



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
Μεθοδολογία Βιοϊατρικής Έρευνας, Βιοστατιστική και Κλινική Βιοπληροφορική

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Συστηματική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης που αξιολογούν την επίδραση  
του οξειδωτικού stress στη γνωστική έκπτωση**

**A systematic review of observational studies assessing the impact of oxidative stress in  
cognitive decline**

Μεταπτυχιακή Φοιτήτρια  
**Ιωάννα Παπαθανασίου**

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

**Χρυσούλα Δοξάνη**  
Αιματολόγος MSc, PhD  
Ακαδημαϊκός Υπότροφος στην Ιατρική Βιομετρία  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Συνεπιβλέποντες Καθηγητές

**Ιωάννης Στεφανίδης**  
Καθηγητής Παθολογίας – Νεφρολογίας  
Διευθυντής Νεφρολογικής Κλινικής  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Ηλίας Ζιντζαράς**  
Καθηγητής Βιομετρίας – Βιομαθηματικών  
Διευθυντής Εργαστηρίου Βιομαθηματικών  
Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**ΛΑΡΙΣΑ**  
**ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2021**

## ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Οι γνωστικές λειτουργίες ορίζονται ως οι νοητικές διεργασίες μέσω των οποίων λαμβάνονται, επεξεργάζονται, αποθηκεύονται, και ανακτώνται οι πληροφορίες. Η οξείδωση θεωρείται ένας σημαντικός παράγοντας επηρεάζει αρνητικά την εγκεφαλική λειτουργία.

**Σκοπός:** Η διερεύνηση της επίδρασης του οξειδωτικού stress, όπως αυτό μετράται με οξειδωτικούς δείκτες ή με την παρουσία αντι-οξειδωτικών παραγόντων, στη γνωστική έκπτωση.

**Μέθοδοι:** Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών παρατήρησης στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. Κατά τη διενέργεια της ανασκόπησης οι λέξεις-κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν ως εξής: (“oxidative stress”) AND (“cognitive decline” OR “cognitive dysfunction” OR “cognitive impairment” OR “cognitive deficiency”) AND (“observational study” OR “cross sectional study” OR “prospective study” OR “retrospective study” OR “cohort study”). Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε για τα έτη από 2016 έως 2020.

**Αποτελέσματα:** Από τις εβδομήντα τέσσερις μελέτες οι οποίες προέκυψαν από τη βιβλιογραφική αναζήτηση, μόνο οι δεκατρείς πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου και τα κριτήρια ποιότητας και τελικά συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση. Οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν σε δέκα διαφορετικές χώρες. Πληροφορίες για βιοδείκτες οξειδωτικού stress υπάρχουν σε οκτώ μελέτες, ενώ πληροφορίες για αντιοξειδωτικούς παράγοντες υπάρχουν σε δέκα μελέτες. Και στις δεκατρείς μελέτες η γνωστική λειτουργία εκτιμήθηκε με συγκεκριμένα εργαλεία-κλίμακες. Στην πλειοψηφία των μελετών η παρουσία υψηλών τιμών στους οξειδωτικούς δείκτες σχετίστηκε θετικά με τη γνωστική έκπτωση, ενώ υψηλότερα επίπεδα αντιοξειδωτικών δεικτών σχετίζονται με καλύτερη γνωστική λειτουργία.

**Συμπεράσματα:** Το οξειδωτικό stress παρουσιάζει σημαντική σχέση με τη γνωστική έκπτωση. Η παρουσία των αντιοξειδωτικών παραγόντων γλουταθειόνη, ουρικό οξύ, μελατονίνη, κυστεΐνη και υπεροξειδική δισμουτάση επιδρά θετικά στη γνωστική λειτουργία.

**Λέξεις – Κλειδιά:** Οξειδωτικό stress, γνωστική λειτουργία, γνωστική έκπτωση, γνωστική εξασθένηση, γνωστική δυσλειτουργία, μελέτες παρατήρησης.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Cognitive functions are defined as the mental processes through which information is received, processed, stored, and retrieved. Oxidation is considered as an important factor that affects negatively the brain function.

**Aim:** To assess the impact of oxidative stress, as it is measured by oxidative markers or by the presence of anti-oxidants, on cognitive decline.

**Methods:** A systematic review of published observational studies in PubMed and in Scopus was performed. During the review process the keywords were used as follows: (“oxidative stress”) AND (“cognitive decline” OR “cognitive dysfunction” OR “cognitive impairment” OR “cognitive deficiency”) AND (“observational study” OR “cross sectional study” OR “prospective study” OR “retrospective study” OR “cohort study”). The search was conducted for the years from 2016 to 2020.

**Results:** Seventy-four eligible studies were identified. Thirteen studies met the inclusion and quality criteria and were included in the systematic review. The studies conducted in ten different countries. Information about oxidative stress biomarkers is available in eight studies, while information about antioxidant factors is in ten studies. In all the thirteen studies the cognitive function was assessed with specific tools – scales. In the majority of studies, the presence of high scores in oxidative markers was positively associated with cognitive decline, while higher levels of antioxidant markers were associated with better cognitive function.

**Conclusions:** Oxidative stress has a significant relation with cognitive decline. The presence of the antioxidants glutathione, uric acid, melatonin, cysteine and peroxide dismutase has a positive effect on cognitive function

**Key words:** Oxidative stress, cognitive function, cognitive decline, cognitive impairment, cognitive dysfunction, observational studies

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

### Γνωστικές λειτουργίες

Η άρτια γνωστική λειτουργία είναι μία από τις σημαντικότερες ανθρώπινες εγκεφαλικές λειτουργίες, που κρίνεται ως απαραίτητη για την επίτευξη ενός βέλτιστου επιπέδου υγείας και ευημερίας [1]. Οι κύριες λειτουργίες του εγκεφάλου είναι η αισθητική λειτουργία, η κινητική λειτουργία, η συναισθηματική έκφραση, η ενστικτώδης συμπεριφορά, η λειτουργία της σκέψης και η λειτουργία της γλώσσας [2]. Ως γνωστικές λειτουργίες ορίζονται οι νοητικές διεργασίες μέσω των οποίων λαμβάνονται, επιλέγονται, επεξεργάζονται, αποθηκεύονται, και ανακτώνται οι πληροφορίες του περιβάλλοντος [3]. Οι ανώτατες γνωστικές λειτουργίες μέσω των οποίων γίνεται η κατανόηση και η αλληλεπίδραση με τον κόσμο συνήθως μελετώνται ως ξεχωριστές οντότητες, όμως στην πραγματικότητα οι λειτουργίες αυτές βρίσκονται σε διαρκή σύνδεση μεταξύ τους και κάποιες φορές αλληλοκαλύπτονται [4].

Οι κύριες ανώτατες γνωστικές λειτουργίες είναι:

- η προσοχή, η οποία διακρίνεται σε εστιασμένη, παρατεταμένη, επιλεκτική, εναλλασσόμενη και διαμοιρασμένη [5],
- η μνήμη, η οποία βάσει του χρονικού κριτηρίου διακρίνεται σε βραχυπρόθεσμη, (άμεση και λειτουργική ή εργασιακή μνήμη) και μακροπρόθεσμη και βάσει των πεδίων στα οποία λειτουργεί διακρίνεται σε δηλωτική (επεισοδιακή και σημασιολογική) και σε άδηλη ή μη δηλωτική μνήμη [6],
- οι εκτελεστικές λειτουργίες, οι οποίες αναφέρονται στη ρύθμιση των σκέψεων και της συμπεριφοράς και περιλαμβάνουν τη διατύπωση στόχων, τον προγραμματισμό δράσεων για την επίτευξη των στόχων, τις στάσεις και συμπεριφορές, τις πεποιθήσεις, τον έλεγχο του χρόνου, την αυτορρύθμιση και την ανατροφοδότηση [7],
- η ομιλία, στην οποία περιλαμβάνεται η ικανότητα γλωσσικής έκφρασης, η προφορική και γραπτή επικοινωνία, η παραγωγή και επεξεργασία της ομιλούμενης γλώσσας, η ενεργοποίηση των φωνητικών κινήσεων, η διαδικασία επεξεργασίας και κατανόηση των ήχων [8],
- οι οπτικο-χωρικές και οπτικο-αντιληπτικές λειτουργίες, μέσω των οποίων αναλύεται, και κατανοείται ο χώρος στις τρεις του διατάσεις (νοητική πλοήγηση, απόσταση, αντίληψη του βάθους, νοητική περιστροφή) και αναγνωρίζονται πρόσωπα, αντικείμενα, σωματικές αισθήσεις [9].

### Γνωστική έκπτωση

Καθώς οι άνθρωποι μεγαλώνουν, πολλά άτομα παρουσιάζουν έκπτωση σε μία ή περισσότερες από τις γνωστικές λειτουργίες, όπως η μνήμη ή η ταχύτητα γνωστικής αντίληψης [10, 11]. Ο βαθμός γνωστικής έκπτωσης ποικίλει μεταξύ των ατόμων και αυτό οφείλεται πρωτίστως στις διαφορές που παρατηρούνται στη λειτουργία των επιμέρους ανθρώπινων συστημάτων, οι οποίες είναι γενετικά προκαθορισμένες, αλλά και περιβαλλοντικά επηρεαζόμενες [12]. Μελετώντας τον πληθυσμό των ηλικιωμένων

ατόμων διακρίνει κανείς τις κάτωθι ομάδες, βάσει της φυσιολογικής ή μη γνωστικής λειτουργίας:

1. Ηλικιωμένοι οι οποίοι διατηρούν όλες τις γνωστικές τους λειτουργίες έως το τέλος της ζωής τους [13],
2. Ηλικιωμένοι στους οποίους παρατηρείται ελάχιστη γνωστική έκπτωση σε ελάχιστες από τις γνωστικές λειτουργίες [14],
3. Ηλικιωμένοι οι οποίοι εμφανίζουν ήπια γνωστική διαταραχή (*Mild Cognitive Impairment – MCI*), η οποία είναι νευροδιαγνωστική διαταραχή της οποίας τα διαγνωστικά κριτήρια είναι η απώλεια μνήμης που επιβεβαιώνεται από το ίδιο το άτομο, η φυσιολογική ή μικρή έκπτωση στην ικανότητα εκτέλεσης των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής, η φυσιολογική γενική γνωστική λειτουργία, ελλείμματα στη μνήμη ή και σε άλλους γνωστικούς τομείς και η απουσία της άνοιας σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια αυτής. Η MCI διακρίνεται σε δύο υποτύπους, την αμνησιακή (όπου τα ελλείμματα παρατηρούνται στη μνήμη) και τη μη αμνησιακή (όπου τα ελλείμματα παρατηρούνται σε άλλες γνωστικές λειτουργίες, όπως η εκτελεστική λειτουργία, η προσοχή, η οπτικο-χωρική και οπτικο-αντιληπτική ικανότητα) [15],
4. Ηλικιωμένοι οι οποίοι διαγιγνώσκονται με άνοια και οι οποίοι με το χρόνο παρουσιάζουν μεγάλη έκπτωση στις νοητικές λειτουργίες και δυσκολία στην εκτέλεση βασικών καθημερινών δραστηριοτήτων [16].

Οι γνωστικές λειτουργίες που συνήθως παρουσιάζουν έκπτωση με το γήρας είναι η μνήμη, κυρίως η βραχύχρονη και η δυνατότητα κωδικοποίησης και ανάκλησης πληροφοριών, η ικανότητα εστίασης ή εναλλαγής της προσοχής, η ταχύτητα επεξεργασίας των πληροφοριών, οι οπτικο-χωρικές λειτουργίες και ο προσανατολισμός, η εκτελεστική λειτουργία και σε κάποια νοσήματα, όπως στη Νόσο Alzheimer μπορεί να παρατηρηθεί και έκπτωση στη γλωσσική λειτουργία και στην ικανότητα επικοινωνίας [17].

Καθώς το προσδόκιμο ηλικίας στις περισσότερες χώρες είναι υψηλό και όλο και περισσότερα άτομα μεταβαίνουν στην τρίτη ηλικία, οι γνωστικές διαταραχές αναμένεται να αποτελέσουν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας και κοινοτικής υγείας στο μέλλον [18]. Μελέτες δείχνουν ότι το 5-10% των ηλικιωμένων 65 ετών και άνω και το 30% των ηλικιωμένων άνω των 80 ετών υποφέρει από άνοια με σοβαρές γνωστικές δυσλειτουργίες [19]. Αναμένεται μάλιστα ότι στα μέσα του εικοστού πρώτου αιώνα οι ηλικιωμένοι με άνοια θα τριπλασιαστούν [20].

Πολλοί ερευνητές έχουν επισημάνει ότι η ήπια γνωστική διαταραχή προ-υπάρχει αρκετά έτη πριν εμφανιστεί η άνοια και συνήθως δεν διαγιγνώσκεται [21]. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι ακόμα και σήμερα δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την άνοια, οι ερευνητές επισημαίνουν ότι έμφαση θα πρέπει να δοθεί στην έγκαιρη διάγνωση της ήπιας γνωστικής διαταραχής και στον προσδιορισμό και ταυτοποίηση των παραγόντων εκείνων που σχετίζονται με την παθογένεση και την ταχύτερη εξέλιξη των ήπιων γνωστικών αλλοιώσεων [22].

## Οξειδωτικό stress

Ως οξειδωτικό stress ορίζεται η διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στην παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου (*Reactive Oxygen Species - ROS*) και της ικανότητας ενός βιολογικού συστήματος να αδρανοποιεί τα τοξικά αυτά μόρια και να επισκευάζει τις βλάβες που προκαλούν [23]. Η ομοιοστασία ανάμεσα σε οξειδωτικούς και αντι-οξειδωτικούς μηχανισμούς αναφέρεται ως οξειδοαναγωγική ρύθμιση. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου βλάπτουν όλα τα συστατικά του κυττάρου, συμπεριλαμβανομένων των πρωτεϊνών, των λιπιδίων και του DNA [24]. Οι δραστικές μορφές οξυγόνου είναι ταξινομούνται σε τέσσερις κατηγορίες: (1) ελεύθερες ρίζες, όπως η ρίζα υδροξυλίου ( $\cdot\text{OH}$ ), οι οποίες φέρουν ένα μονήρες ηλεκτρόνιο, (2) ιόντα, όπως το υποχλωριώδες ανιόν ( $\text{ClO}^-$ ), (3) συνδυασμούς ελεύθερων ριζών και ιόντων, όπως το ανιόν σουπεροξειδίου ( $\cdot\text{O}_2^-$ ) και (4) μόρια, όπως το υπεροξειδίου του υδρογόνου ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) [25].

Προκειμένου να διατηρηθεί η κυτταρική ομοιοστασία πρέπει να υπάρχει μία ισορροπία ανάμεσα στη δημιουργία και αδρανοποίηση των δραστικών μορφών οξυγόνου (ROS). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω του αντιοξειδωτικού μηχανισμού, στον οποίο το βασικό ρόλο παίζουν τα αντιοξειδωτικά ένζυμα [26]. Οι κυριότεροι αντιοξειδωτικοί παράγοντες που διαθέτει το κύτταρο είναι τα ένζυμα δισμουτάση του σουπεροξειδίου (*Superoxide Dismutase - SOD*), η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (*Glutathione Peroxidase - GSH*) και η καταλάση. Άλλες ουσίες (μη ενζυμικές) με αντιοξειδωτική δράση είναι η γλουταθειόνη (GSH), οι βιταμίνες A, C και E, το σελήνιο (Se), το μαγγάνιο (Mn), ο χαλκός (Cu), ο ψευδάργυρος (Zn), το ουρικό οξύ [27].

Παράγοντες οι οποίοι έχουν βρεθεί ότι αυξάνουν τα επίπεδα των ελεύθερων ριζών οξυγόνου και προκαλούν οξειδωτικό stress είναι, η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε ζάχαρη και λίπος, το κάπνισμα, οι τοξικές ουσίες, τα φάρμακα, η υπερβολική άθληση, τα φάρμακα, η ρύπανση του περιβάλλοντος, η υπεριώδης ακτινοβολία, οι ορμονικές διαταραχές, το όζον και τέλος το άγχος [28]. Τα αποτελέσματα του οξειδωτικού stress είναι οξειδωτικές βλάβες στις πρωτεΐνες, τα λιπίδια και στο DNA με αποτέλεσμα το οξειδωτικό stress να εμπλέκεται στην εμφάνιση πολλών νοσημάτων με την πάροδο του χρόνου, όπως καρκίνος, καρδιαγγειακά νοσήματα, αθηροσκλήρωση, υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, φλεγμονώδεις καταστάσεις, σχιζοφρένεια, διπολική διαταραχή, επιτάχυνση της γήρανσης, νευροεκφυλιστικά νοσήματα και σύνδρομο χρόνιας κόπωσης [29].

Τα τελευταία χρόνια η οξείδωση θεωρείται ως ένας σημαντικός παράγοντας που επιδρά στο σωματικό υπόστρωμα προκαλώντας γνωστική έκπτωση [30]. Για το λόγο αυτό έχουν διεξαχθεί πρόσφατες μελέτες που βασικό στόχο είχαν να διερευνήσουν την οξείδωση και τη σχετιζόμενη με την ηλικία γνωστική διαταραχή και άνοια, ώστε να προσδιοριστούν οι παράγοντες πρόληψης της γνωστικής έκπτωσης [31]. Έμφαση δόθηκε επίσης και στην έρευνα της επίδρασης των αντιοξειδωτικών συστατικών στις γνωστικές λειτουργίες [32,33].

## Σκοπός της μελέτης

Η παρούσα εργασία έχει σκοπό να διερευνήσει την επίδραση του οξειδωτικού stress, όπως αυτό μετρήθηκε από οξειδωτικούς δείκτες ή αντι-οξειδωτικούς παράγοντες, στη γνωστική έκπτωση, μέσα από τη συστηματική ανασκόπηση των ευρημάτων μελετών παρατήρησης, λαμβάνοντας υπόψη την ποιότητα μεθοδολογίας κάθε συγκεκριμένης μελέτης.

## ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Για τη διερεύνηση της επίδρασης του οξειδωτικού stress στη γνωστική έκπτωση πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση δημοσιευμένων μελετών παρατήρησης στις βάσεις δεδομένων PubMed και Scopus. Κατά τη διενέργεια της ανασκόπησης οι λέξεις-κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν ως εξής: (“oxidative stress”) AND (“cognitive decline” OR “cognitive dysfunction” OR “cognitive impairment” OR “cognitive deficiency”) AND (“observational study” OR “cross sectional study” OR “prospective study” OR “retrospective study” OR “cohort study”). Οι λέξεις κλειδιά θα έπρεπε να περιλαμβάνονται στον τίτλο ή στην περίληψη ή στις λέξεις κλειδιά της μελέτης. Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε για τα έτη από 2016 έως 2020.

Τα κριτήρια εισόδου των μελετών στη συστηματική ανασκόπηση ήταν τα εξής:

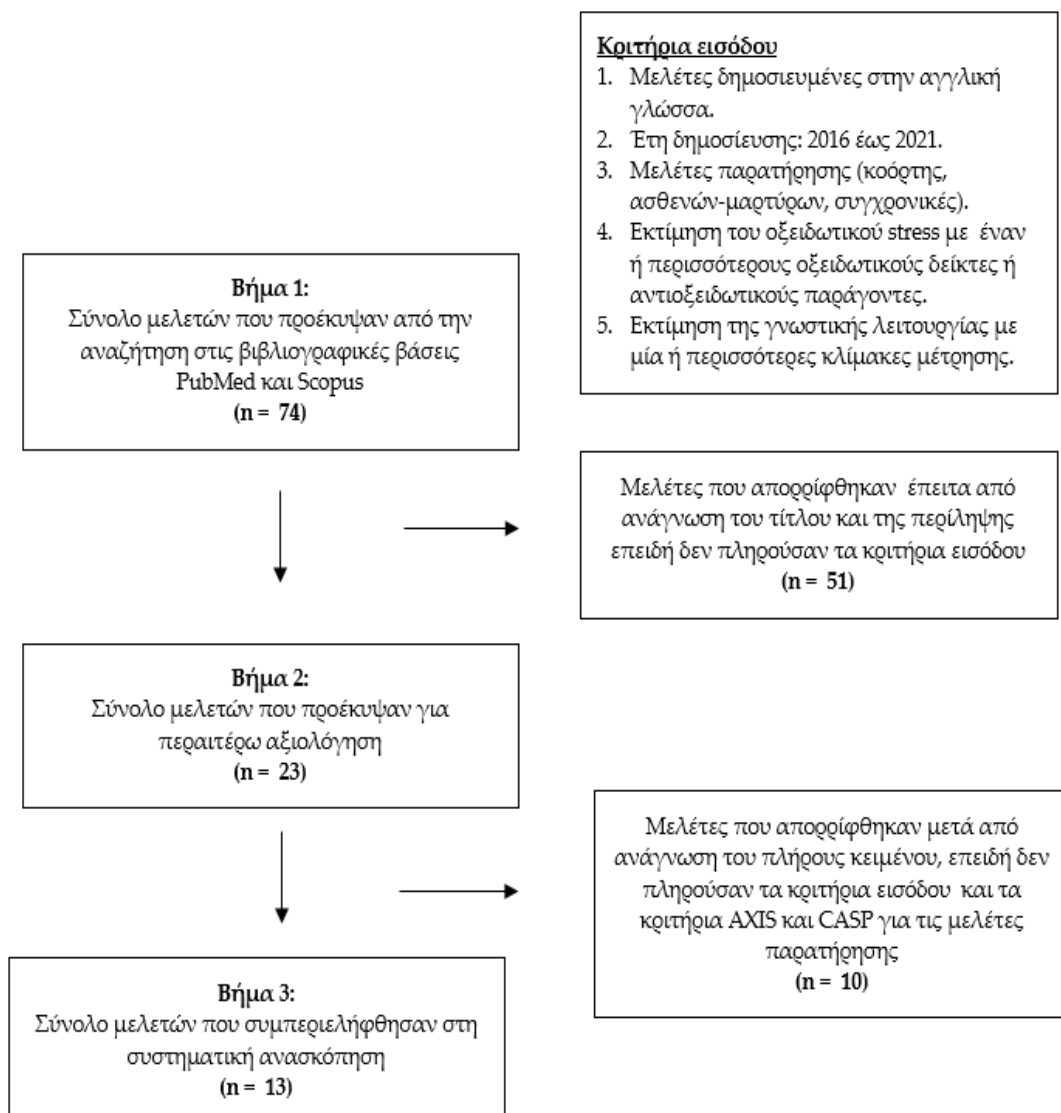
1. Μελέτες δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα.
2. Έτη δημοσίευσης από 2016 έως 2020.
3. Μελέτες παρατήρησης (κοόρτης, ασθενών-μαρτύρων, συγχρονικές).
4. Εκτίμηση του οξειδωτικού stress με έναν ή περισσότερους οξειδωτικούς δείκτες ή αντιοξειδωτικούς παράγοντες.
5. Εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας με μία ή περισσότερες κλίμακες μέτρησης.
6. Μελέτες σε ανθρώπους.

Χρησιμοποιήθηκε το AXIS για την διερεύνηση της ποιότητας των συγχρονικών μελετών (20 ερωτήσεις αξιολόγησης) [34] και το CASP Checklist για τις μελέτες κοόρτης και ασθενών μαρτύρων (12 ερωτήσεις για την αξιολόγηση των μελετών κοόρτης και 11 ερωτήσεις για την αξιολόγηση των μελετών ασθενών - μαρτύρων) [35].

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η αναζήτηση αρχικά έδειξε 23 μελέτες στο PubMed και 70 στη Scopus, σύνολο 93 μελέτες. Σε μία πρώτη ανάγνωση διαπιστώθηκε ότι από τις 93 μελέτες οι 19 αποδελτιώνονταν και στις δύο βάσεις δεδομένων. Επομένως από την αρχική αναζήτηση συνολικά προέκυψαν 74 μελέτες. Όπως φαίνεται και από το διάγραμμα ροής που παρατίθεται στη συνέχεια (Εικόνα 1) από τις 74 μελέτες, οι οποίες αρχικά προέκυψαν από τη βιβλιογραφική αναζήτηση, 13 πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου και τα κριτήρια ποιότητας και τελικά συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση.

**Εικόνα 1.**  
**Διάγραμμα ροής της διαδικασίας επιλογής των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση**



Τα χαρακτηριστικά των μελετών αυτών παρατίθενται στον Πίνακα 1. Οι μελέτες προέρχονται από δέκα διαφορετικές χώρες, τρεις μελέτες διεξήχθησαν στη Μαλαισία, δύο στην Ιταλία, δύο στην Κίνα, μία στην Ελλάδα, μία στην Ταϊβάν, μία στην Αυστραλία, μία στις Ηνωμένες Πολιτείες, μία στην Ιαπωνία και σε μία μελέτη το δείγμα προήλθε από δύο χώρες, τη Βολιβία και το Ηνωμένο Βασίλειο.





Πίνακας 1: Χαρακτηριστικά των μελετών που συμπεριελήφθησαν στη συστηματική ανασκόπηση

No	Συγγραφείς, Έτος	Τίτλος	Χώρα	Είδος μελέτης	Μελετώμενος πληθυσμός / Δείγμα (n)	Ηλικία	Μέτρηση οξειδωτικού stress	Εκτίμηση γνωστικής λειτουργίας	Αποτελέσματα της μελέτης
1	Abdul Sani et al, 2018 [36]	DNA damage and protein oxidation associated with ageing correlate with cognitive dysfunction in a Malaysian population	Μαλαισία	Συγχρονική μελέτη	n=160 Οι συμμετέχοντες ήταν 30 ετών και άνω κατανεμήθηκαν σε 4 ομάδες βάσει της ηλικίας	Group 30 31.44±2.09 Group 40 40.1±2.60 Group 50 49.00±6.95 Group 60 62.48±5.11	MDA (μυλονική διαλδεΐδη, βιοδείκτης οξειδωτικού stress) PC (πρωτεϊνικά καρβονύλια) DNA damage	MoCA RAVLT FDS-BDS Digit Symbol Test VR	Η τιμή της MDA δεν εμφάνισε στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ όλων των ομάδων. Η καταστροφή του DNA (OR:1.07) και τα πρωτεϊνικά καρβονύλια (OR: 1.08) είναι προσδιοριστές της γνωστικής έκπτωσης.
2	Bailey et al, 2019 [37]	Exaggerated systemic oxidative-inflammatory-nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression	Βολιβία & Ηνωμένο Βασίλειο	Συγχρονική μελέτη	n=54 Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες βάσει του υψόμετρου του τόπου διαμονής και της ύπαρξης νόσου των υψομέτρων	Lowlanders 56.00±18.00 Highlanders CMS- 52.00±12.00 Highlanders CMS+ 56.00±11.00	GHS (αναχθείσα γλουταθειόνη) GSSG (οξειδωμένη γλουταθειόνη) GHS/GSSG A- (ελεύθερη ρίζα του ασκορβικού οξέος)	RAVL RDB RDF TMT-A DSST GPDT MoCA	Τα άτομα που διαμένουν σε μεγάλο υψόμετρο και έχουν και νόσο των βουνών εμφανίζουν σημαντικά υψηλότερο οξειδωτικό στρες και μειωμένη γνωστική λειτουργία. Η τιμή της A- ήταν σημαντικά υψηλότερη στους highlanders CMS+ (p=0.042)
3	Boccardi et al, 2020 [38]	Uric acid and late-onset Alzheimer's disease: results from the ReGAl 2.0 project	Ιταλία	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	n=232 Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες, ασθενείς με Νόσο Alzheimer (n=72), ασθενείς με MCI (n=95) και υγιή άτομα (n=65)	HC: 77.80±6.09 MCI: 78.51±5.66 AD: 81.26±4.58	UA (ουρικό οξύ του πλάσματος ως αντιοξειδωτικός παράγοντας)	MMSE CDR	Οι τιμές του UA ήταν στατιστικά πιο χαμηλές στην ομάδα των ασθενών με MCI και ακόμη πιο χαμηλές στους ασθενείς με AD σε σχέση με τους υγιείς (p=0.001). Οι μεταβολές στα επίπεδα του UA μπορούν να συμβάλουν στην έγκαιρη διάγνωση της γνωστικής έκπτωσης και της άνοιας.

## Η επίδραση του οξειδωτικού stress στη γνωστική έκπτωση

4	Charisis et al, 2020 [39]	Plasma GSH levels and Alzheimer's disease. A prospective approach: Results from the HELIAD study	Ελλάδα	Προοπτική μελέτη κοόρτης	n=391	73.85±5.06	Plasma GSH (γλουταθειόνη του πλάσματος ως αντιοξειδωτικός παράγοντας)	MMSE MCG GVLT BDAE Global Cognitive Score	Υψηλότερες τιμές γλουταθειόνης στην αρχή της μελέτης συσχετίστηκαν με στατιστικά μειωμένο κίνδυνο για εμφάνιση AD [HR=0.299, (0.093-0.9590), p=0.042].  Τα άτομα που στην αρχή της μελέτης είχαν υψηλότερες τιμές GSH παρουσίασαν μικρότερο ρυθμό έκπτωσης της εκτελεστικής τους λειτουργίας μέσα στο χρόνο.
5	Chiang et al, 2018 [40]	Interaction of systemic oxidative stress and mesial temporal network degeneration in Parkinson's disease with and without cognitive impairment	Ταϊβάν	Προοπτική μελέτη ασθενών - μαρτύρων	n=70  Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε 4 ομάδες, υγιή άτομα (NC, n=29), ασθενείς με Νόσο Parkinson και φυσιολογική γνωστική λειτουργία (PDN, n=16), ασθενείς με Νόσο Parkinson και MCI (PDMCI, n=13) και ασθενείς με Νόσο Parkinson και άνοια (PDD, n=12)	NC: 62.17±4.82  PDN: 61.44±7.33  PDMCI: 61.54±7.52  PDD: 64.50±5.65	Παράγοντες οξειδωσης  Monocyte LFA-1, Mac-1, APO2.7(%)  Lymphocyte LFA-1, Mac-1, APO2.7(%)  Granulocyte LFA-1, Mac-1, APO2.7(%)	UPDRS MHYSS SEADLS MMSE CASI WAIS-III	Τα επίπεδα των βιοδεικτών οξειδωτικού stress ήταν στατιστικά υψηλότερα στους ασθενείς με Πάρκινσον.  Σε σύγκριση με την ομάδα των υγιών ατόμων, τα επίπεδα των μονοκυττάρων LFA-1 ήταν σημαντικά υψηλότερα στην ομάδα των ασθενών που είχαν Πάρκινσον και άνοια (p=0.006).
6	Diouf et al, 2020 [41]	Cerebrospinal fluid ceruloplasmin levels predict cognitive decline and brain atrophy in people with underlying β-amyloid pathology	Αυστραλία	Προοπτική μελέτη κοόρτης	n=268  Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες, βάσει της τιμής του λόγου CSF t-tau/Aβ42 (cut of 0.27)	Low t-tau/Aβ42: 75.40±6.69  High t-tau/Aβ42: 75.00±7.10	CFS-Cp (σερουπλασμίνη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού, ως αντιοξειδωτικός παράγοντας)	ADAS-Cog CDR-SB MMSE	Η διερεύνηση των τιμών της Cp κατά τη διάρκεια των έξι ετών παρακολούθησης έδειξε ότι στην ομάδα των συμμετεχόντων που είχαν ήπια γνωστική έκπτωση και υποκείμενη παθολογία Αβ (υψηλή τιμή του δείκτη CSF t-tau/Aβ42), η υψηλή τιμή της Cp συσχετίστηκε με επιταχυνόμενη εξέλιξη της γνωστικής έκπτωσης.
7	Hajjar et al, 2018 [42]	Oxidative stress predicts cognitive decline with aging in healthy adults: an observational study	Αμερική	Προοπτική μελέτη κοόρτης	n=511	49.10±0.50	Cystine (κυστεΐνη)  CySS (οξειδωμένη κυστεΐνη)  GSH (αναχθείσα γλουταθειόνη)	Memory Domain  Executive Domain  Working Memory Domain	Χαμηλότερες τιμές της γλουταθειόνης (GSH) κατά την έναρξη της μελέτης, σχετίζονται με έκπτωσης της εκτελεστικής λειτουργίας [RR=1.70, (95%CI=1.02-2.85), p=0.04].

## Η επίδραση του οξειδωτικού stress στη γνωστική έκπτωση

										GSSG (οξειδωμένη γλουταθειόνη)
8	He et al, 2016 [43]	Neurocognitive impairment is correlated with oxidative stress in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome	Κίνα	Συγχρονική μελέτη	n=119  Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες, βάσει της τιμής της τιμής του MoCA (MCI: MoCA score < 26)	NC 46.37±10.96  MCI 50.30±0.81	IMA (ischemia-modified albumin, βιοδείκτης οξειδωτικού stress)  MDA (μηλονική διαλδεΐδη, βιοδείκτης οξειδωτικού stress)  AOPP (advanced oxidation protein products)	MoCA  MMSE	Οι τιμές του MoCA παρουσιάζουν στατιστική αρνητική συσχέτιση με τις τιμές των βιοδεικτών IMA, MDA και AOPP (p<0.001). Η πολλαπλή λογιστική παλινδρόμησης έδειξε ότι η ήπια γνωστική διαταραχή (MCI<26) συσχετίζεται σημαντικά μόνο με τις τιμές της IMA [OR:1.046, (95% CI:1.025-1.066)]	
9	Meramat et al, 2017 [44]	DNA damage, copper and lead associates with cognitive function among older adults	Μαλαισία	Συγχρονική μελέτη	n=317  Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες, βάσει της τιμής της τιμής του MoCA (Cognitive Impaired: MoCA score < 23)	NC 66.50±5.20  CI 66.90±5.30	SOD (υπεροξειδική δισμουτάση, δείκτης αντιοξειδωτικής ικανότητας)  MDA (μηλονική διαλδεΐδη, βιοδείκτης οξειδωτικού stress)  DNA damage	MoCA	Τα άτομα με γνωστική έκπτωση είχαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερες τιμές της MDA (2.07±0.05) και χαμηλές τιμές της SOD (6.67±0.33).  Η πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι σημαντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την γνωστική έκπτωση είναι τα λίγα χρόνια εκπαίδευσης, η καταστροφή του DNA [OR:1.37, (95% CI: 1.047-1.552), p<0.05] και τα ιχνοστοιχεία μόλυβδος και χαλκός.	
10	Obayashi et al, 2016 [45]	Melatonin Secretion and Muscle Strength in Elderly Individuals: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort	Ιαπωνία	Συγχρονική μελέτη	n=760	71.00±6.70	UMA (urinary 6-sulfatoxymelatonin, μεταβολίτης της μελατονίνης στα ούρα που αντικατοπτρίζει την τιμή της μελατονίνης στο αίμα, αντιοξειδωτικός δείκτης)	MMSE	Η στρωματοποιημένη βάσει της τιμής της UMA ανάλυση (190 άτομα σε κάθε ομάδα) των δεδομένων έδειξε ότι γνωστική έκπτωση (MMSE≤26) παρουσίασε το 35.4% των συμμετεχόντων που είχαν μέση τιμή UME 2.9, το 30% των συμμετεχόντων που είχαν μέση τιμή UME 5.6, το 28.8% των συμμετεχόντων που είχαν μέση τιμή UME 8.8 και το 27.3% των συμμετεχόντων που είχαν μέση	

## Η επίδραση του οξειδωτικού stress στη γνωστική έκπτωση

									τιμή UME 14.5. Δηλαδή αύξηση της τιμής της UME συνοδεύεται από μικρότερα ποσοστά ατόμων με γνωστική έκπτωση ( $p=0.09$ ).
11	Malek Rivan et al, 2019 [46]	Cognitive frailty among Malaysian older adults: baseline findings from the LRGs TUA cohort study	Μαλαισία	Συγχρονική μελέτη	n=815	68.86±6.12	SOD (υπεροξειδική διμουτάδη, δείκτης αντιοξειδωτικής ικανότητας)  MDA (μηλονική διαλδεΐδη, βιοδείκτης οξειδωτικού stress)  DNA damage	Criteria of Cognitive Frailty  Digit Span Forward and Backward Test  RAVLT  Digit Symbol  VR I & VR II  MMSE  MoCA	Η ανάλυση δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στις τιμές της SOD και της καταστροφής του DNA μεταξύ των ομάδων των ηλικιωμένων.  Στους συμμετέχοντες με γνωστική ευπάθεια ή προ-ευπάθεια η τιμή της MDA ήταν σημαντικά υψηλότερη ( $p=0.020$ ).  Η τιμή της MDA μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης για την εκτίμηση της γνωστικής ευπάθειας.
12	Vergallo et al, 2018 [47]	Oxidative Stress Assessment in Alzheimer's Disease: A Clinic Setting Study	Ιταλία	Αναδρομική μελέτης ασθενών - μαρτύρων	n=89  Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε 3 ομάδες, ασθενείς με Νόσο Alzheimer και άνοια (AD, n=30), ασθενείς με Νόσο Alzheimer και MCI (MCI-AD, n=29) και υγιή άτομα (HC, n=30)	HC: 72.30±3.50  MCI-AD: 73.90±3.90  AD: 71.70±7.50	AOPP (advanced oxidation protein products, δείκτης εκτίμησης της οξειδωτικής βλάβης στις πρωτεΐνες)  FRAP (ferric reducing antioxidant power, δείκτης συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας)  -SH (plasmatic total thiol groups)	MMSE  Diagnosis of either AD or MCI-AD according to the National Institute on Aging-Alzheimer's Association Diagnostic Criteria	Υψηλότερες τιμές της AOPP βρέθηκαν στους υγιείς σε σχέση με τους ασθενείς με MCI-AD ( $p=0.022$ ) και AD ( $p < 0.001$ ), ενώ οι ασθενείς με MCI-AD είχαν υψηλότερες τιμές AOPP σε σχέση με τους ασθενείς με AD ( $p=0.009$ ).  Η τιμή της FRAP ήταν υψηλότερη στους υγιείς σε σχέση με τους ασθενείς με AD ( $p < 0.001$ ) και τους ασθενείς MCI-AD ( $p=0.001$ ), χωρίς όμως να εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της μεταξύ των AD και MCI-AD.  Σε ότι αφορά την -SH, οι μάρτυρες εμφάνισαν υψηλότερες τιμές σε σχέση με AD ( $P < .001$ ) και MCI-AD ( $P < .001$ ), χωρίς όμως να εμφανίζονται στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της μεταξύ των AD και MCI-AD ( $p=0.057$ ).

									Η συνολική αντιοξειδωτική ικανότητα ήταν υψηλότερη στους υγιείς.
13	Wang et al, 2018 [48]	Inverse Relationship between Baseline Serum Albumin Levels and Risk of Mild Cognitive Impairment in Elderly: A Seven-Year Retrospective Cohort Study	Κίνα	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	n=1800 Οι συμμετέχοντες κατανεμήθηκαν σε 2 ομάδες, άτομα με ήπια γνωστική διαταραχή (MCI, n=196) και άτομα με φυσιολογική λειτουργία (Normal, n=1.604)	MCI: 71.50±8.90  Normal: 72.20±7.60	SA (serum albumin ως αντιοξειδωτικός παράγοντας)  UA (ουρικό οξύ του πλάσματος ως αντιοξειδωτικός παράγοντας)	MMSE  Neuropsychological Assessment  Diagnosis of MCI according to recognized diagnostic criteria	Χαμηλές τιμές της αλβουμίνης του πλάσματος στην έναρξη της μελέτης (SA <40.5g/L) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ήπιας γνωστικής διαταραχής [HR:2.18, (95% CI: 1.67-2.82)]



Σε ότι αφορά το σχεδιασμό, έξι μελέτες είναι συγχρονικές, τρεις είναι προοπτικές μελέτες κοόρτης, δύο είναι αναδρομικές μελέτες κοόρτης, μία αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων και μία προοπτική μελέτη ασθενών –μαρτύρων. Ο αριθμός των δεικτών οξειδωτικού stress και αντιοξειδωτικών παραγόντων που μετρήθηκαν στις μελέτες κυμάνθηκε από ένα έως εννέα.

Πληροφορίες για βιοδείκτες οξειδωτικού stress υπάρχουν σε οκτώ μελέτες, ενώ πληροφορίες για αντιοξειδωτικούς παράγοντες υπάρχουν σε δέκα μελέτες. Σχετικά με τους οξειδωτικούς παράγοντες περισσότερο μελετήθηκαν κατά σειρά η μηλονική διαλδεύδη (MDA: 4 μελέτες), η καταστροφή του DNA (DNA damage: 3 μελέτες), η οξειδωμένη γλουταθειόνη (GSSG: 2 μελέτες), ο δείκτης εκτίμησης οξειδωτικής βλάβης της πρωτεΐνης (AOPP: 2 μελέτες), ενώ οι υπόλοιποι δείκτες οξειδωτικού stress πρωτεϊνικά καρβονύλια (PC), ελεύθερη ρίζα του ασκορβικού οξέος ( $A^{\cdot-}$ ), τα μονοκύτταρα LFA-1, Mac-1, APO2.7 (%), τα λεμφοκύτταρα LFA-1, Mac-1, APO2.7 (%), τα κοκκιοκύτταρα LFA-1, Mac-1, APO2.7 (%), η οξειδωμένη κυστεΐνη (CySS), η τροποποιημένη αλβουμίνη λόγω ισχαιμίας (IMA) και η -SH, μετρήθηκαν ο καθένας σε μία μελέτη.

Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες που μετρήθηκαν στις μελέτες που τελικά συμπεριλήφθηκαν στη συστηματική ανασκόπηση ήταν η αναχθείσα γλουταθειόνη (GSH: 3 μελέτες), το ουρικό οξύ του πλάσματος (UA: 2 μελέτες), η σερουπλασμίνη του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (CFS-Cp: 1 μελέτη), η κυστεΐνη (Cys: 1 μελέτη), η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD: 2 μελέτες), ο μεταβολίτης της μελανίνης στα ούρα (UMA: 1 μελέτη), ο δείκτης συνολικής αντιοξειδωτικής ικανότητας (FRAP: 1 μελέτη), η αλβουμίνη του ορού (SA: 1 μελέτη).

Και στις 13 μελέτες η γνωστική λειτουργία εκτιμήθηκε με συγκεκριμένα εργαλεία-κλίμακες, ενώ σε κάποιες από τις μελέτες εφαρμόστηκαν και συγκεκριμένα διαγνωστικά κριτήρια γνωστικής ευπάθειας ή άνοιας. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενες κλίμακες ήταν η Κλίμακα Γνωστικής Αξιολόγησης Μόντρεαλ - MoCA (Montreal Cognitive Assessment), ένα ψυχομετρικό εργαλείο που ανιχνεύει την ήπια γνωστική διαταραχή (MCI-Mild Cognitive Decline) και η δοκιμασία Mini-Mental State Examination – MMSE, η οποία είναι μία δοκιμασία σύντομης γνωστικής εκτίμησης. Στο σύνολό τους εκτιμήθηκαν τομείς συγκεκριμένης γνωστικής λειτουργίας, όπως η μνήμη, η εκτελεστική λειτουργία, η προσοχή, η ικανότητα λεκτικής μάθησης, η ταχύτητα και η ικανότητα γνωσιακής αντίληψης.

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα που παρατίθενται στην τελευταία στήλη του Πίνακα 1 στην πλειοψηφία των μελετών οι οξειδωτικοί δείκτες σχετίστηκαν θετικά με τη γνωστική έκπτωση, ενώ οι αντιοξειδωτικοί δείκτες εμφάνισαν κυρίως αρνητική συσχέτιση με τη γνωστική έκπτωση.

### **Μηλονική διαλδεΰδη (MDA) και γνωστική έκπτωση**

Στον πίνακα 1 φαίνεται ότι ο ρόλος της μηλονικής διαλδεΰδης στη γνωστική έκπτωση εξετάστηκε σε τέσσερις μελέτες. Η μηλονική διαλδεΰδη (μαλονδιαλδεΰδη) είναι η οργανική ουσία που προκύπτει από την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Αποτελεί βιοδείκτη οξειδωτικού stress, καθώς αποτελεί μέτρο της επίδρασης των ελεύθερων ριζών οξυγόνου πάνω στα λιπίδια. Η υπεροξείδωση των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης οδηγεί σε απώλεια της ρευστότητας και της ελαστικότητας της, σε μειωμένη κυτταρική λειτουργία και μπορεί να φτάσει ακόμη και στην κυτταρική ρήξη και το θάνατο του κυττάρου. Η υπεροξείδωση των λιπιδίων μπορεί να συμβάλλει στην παθολογία πολλών ασθενειών συμπεριλαμβανομένης της αθηροσκλήρωσης, του διαβήτη και της νόσου Alzheimer.

Σε μία μόνο από τις τέσσερις μελέτες που περιλαμβάνονται στη συστηματική ανασκόπηση η τιμή της MDA δεν συσχετίστηκε με τη γνωστική έκπτωση. Πρόκειται για μία συγχρονική μελέτη στην οποία οι 160 συμμετέχοντες ήταν από είκοσι πέντε διαφορετικές περιοχές της Μαλαισίας και κατανεμήθηκαν σε τέσσερις ηλικιακές ομάδες. Παρά το γεγονός ότι η τιμή της διέφερε στατιστικά μεταξύ των ομάδων, η πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση έδειξε ότι δεν αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της γνωστικής λειτουργίας [36]. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα αυτά, σε άλλες δύο μελέτες που διενεργήθηκαν στη Μαλαισία και σε μία ακόμη που πραγματοποιήθηκε στην Κίνα, βρέθηκε ότι η τιμή της MDA ήταν στατιστικά υψηλότερη στις ομάδες με μεγαλύτερη γνωστική έκπτωση [43, 44, 46]. Και οι τρεις αυτές μελέτες ήταν συγχρονικού τύπου, όπου ένα από τα εργαλεία που χρησιμοποιήθηκαν για την εκτίμηση της γνωστικής λειτουργίας ήταν το MoCA [43, 44, 46].

### **Γλουταθειόνη και γνωστική έκπτωση**

Ο ρόλος της γλουταθειόνης στη γνωστική λειτουργία, είτε σε αναχθείσα μορφή (GSH), είτε στην οξειδωμένη της μορφή (GSSG), διερευνήθηκε σε τρεις μελέτες [37, 39, 42]. Η γλουταθειόνη (GSH) είναι ένα τριπεπτιδίο που συντίθεται στα κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού και συμμετέχει σε πολλές βιολογικές διεργασίες όπως για παράδειγμα στην απομάκρυνση των δραστικών ριζών οξυγόνου (αντιοξειδωτικό), στη ρύθμιση της οξειδοαναγωγικής κατάστασης των κυττάρων, στη ρύθμιση της οξειδωτικής κατάστασης των σουλφυδρυλικών ομάδων των πρωτεϊνών και στη ρύθμιση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος. Η αναχθείσα GSH είναι η ενεργός μορφή του τριπεπτιδίου ενώ η οξειδωμένη μορφή της (GSSG) δημιουργείται μετά την δράση της. Τα επίπεδα της γλουταθειόνης μειώνονται με την ηλικία και η έλλειψη της έχει αποδειχθεί ότι κάνει το σώμα πιο ευάλωτο στις βλάβες από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, επιταχύνοντας έτσι την οξείδωση και τη γήρανση του σώματος. Τα χαμηλά επίπεδα της γλουταθειόνης έχουν σχετισθεί με πολλά νοσήματα, όπως καρδιαγγειακά, καρκίνος και νευροεκφυλιστικά, κυρίως Νόσος Alzheimer και Parkinson. Η ενδοκυτταρική βιοσύνθεση της γλουταθειόνης μπορεί να ρυθμιστεί σε υψηλότερα επίπεδα ως ένας αντιοξειδωτικός προστατευτικός μηχανισμός.

Στις δύο προοπτικές μελέτες κοόρτης [39,42], εκ των οποίων μάλιστα η μία αφορά μέλη του Ελληνικού πληθυσμού και μεταξύ αυτών και κατοίκους της Θεσσαλίας, φάνηκε ότι οι υψηλότερες τιμές της γλουταθειόνης στην έναρξη της μελέτης σχετίζεται στατιστικά με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης Νόσου Alzheimer και έκπτωσης της εκτελεστικής λειτουργίας.

### **Ουρικό οξύ του πλάσματος και γνωστική έκπτωσηση**

Πληροφορίες για τη σχέση του ουρικού οξέος του πλάσματος στην γνωστική έκπτωσηση μπορούν να αντληθούν από δύο μελέτες (Πίνακας 1). Το ουρικό οξύ (UA) είναι ένα σημαντικό ενδογενές αντιοξειδωτικό και μπορεί να αποτρέψει το οξειδωτικό στρες χάρη στην ικανότητά του να εξαλείφει αντιδραστικά είδη οξυγόνου και να ενεργεί ως προ-οξειδωτικό ανάλογα με το χημικό του μικροπεριβάλλον [49, 50]. Στο ανθρώπινο πλάσμα το κυκλοφορούν UA δρα ως αντιοξειδωτικό με διάφορους μηχανισμούς [51].

Σε αναδρομική μελέτη η οποία πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία και στην οποία συμμετείχαν 232 ηλικιωμένα άτομα τα οποία χωρίστηκαν σε ηλικιωμένους με Νόσο Alzheimer (AD), σε ηλικιωμένους με ήπια γνωστική διαταραχή (MCI) και σε υγιείς ηλικιωμένους, η ανάλυση έδειξε ότι οι ηλικιωμένοι με AD είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο UA σε σχέση με τους υγιείς ηλικιωμένους. Στο σύνολο του δείγματος ένα ποσοστό 21.12% είχε τιμές μεγαλύτερες ή ίσες με 6mg/dL. Μετά προσαρμογή για συγχυτικούς παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το BMI και τα επίπεδα κρεατινίνης, φάνηκε ότι τα επίπεδα του ουρικού οξέος σχετίζονται με τη διάγνωση AD. Η μελέτη των ατόμων με ήπια γνωστική έκπτωσηση έδειξε ότι αλλαγές στα επίπεδα UA είναι αποδείξεις μίας αρχόμενης γνωστικής έκπτωσης στην οποία παρατηρούνται χαμηλές τιμές UA σε σχέση με τους υγιείς ηλικιωμένους [38].

### **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Στόχος της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να αναζητηθούν οι διαθέσιμες ενδείξεις για το ρόλο του οξειδωτικού στρες στη γνωστική έκπτωσηση, όπως αυτές παρατίθενται στα αποτελέσματα μελετών παρατήρησης που διενεργήθηκαν κατά τα έτη 2016-2020. Παρά το γεγονός ότι παρατηρεί κανείς μεγάλη ανομοιογένεια μεταξύ των μελετών που τελικά συμπεριελήφθησαν στην ανασκόπηση, τόσο στους δείκτες μέτρησης του οξειδωτικού stress και της γνωστικής έκπτωσης, όσο και στη μεθοδολογία υλοποίησής των μελετών, γεγονός που δεν επέτρεψε πολλαπλές ομαδοποιήσεις αποτελεσμάτων, αυτό που διαπιστώνεται είναι ότι το οξειδωτικό stress παρουσιάζει μεγάλη συσχέτιση με τη γνωστική έκπτωσηση.

Ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στην οξειδωτική βλάβη, επειδή χρησιμοποιεί υψηλά επίπεδα οξυγόνου και χαρακτηρίζεται από μεγάλη περιεκτικότητα πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία μπορούν να οξυγονωθούν, καθώς και οξειδοαναγωγικών ενεργών μετάλλων. Το οξειδωτικό stress αυξάνεται με την ηλικία και έτσι μπορεί να θεωρηθεί σημαντικός αιτιολογικός παράγοντας νευροεκφυλιστικών



παθήσεων, ιδιαίτερα για τα ηλικιωμένα άτομα. Δεν είναι βέβαιο εάν το οξειδωτικό stress αποτελεί το αρχικό γεγονός που οδηγεί στις νευροεκφυλιστικές διεργασίες, είναι βέβαιο όμως ότι συμμετέχει στην εξέλιξη της κυτταρικής βλάβης [52,53].

Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης, παρατηρεί κανείς ότι η πλειοψηφία των δεικτών οξειδωτικού stress, αλλά και των αντιοξειδωτικών παραγόντων επηρεάζει το επίπεδο της γνωστικής λειτουργίας. Στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρατηρήθηκαν σε πολλές μελέτες μεταξύ υψηλών τιμών οξειδωτικών παραγόντων και χαμηλής γνωστικής ικανότητας και λειτουργίας. Οι αντιοξειδωτικοί παράγοντες όπως η γλουταθειόνη, το ουρικό οξύ, η μελατονίνη, η κυστεΐνη η υπεροξειδική δισμουτάση, ήταν αντικείμενο μελέτης πρόσφατων συγχρονικών, αναδρομικών και προοπτικών μελετών παρατήρησης. Η σχέση της παρουσίας των αντιοξειδωτικών παραγόντων με καλύτερη γνωστική λειτουργία φάνηκε σε πολλές από αυτές.

Η χρήση συγκεκριμένων και εγκεκριμένων μεθόδων μέτρησης των δεικτών οξειδωτικού stress, αλλά και ψυχομετρικών και νευροδιαγνωστικών μεθόδων εκτίμησης της γνωστικής λειτουργίας καθιστά έγκυρα και αξιόπιστα τα μετρήσιμα αποτελέσματα των μελετών. Όμως κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή επιπλέον μελετών είτε παρατήρησης, είτε παρέμβασης, ώστε να διερευνηθούν σε βάθος οι μηχανισμοί δράσης της πληθώρας των βιοδεικτών οξειδωτικού stress στην εγκεφαλική λειτουργία, στις οποίες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη και επιπλέον παράγοντες, όπως για παράδειγμα η χρονιότητα της οξείδωσης.



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Wood RH, Reyes-Alvarez R, Maraj B, Metoyer KL, Welsch MA. Physical fitness, cognitive function and health-related quality of life in older adults. *Journal of aging and physical activity* 2021; 7(3):217-230. Available at: <https://doi.org/10.1123/japa.7.3.217>
2. Biswal BB, Mennes M, Zuo XN, Gohel S, Kelly C, Smith SM, et al. Toward discovery science of human brain function. *PNAS* 2010; 107(10):4734-4739. Available at: <https://doi.org/10.1073/pnas.0911855107>
3. Gray JA. Brain systems that mediate both emotion and cognition. *Cognition and emotion*. 1990; 4(3):269-288. Available at: <https://doi.org/10.1080/02699939008410799>
4. Squire LR, Zola-Morgan S. Memory: brain systems and behavior. *Trends in Neurosciences* 1988; 11(4):170-175. Available at: [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(88\)90144-0](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90144-0)
5. Lyon GR, Krasnegor NA, McMennamin SMA.. Attention, memory, and executive function. *Journal of developmental and behavioral pediatrics* 1996; 17(4):278. Available at: <https://doi.org/10.1097/00004703-199608000-00014>
6. Nilsson LG. Memory function in normal aging. *Acta Neurologica Scandinavica* 2003; 107(Suppl. 179):7-13. Available at: <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.107.s179.5.x>
7. Diamond A. Executive functions. *Annual review of psychology*. 2013; 64:135-168. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
8. Sakai KL. Language acquisition and brain development. *Science* 2005; 310:815-819. Available at: [10.1126/science.1113530](https://doi.org/10.1126/science.1113530)
9. Macknil SL, Martinez-Conde S. The role of feedback in visual masking and visual processing. *Advances in cognitive psychology* 2007; 3(1-2):125-152. Available at: [10.2478/v10053-008-0020-5](https://doi.org/10.2478/v10053-008-0020-5)
10. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neuroscience and biobehavioral reviews* 2017; 79(66-86). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.04.030>
11. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW, Evans DA. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63(7). Available at: <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000140488.65299.53>
12. Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: Factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Annals of internal medicine* 2010; 153(3):182-193. Available at: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00258>
13. Marquis S, Moore M, Howieson DB, et al. Independent predictors of cognitive decline in healthy elderly persons. *Arch Neurol* 2002; 59(4):601-606. Available at: [doi:10.1001/archneur.59.4.601](https://doi.org/10.1001/archneur.59.4.601)

14. Jager CD, Blackwell AD, Burge MM, Sahakian BJ. Predicting cognitive decline in healthy older adults. *The American journal of geriatric psychiatry* 2005; 13(8): 735-740. Available at: <https://doi.org/10.1097/00019442-200508000-00014>
15. Jongsiriyanyong S, Limpawattana P. Mild cognitive impairment in clinical practice: a review article. *American journal of Alzheimer's Disease and other dementias* 2018; 33(8):500-507. Available at: <https://doi.org/10.1177/1533317518791401>
16. Barnes DE, Covinsky KE, Whitmer RA, Kuller LH, Lopez OL, Yaffe K. Predicting risk of dementia in older adults: The late-life dementia risk index. *Neurology* 2009; 73(3):173-179. Available at: [10.1212/WNL.0b013e3181a81636](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181a81636)
17. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houlihan LM, Marioni RE, Penke L, Rafnsson SB, Starr JM. Age-associated cognitive decline. *British medical bulletin* 2009; 92(1):135-152. Available at: <https://doi.org/10.1093/bmb/ldp041>
18. Fisher ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto AA, Carlsson CM, Klein BE, Klein R, Tweed TS. Age-related sensory impairments and risk of cognitive impairment. *Journal of the American geriatric society* 2016; 64:1981-1987. Available at: <https://doi.org/10.1111/jgs.14308>
19. Celsis P. Age-related cognitive decline, mild cognitive impairment or preclinical Alzheimer's disease? *Annals of medicine* 2000; 32(1):6-14. Available at: <https://doi.org/10.3109/07853890008995904>
20. Roman GC. Stroke, cognitive decline and vascular dementia: The silent epidemic of the 21st century. *Neuroepidemiology* 2003; 22:161-164. Available at: <https://doi.org/10.1159/000069885>
21. Korten A, Henderson A, Christensen H, Jorm A, Rodgers B, Jacombs P, et al. A prospective study of cognitive function in the elderly. *Psychol Med* 1997; 27:919-930.
22. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – meta analysis of 41 robust inception cohort studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2009; 119(4):252-265. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2008.01326.x>
23. Sies H, Berndt C, Jones D. Oxidative stress. *Annual review of biochemistry* 2017; 86:715-748. Available at: <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-045037>
24. Peng J, Jones GL, Watson K. Stress proteins as biomarkers of oxidative stress effects of antioxidant supplements. *Free radical biology and medicine* 2000; 28(11): 1598-1606. Available at: [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(00\)00276-8](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(00)00276-8)
25. Mancuso M., Orsucci D, LoGerfo A, Rocchi A, et al. Oxidative stress biomarkers in mitochondrial myopathies basally and after cysteine donor supplementation. *Journal of Neurology* 2010; 257:774-781. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5409-7>
26. La Russa D, Pellegrino D, Montesanto A, Gigliotti P, Perri A, La Russa A, Bonofiglio R. Oxidative balance and inflammation in hemodialysis patients: Biomarkers of cardiovascular risk? *Oxidative medicine and cellular longevity* 2019. Available at: <https://doi.org/10.1155/2019/8567275>

27. Osama T, Kato Y. Protective role of antioxidative food factors in oxidative stress caused by hyperglycemia. *Annals of the New York academy of sciences* 2006; 1043(1): 440-451. Available at: <https://doi.org/10.1196/annals.1333.050>
28. Andersen HR, Nielsen JB, Nielsen F, Grandjean P. Antioxidative enzyme activities in human erythrocytes. *Clinical chemistry* 1997; 43(4):562-568. Available at: <https://doi.org/10.1093/clinchem/43.4.562>
29. Berlett B, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *The journal of biochemical chemistry* 1997; 272(33):20313-20316. Available at: <https://doi.org/10.1074/jbc.272.33.20313>
30. Berr C., Balansard B, Arnaud J, Roussel A, et al. Cognitive decline is associated with systematic oxidative stress: The EVA study. *Journal of the American geriatrics society* 2015; 48(10): 1285-1291. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2000.tb02603.x>
31. Mao P. Oxidative stress and its clinical application in dementia. *Journal of neurodegenerative diseases* 2013. Available at: <http://dx.doi.org/10.155/2013/319898>
32. Cervellati C, Romani A, Seripa D, Cremonini E, Bosi C et al. Oxidative balance, homocysteine, and uric acid levels in older patients with late onset Alzheimer's disease or vascular dementia. *Journal of the neurological sciences* 2014; 337(1-2):156-161. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.11.041>
33. Bergamm CM, Gambetti S, Dondi A, Cervellati. Oxygen, reactive oxygen species and tissue damage. *Current pharmaceutical design* 2004; 10(14):1611-1626. Available at: <https://doi.org/10.2174/1381612043384664>
34. Downess MJ, Brennan ML, Williams HC, Dean RS. Development of a critical appraisal tool to assess the quality of cross-sectional studies (AXIS). *BMJ Open* 2016; 6e011458. Available at: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011458>
35. CASP Critical Appraisal Skills Programme [Internet]. Oxford: CASP UK; [cited 2020 Jan 28]. Available at: <https://casp-uk.net/>
36. Abdul Sani NF, Damanhuri AHA, Hamzah AI, et al. DNA damage and protein oxidation associated with ageing correlate with cognitive dysfunction in a Malaysian population. *Free radical research* 2018; 52(9):1000-1009. Available at: <https://doi.org/10.1080/10715762.2018.1506877>
37. Bailey DM, Brugniaaux JV, Filippini T, et al. Exaggerated systemic oxidative-inflammatory-nitrosative stress in chronic mountain sickness is associated with cognitive decline and depression. *Journal of physiology* 2019; 592(2):611-629. Available at: DOI: 10.1113/JP276898
38. Boccardi V, Carlino S, Marinelli E, Lapenna M, et al. Uric acid and late-onset Alzheimer's disease: results from the ReGAl 2.0 project. *Aging Clinical and Experimental Research* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1007/s40520-020-01541-z>
39. Charisis S, Ntanasi E, Yannakoulia M, Anastasiou CA, Kosmidis MH, et al. Plasma GSH levels and Alzheimer's disease. A prospective approach: Results from the HELIAD study. *Free radical biology and medicine* 2020; Available at: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2020.10.027>

40. Chiang PL, Chen HL, Lu CH, Chen YS, Chou KH, et al. Interaction of systemic oxidative stress and mesial temporal network degeneration in Parkinson's disease with and without cognitive impairment. *Journal of Neuroinflammation* 2018; 15:281. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1317-z>
41. Diouf I, Bush AI, Ayton S. Cerebrospinal fluid ceruloplasmin levels predict cognitive decline and brain atrophy in people with underlying  $\beta$ -amyloid pathology. *Neurobiology of Disease* 2020. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104810>
42. Hajjar I, Hayek SS, Goldstein FC, Martin G, Jones GM, Ouyyumi A. Oxidative stress predicts cognitive decline with aging in healthy adults: an observational study. *Journal of Neuroinflammation* 2018; 15:17. Available at: <https://doi.org/10.1186/s12974-017-1026-z>
43. He Y, Chen R, Wang J, Pan W, Sun Y, Han F, Wang Q, Liu C. Neurocognitive impairment is correlated with oxidative stress in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Respiratory medicine* 2016; 120:25-30. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmed.2016.09.009>
44. Meramat A, Rajab NF, Shahar S, Sharif RA. DNA damage, copper and lead associates with cognitive function among older adults. *The journal of nutrition, health and aging* 2017; 21(5):539-545. Available at: DOI: [10.1007/s12603-016-0759-1](https://doi.org/10.1007/s12603-016-0759-1)
45. Obayashi K, Saeki K, Maegawa T, Iwamoto J, et al. Melatonin Secretion and Muscle Strength in Elderly Individuals: A Cross-Sectional Study of the HEIJO-KYO Cohort. *The journals of gerontology. Series A, biological sciences and medical sciences* 2016; 71(9): 1235-1240. Available at: DOI: [10.1093/gerona/glw030](https://doi.org/10.1093/gerona/glw030)
46. Malek Rivan NF, Shahar S, Rajab NF, Singh DKA, Chen Din N, et al. Cognitive frailty among Malaysian older adults: baseline findings from the LRGS TUA cohort study. *Clinical intervention in aging* 2019; 14:1343-4352. Available at: DOI: [10.2147/CIA.S211027](https://doi.org/10.2147/CIA.S211027)
47. Vergallo A, Giampietri L, Baldacci F, Volpi L, Chico L, et al. Oxidative Stress Assessment in Alzheimer's Disease: A Clinic Setting Study. *American journal of Alzheimer's disease and other dementias* 2018; 33(1):35-41. Available at: DOI: [10.1177/1533317517728352](https://doi.org/10.1177/1533317517728352)
48. Wang L, Wang F, Liu J, Zhang Q, Lei P. Inverse Relationship between Baseline Serum Albumin Levels and Risk of Mild Cognitive Impairment in Elderly: A Seven-Year Retrospective Cohort Study. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2018; 246(1):51-57. Available at: DOI: [10.1620/tjem.246.51](https://doi.org/10.1620/tjem.246.51)
49. Kang DH, Ha SK (2014) Uric acid puzzle: dual role as anti-oxidant and pro-oxidant. *Electrolyte Blood Press* 2014; 12:1-6.
50. Desideri G, Gentile R, Antonosante A et al (2017) Uric acid amplifies A $\beta$  amyloid effects involved in the cognitive dysfunction/dementia: evidences from an experimental model in vitro. *J Cell Physiol* 2017; 232:1069-1078. Available at: <https://doi.org/10.1002/jcp.25509>
51. So A, Thorens B (2010) Science in medicine uric acid transport and disease. *J Clin Invest* 2010; 120:1791-1799. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI42344.dietary>
52. Γιαννακοπούλου Ε. Οξειδωτικό stress – αντιοξειδωτικοί μηχανισμοί. Κλινική σημασία. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής* 2009; 26(1)23-35.

53. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cgonin M, Mzur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological function and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39:44-84.