουλίνης από τα νευρικά εγκεφαλικά κύτταρα και ως **διαβήτη τύπου 3**. Αρκετοί βέβαια αμφισβητούν αυτόν τον όρο.. ωστόσο, διαφαίνεται πως για την κατάσταση αυτή ενοχοποιείται η **γονιδιακή παραλλαγή APO E4**, που θεωρείται υπεύθυνη για την αδυναμία επεξεργασίας και σωστής χρήσης της ινσουλίνης από τον εγκέφαλο.

#### Για την Ινσουλίνη γνωρίζουμε ότι:

- διαπερνά τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό (ώστε μέσω κυκλοφορίας να φτάνει στον εγκέφαλο)
- παράγεται και από τον ίδιο τον εγκέφαλο αλλά σε πολύ μικρότερη ποσότητα από εκείνη του παγκρέατος, εκεί όπου διενεργείται η βασική της παραγωγή (β – παγκρεατικά κύτταρα)
- διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μνήμη, απομνημόνευση, μάθηση, αλλά και στην παραγωγή νευροδιαβιβαστών για την επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων.

Τελικά οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης (που είναι η κύρια πηγή ενέργειας του νευρικού κυττάρου και της εγκεφαλικής λειτουργίας), φαίνεται να εμπλέκονται εκτός από τον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και στην Νόσο Alzheimer.

Βιοψίες εγκεφάλων ασθενών με Alzheimer σε μελέτες, έδειξαν ότι οι **υποδοχείς της Ινσουλίνης** στις μεμβράνες των νευρικών κυττάρων, **μειώνονται σταδιακά όσο πιο προχωρημένη είναι η νόσος** και μπορεί να μειωθούν περαιτέρω έως και 80%. Αυτό οδηγεί σε απώλεια της δράσης της ινσουλίνης στο κύτταρο και σε ανεπάρκεια των φυσικών μεταβολικών οδών των εγκεφαλικών κυττάρων. Η απώλεια των υποδοχέων της ινσουλίνης στα εγκεφαλικά κύτταρα στην ουσία αποτελεί το αντίστοιχο της "αντίστασης" που εμφανίζουν τα άτομα με Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 στην ινσουλίνη από άλλους ιστούς και κύτταρα του οργανισμού όπως: του ήπατος, των σκελετικών μυών κ.α. Η διαφορά όμως στην Νόσο Alzheimer είναι ότι, η εν λόγω "αντίσταση στην ινσουλίνη", μπορεί να υπάρχει και σε απουσία Σακχαρώδη Διαβήτη (για αυτό και ονομάστηκε-χαρακτηρίστηκε και ως Διαβήτης τύπου 3).

#### Τα αίτια του αυξημένου ποσοστού εμφάνισης της Ν. Alzheimer στον Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 είναι:

- η **αυξημένη γλυκαιμία** (υψηλές τιμές γλυκόζης στην κυκλοφορία του αίματος) η οποία οδηγεί σε φλεγμονή (εν προκειμένου και του εγκεφάλου)

- η αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη η οποία μέσω της βλάβης του ενδοθηλίου (εσωτερική επένδυση) των αγγείων, προκαλεί διαταραχές της αιμάτωσης, ισχαιμία, έλλειψη οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών (αυτά έχουν ως αποτέλεσμα και την κακή λειτουργία των νευρικών κυττάρων)
- η μειωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη άρα η λάθος χρήση της γλυκόζης από τα εγκεφαλικά κύτταρα.

#### **Τα κακά αποτελέσματα των παραπάνω αιτιών είναι :**

- η νευροφλεγμονή και το οξειδωτικό στρες που μαζί με τις γλυκοτοξίνες AGES οδηγούν και σε δυσλειτουργία των μιτοχονδρίων (τα ενεργειακά εργοστάσια των κυττάρων) καθώς και
- η εναπόθεση παθολογικών πρωτεϊνών, β-αμυλοειδούς και tau.

Τελικώς εγκαθίσταται η νευροεκφυλιστική νόσος (προκαλεί διαταραχή της εγκεφαλικής λειτουργίας όπως ακριβώς παρατηρείται στη Νόσο Alzheimer). Επομένως θα μπορούσε το **Alzheimer** να χαρακτηριστεί και ως **μεταβολική νόσος** που μπορεί και να οφείλεται σε ένα μεγάλο μέρος, στην **αντίσταση του εγκεφαλικού νευρικού ιστού στην ινσουλίνη**.

Η σχέση του Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 και της Νόσου Alzheimer άρχισε να διαφαίνεται πως είναι υπαρκτή μέσα από κάποιες μελέτες, όταν στα ίδια άτομα με εγκατεστημένο διαβήτη και γνωστό Alzheimer χορηγήθηκαν αντιδιαβητικές αγωγές με τις δραστικές ουσίες μετφορμίνη, πιογλιταζόνη, ινκρετίνες και ινσουλίνη (μόνες ή σε συνδυασμό). Στους ασθενείς αυτούς παρατηρήθηκε είτε στασιμότητα της εξέλιξης, είτε ακόμη και μικρή βελτίωση της Νόσου Alzheimer. Επίσης η σωστή διατροφή αυτής της ομάδας ασθενών (λίγοι υδατάνθρακες, όχι επεξεργασμένες τροφές, άσκηση, διαχείριση του σωματικού βάρους, άρση των παραγόντων που συνθέτουν το Μεταβολικό Σύνδρομο κλπ), οδήγησε σε κάποιου βαθμού βελτίωση τόσο του διαβήτη όσο και του Alzheimer. **Όμως, όσο στενή και αν δείχνει πως είναι η σχέση των δύο αυτών κλινικών οντοτήτων, απαιτούνται αρκετές ακόμη μελέτες στο μέλλον προκειμένου να την επισφραγίσουν.**

#### **Παχυσαρκία και νόσος Alzheimer**

Αρχικά ας θυμηθούμε ότι και στην παχυσαρκία, η βασική παθοφυσιολογική διαταραχή είναι η αντίσταση στην ινσουλίνη, παρόμοια με την αντίσταση που προαναφέραμε σε επίπεδο μεταβολισμού που λαμβάνει χώρα στα εγκεφαλικά κύτταρα. Επίσης, όπως έχουμε ήδη αναλύσει σε άλλο μας άρθρο, **η παχυσαρκία αποτελεί τον βασικό μέτοχο του Μεταβολικού Συνδρόμου, ενώ πολύ συχνά συνυπάρχει με τον Σακχαρώδη Διαβήτη (Diabetes).**

Μια μεγάλη μελέτη, η **Framingham Heart Study**, σε 5619 συμμετέχοντες, έδειξε ότι εβδομήντα τέσσερα (74) γονίδια συνδέονται με την νόσο Alzheimer, εκ των οποίων, τα είκοσι ένα (21) συσχετίζονται με την παχυσαρκία, τα δεκατρία (13) με τον Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ή αλλιώς Body Masse Index (BMI) [*είναι ο λόγος: Σωματικό Βάρος προς Ύψος σε μέτρα εις το τετράγωνο (m<sup>2</sup>)*] και τα οκτώ (8) με την αναλογία: *περίμετρος μέσης προς περίμετρο περίξ των ισχίων σε εκατοστά του μέτρου*. Αυτή η γονιδιακή σχέση φάνηκε πιο έντονη στα άτομα μέσης ηλικίας 40-50 ετών, γεγονός που υποδηλώνει και την αυξημένη πιθανότητα πρώιμης έναρξης της παθογένειας νευροφλεγμονής η οποία όμως σχετίζεται με την παχυσαρκία (*τα αποτελέσματα ανακοινώθηκαν στο Alzheimer & Dementia, the Journal of Alzheimer Association*).

Μια άλλη κλινική μελέτη του *McGill University of Canada* που εξέτασε εγκεφάλους χιλίων τριακοσίων (1300) ασθενών με Παχυσαρκία ή Alzheimer, έδειξε παρόμοιες αλλοιώσεις και στις δύο κατηγορίες αυτών των ασθενών. Παρατηρήθηκε αραίωση του εγκεφαλικού ιστού και στις δυο περιπτώσεις σε σημεία που σχετίζονται με την μάθηση, αντίληψη, λόγο, μνήμη και κρίση δηλαδή τις ανώτερες εγκεφαλικές γνωστικές λειτουργίες. Επίσης φάνηκε ότι η απώλεια βάρους, δυνητικά, θα μπορούσε να οδηγήσει και σε βελτίωση περαιτέρω εκφυλισμού του εγκεφάλου (αλλά όχι πάντα).

Τελικά τα αποτελέσματα μελετών σε **Η.Π.Α.** και **Ε.Ε.**, φανερώνουν πως η Νόσος Alzheimer είναι πολυπαραγοντική, δηλαδή εξαρτάται από πολλούς παράγοντες κινδύνου (μέχρι το 2011 πιστεύαμε ότι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες εμφάνισής της ήταν η ηλικία, η σωματική αδράνεια - έλλειψη άσκησης, η κατάθλιψη και το κάπνισμα). Σήμερα σε αυτούς τους παράγοντες έχουν προστεθεί και άλλοι με πρωτεύοντα μάλιστα ρόλο όπως: η παχυσαρκία, το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο και η μειωμένη ενασχόληση σε κοινωνικές δραστηριότητες. Τα παχύσαρκα άτομα (ιδιαίτερα ηλικίας 40-50 ετών) παρουσιάζουν διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν Άνοια-Alzheimer σε σχέση με τους μη παχύσαρκους συνομηλικούς τους της ίδιας φυλής. Αν στα ίδια αυτά άτομα συνυπάρχει και αρτηριακή υπέρταση με διαταραχή του μεταβολισμού των λιπιδίων

(δυσλιπιδαιμία), ο κίνδυνος εμφάνισης Άνοιας-Alzheimer εξαπλάσιάζεται !!! Και εδώ το γονίδιο APO E4 διαδραματίζει τον σημαντικότερο ρόλο στην παθοφυσιολογία εγκατάστασης της νόσου. Άρα και η "σχέση" της Παχυσαρκίας με την Νόσο Alzheimer φαίνεται να είναι πολύ στενή. Δεν έχουμε παρά να αναμένουμε επόμενες μελέτες που θα μας την πιστοποιήσουν.

### Μελέτες για την πιθανή ευεργετική και θεραπευτική δράση κάποιων ουσιών στην νόσο Alzheimer

Οι προσπάθειες για οριστική αντιμετώπιση της Ν. Alzheimer βρίσκονται ακόμη σε επίπεδο μελετών. Οι μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενες θεραπείες στοχεύουν στη βελτίωση των γνωσιακών λειτουργιών και της ικανότητας των ασθενών να είναι πιο λειτουργικοί στην καθημερινότητα τους. Οι υπάρχουσες θεραπείες δεν μπορούν να αποτρέψουν παθογενετικούς μηχανισμούς, προσπαθούν όμως να βελτιώσουν την κλινική εικόνα. Ενδεικτικές τέτοιες θεραπείες αποτελούν οι δραστικές ουσίες: **Δονεπεζίλη, Ριβαστιγμίνη, Γκαλανταμίνη** και σε πιο προχωρημένα στάδια, η **Μεμαντίνη** (βελτιώνει την διαβίβαση των νευρικών σημάτων και καθυστερεί την περαιτέρω επιδείνωση της μνήμης). Γενικώς οι θεραπείες αυτές δεν μεταβάλλουν όπως είπαμε την πορεία της νόσου, απλά την καθυστερούν !!!

Τα τελευταία χρόνια δοκιμάζονται σε επίπεδο μελετών και όχι μόνο, **διατροφικά σκευάσματα** που βοηθούν την μνήμη σε αρχόμενη και κυρίως ήπιας μορφής άνοια. Αυτά μπορεί να περιέχουν: **Ω3, χολίνη, ουριδίνη, αντιοξειδωτικά, ομοταυρίνη** κ.α. Η ομοταυρίνη που απομονώθηκε σε φύκια προσπαθεί να δεσμεύσει το ελεύθερο διαλυτό αμυλοειδές ώστε να μην συσσωρεύεται και εναποτίθεται στον εγκέφαλο, σε όσους εμφανίζουν ήπια συμπτώματα άνοιας και είναι ομοζυγώτες του γονιδίου APO E4.

Τα **GLP-1 ανάλογα** (μια από τις πιο δημοφιλείς και αποτελεσματικές αντιδιαβητικές αγωγές των τελευταίων ετών), μπήκαν στην ερευνητική θεραπευτική στόχευση για την Νόσο Alzheimer, λόγω των πολλαπλών ιδιοτήτων τους καθότι ως γνωστόν :

- έχουν αντιφλεγμονώδη και νευροπροστατευτική δράση
- βελτιώνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη οδηγώντας σε καλύτερη χρησιμοποίηση της γλυκόζης
- μειώνουν πολλούς από τους παράγοντες κινδύνου, όπως την λιποτοξικότητα, την υπέρταση, την παχυσαρκία, και το οξειδωτικό στρες
- βελτιώνουν την καρδιαγγειακή υγεία
- διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό φτάνοντας στα εγκεφαλικά κύτταρα
- μπορούν να χρησιμοποιηθούν ακόμη και εφ' όρου ζωής, σε κάθε ηλικία, ακόμα και από άτομα με εγκατεστημένη καρδιο-ηπατο-νεφρική δυσλειτουργία , χωρίς κίνδυνο.

Για τους λόγους αυτούς η φαρμακευτική κατηγορία των GLP-1 αναλόγων, πιθανόν να αποτελέσει ένα από τα πρώτα βήματα προσέγγισης της θεραπείας της Νόσου Alzheimer και άλλων νευροεκφυλιστικών ασθενειών.

Τέλος, μελέτες σε ποντίκια έδειξαν, πως η χρήση **Λιραγλουτίδης** (GLP-1 ανάλογο) για έξι (6) μήνες, μείωσε σημαντικά την εναπόθεση πλακών β-αμυλοειδούς. Επίσης η φαρμακευτική εταιρεία Novo Nordisk έχει ξεκινήσει τις μελέτες "**evoke**" και "**evoke+**" οι οποίες θα αξιολογήσουν την **Σεμαγλουτίδη** (GLP-1 ανάλογο και αυτή) στην πρόωμη νόσο Alzheimer.

Θα αναμένουμε με πολύ μεγάλο ενδιαφέρον τα αποτελέσματα και αυτών των μελετών. Ίσως κάποια χρήσιμα συμπεράσματα μας βοηθήσουν ώστε να αποκτήσουμε την δυνατότητα αποτροπής της εμφάνισης και γιατί όχι, οριστικής θεραπείας της Νευροεκφυλιστικής Νόσου του εγκεφάλου, με τα τόσα πολλά γνωστά κοινωνικο-οικονομικά προβλήματα που προκαλεί στους πάσχοντες, στους οικείους τους αλλά και στο ευρύτερο κοινωνικό σύνολο. .