

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

ZAKLJUČNA NALOGA
PREHRANA, NARAVNE UČINKOVINE IN RAZVOJ
ALZHEIMERJEVE DEMENCE

DOROTEJA SELAN

UNIVERZA NA PRIMORSKEM
FAKULTETA ZA MATEMATIKO, NARAVOSLOVJE IN
INFORMACIJSKE TEHNOLOGIJE

Zaključna naloga

**Prehrana, naravne učinkovine in razvoj Alzheimerjeve
demence**

(Diet, natural substances and development of Alzheimer's disease)

Ime in priimek: Doroteja Selan
Študijski program: Biopsihologija
Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Koper, avgust 2016

Ključna dokumentacijska informacija

Ime in PRIIMEK: Doroteja SELAN

Naslov zaključne naloge: Prehrana, naravne učinkovine in razvoj Alzheimerjeve demence

Kraj: Koper

Leto: 2016

Število listov: 50 Število slik: 18

Število referenc: 77

Mentor: prof. dr. Gorazd Drevenšek

Ključne besede: AD, prehrana, oksidativni stres, antioksidanti, naravne učinkovine

Izvleček:

Alzheimerjeva demenca (AD) je ena izmed najpogostejših nevrodegenerativnih demenc, za katero znanstveniki napovedujejo, da bo njena pojavnost z leti samo še naraščala. Do nastanka omenjene bolezni pride zaradi porušene homeostaze možganov, nepravilnega delovanja imunskega sistema in zaradi oksidativnega stresa. Dva izmed pomembnejših dejavnikov, ki vplivata na razvoj AD sta način in kvaliteta prehranjevanja. Slednja sta se z industrijsko revolucijo močno spremenila, hkrati pa je industrijska revolucija povzročila tudi zmanjšanje deleža hrane, ki jo pridelamo sami. Le-ta namreč vsebuje največ hranil in učinkovin, ki lahko podprejo delovanje našega obrambnega sistema. Ker do danes še niso odkrili učinkovitega zdravila za zdravljenje bolezni, bi bilo smiselno premisliti o prehranskih virih kot o preventivi pred AD (zmanjšanje količine glutena ipd.), hkrati pa bi lahko iskali terapevtske potenciale tudi v naravi. Slednja nam namreč nudi veliko rastlin oz. zeli tako iz našega okolja (borovnice, murva, jagoda itn.) kot tudi iz drugega okolja (cimet, ginko, Ayurvedske rastline itn.), katerih učinkovine pripomorejo k ublažitvi simptomov AD in bi posledično lahko predstavljale terapevtski potencial pri zdravljenju omenjene bolezni.

Key words documentation

Name and SURNAME: Doroteja SELAN

Title of the final project paper: Diet, natural substances and development of Alzheimer's disease

Place: Koper

Year: 2016

Number of pages: 50 Number of figures: 18

Number of references: 77

Mentor: Prof. Gorazd Drevenšek, PhD

Keywords: AD, diet, oxidative stress, antioxidants, natural substances

Abstract:

Alzheimer`s disease is one of the most common neurodegenerative dementias, for which the scientists predict that over the years its incidence is going to rise. Emergence of this disease is due to destroyed brain homeostasis, immune system malfunction and due to oxidative stress. The two major factors which influence on the emergence of the AD are the way of nourishment and the quality of food. With an industrial revolution these two factors have enormously changed. At the same time the industrial revolution has also caused the reduction of the food which we produce by ourselves. That kind of food contains the most nutrients and substances which can support the function of our immune system. Because until nowadays the scientist have not been able to find an affective medicament for treatment of AD, it would be reasonable to consider the dietary sources as prevention for AD (for instance the reduction of gluten in the food, etc.). At the same time we could also seek for the therapeutic potentials in the nature. It offers us a lot of different herbs, which we can find in our environment (for instance blackberry, mulberry, strawberry, etc.) or even in other environments (for instance cinnamon, *Ginko biloba*, Ayurvedic plants, etc.). The active ingredients of these plants help alleviate the symptoms of AD and therefore they might represent a therapeutic potential in the treatment of these neurodegenerative disease.

ZAHVALA

Zahvaljujem se družini, mentorju in vsem, ki so me podpirali in spodbujali tekom pisanja diplomske naloge, še posebej pa se zahvaljujem Špeli in Aljažu. Hvala vama, da sta verjela vame in mi pomagala, ko sama nisem zmogla. Brez vaju mi ne bi uspelo.

KAZALO VSEBINE

1	UVOD.....	1
2	ALZHEIMERJEVA DEMENCA	1
	2.1 Kaj je demenca.....	1
	2.2 Alzheimerjeva Demenca	1
	2.3 Patologija Alzheimerjeve bolezni.....	1
	2.4 Genski dejavniki za razvoj AD.....	3
	2.5 Faktorji, ki povečujejo tveganje za obolevnost za AD	3
	2.6 Zdravljenje.....	4
3	DELOVANJE MOŽGANOV IN ZAŠČITNIH Dejavnikov.....	6
	3.1 Homeostaza možganov.....	6
	3.2 Vloga pravilnega delovanje imunskega sistema in senescenca imunskega sistema ...	7
	3.2.1 Nevrotrofični dejavniki.....	7
	3.2.2 Senescenca in AD.....	8
	3.3 Oksidativni stres (OS)	9
	3.4 Vnetje	10
4	PREHRANA.....	11
	4.1 Sprememba prehrane.....	11
	4.2 Ogljikovi hidrati.....	12
	4.2.1 Sladkor.....	12
	4.3 Maščobe.....	13
	4.3.1 Holesterol.....	14
	4.4 Antioksidanti.....	15
5	RASTLINE, ZELI.....	17
	5.1 Prehranski viri kot preventiva pred AD iz našega okolja.....	17
	5.1.1 Borovnice (<i>Vaccinium angustifolium</i>).....	17
	5.1.2 Murva (<i>Morus nigra</i>)	18
	5.1.3 Jagode (<i>Arbutus unedo</i>)	19
	5.1.4 Grozdne peške	19
	5.1.5 Zeleni čaj (<i>Camellia sinesis</i>).....	20
	5.1.6 Oreh (<i>Juglans regia</i>).....	21
	5.1.7 Žafran (<i>Crocus sativus</i>)	22
	5.1.8 Koriander (<i>Coriandrum Sativum</i>)	22
	5.1.9 Rožmarin (<i>Rosmarinus Officinalis</i>).....	23
	5.2 Drugi prehranski viri kot preventiva pri AD	23
	5.2.1 Cimet (<i>Cinnamomum zeylanicum</i>)	23
	5.2.2 Dvokrpi ginko (<i>Ginko biloba</i>).....	24
	5.3 Ayurvedske rastline.....	24

5.3.1	Ašvaganda (<i>Withania somnifera</i>)	25
5.3.2	Kurkuma (<i>Curcuma longa</i>)	25
5.3.4	Brahmi (<i>Bacopa monnieri</i>)	26
5.3.5	Shankhapushpi (<i>Convolvulus pluricaulis</i>)	26
5.3.6	Gotu kola (<i>Centella asiatica</i>)	27
5.3.7	Jyotishmati (<i>Celastrus paniculatus</i>)	28
6	ZAKLJUČEK	30
7	LITERATURA IN VIRI.....	31

KAZALO SLIK

<i>Slika 1: Vaccinium angustifolium</i>	17
<i>Slika 2: Morus nigra</i>	18
<i>Slika 3: Arbutus unedo</i>	19
<i>Slika 4: Grozdne peške</i>	19
<i>Slika 5: Camellia sinesis</i>	20
<i>Slika 6: Juglans regia</i>	21
<i>Slika 7: Crocus sativa</i>	22
<i>Slika 8: Coruandrum Sativum</i>	22
<i>Slika 9: Rosmarinus Officinalis</i>	23
<i>Slika 10: Cinnamomum zeylanicum</i>	23
<i>Slika 11: Ginko biloba</i>	24
<i>Slika 12: Withania somnifera</i>	25
<i>Slika 13: Curcuma longa</i>	25
<i>Slika 14: Bacopa monnieri</i>	26
<i>Slika 15: Convolvulus pluricaulis</i>	27
<i>Slika 16: Centella asiatica</i>	27
<i>Slika 17: Celastrus paniculatus</i>	28
<i>Slika 18: Panax Ginseng</i>	28

SEZNAM KRATIC

AD - Alzheimerjeva demenca

AChE - acetilholinesteraza

APOE - Apolipoprotein E

APP - Amiloid prekursor protein

BDNF- ang.brain-derived neurotrophic factor

CŽS - centralni živčni sistem

HDL - holesterol visoke gostote

HPA - hipotalamus-hipofiza-nadledvična os

LDL - holesterol nizke gostote

MKB - možgansko krvna bariera

NGF - ang. nerve growth factor

NT-3 - ang. neurotrophin-3

NT-4/5 - ang. neurotrophin-4/5

OS - oksidativni stres

OXY - oksi-resveratrol

PD - Parkinsonova demenca

PSEN1 - presenilin 1

PSEN2 - presenilin 2

RES - resveratrol

RKS - reaktivne kisikove spojine

TrkA, TrkB, TrkC - tirozin-kinazni receptorji

1 UVOD

Alzheimerjeva demenca spada med najbolj pogoste oblike demence. Pri AD se pojavijo značilne patologije v možganih. Prisotne so nevrofibrilarne pentlje in amiloidni plaki, ki nastanejo zaradi akumulacije amiloida. Značilno je tudi krčenje možganovine in odmiranje nevronov v nekaterih delih možganov, in sicer sta najbolj izpostavljena hipokampus in frontalni del možganov. Vse to povzroča posamezniku veliko težav pri vsakodnevnem življenju, saj se pozabljivost, ki je eden prvih znakov, počasi spreminja v izgubo spomina in v nezmožnost izvajanja osnovnih opravil, zato so takšni ljudje prizadeti na več področjih življenja hkrati (socialni stiki, služba, osebna higiena, itd.) (Rang in Dale, 2012).

Dejavniki tveganja za razvoj AD so poleg staranja in družinske anamneze tudi debelost, stres, krvno-žilne bolezni, vaskularne bolezni in diabetes. Ker so tudi te bolezni v porastu, tesno povezane z našim načinom življenja in ne poznamo učinkovitega zdravila, se raziskovalci opravičeno bojijo vedno večjega števila obolelih za AD, kar predstavlja velik javnozdravstveni problem (Blennow, J de Leon in Zetterberg, 2006).

Naše telo ima vgrajene zaščitne mehanizme, ki nas branijo pred različnimi toksini iz okolja (onesnaženost, radiacija, stres, slaba prehrana itd.). Nevrotrofični dejavniki so zadolženi za zaščito nevronov in tudi za njihov razvoj in rast. Vendar se tudi naši možgani starajo in ti mehanizmi niso sposobni sproti popravljati vse nastale škode (Bon in Žmitek, 2012; Lesné idr., 2005)

Nekateri avtorji menijo, da je vzrok za obolevnost za AD tudi v našem načinu življenja, tj. ne prilagojenosti našega metabolizma in količini in vrsti hranil (Perlmutter, 2015). Ritem življenja, način pridelave in obdelave hrane so se v zadnjih dvesto letih močno spremenil (Cordain idr., 2005).

Narava nam ponuja veliko raznovrstne prehrane, ki vsebuje veliko hranilnih in tudi zdravilnih učinkovin, ki jih naše telo potrebuje in bi lahko imele tudi potencial za terapevtsko zdravljenje določenih nevrodegenerativnih bolezni, tudi AD. Rastline vsebujejo antioksidante, polifenole in druge učinkovine ki zmanjšajo količino prostih radikalov in imajo sposobnost izboljšati kognitivne, spominske, motorične in druge funkcije, ki so pri bolnikih z AD okrnjene. Nekatere tudi zavirajo nalaganje beta amiloida (βA) in spodbujajo regeneracijo možganov (Chang idr., 2010; Essa idr., 2012).

S pravilnim načinom življenja bi lahko zmanjšali število obolelih za AD, upočasnili razvoj in čas nastopa bolezni ali pa vsaj omilili simptome. Poleg tega želi zaključno delo opozoriti, da z načinom življenja in zanemarjanjem pomena diete slabimo imunski sistem,

zdravje in zmanjšamo delovanje našim možganov, v svetu, ki od nas zahteva hitro funkcioniranje in prilagajanje. S prehrano, ki bi imunski sistem podprla, z gibanjem in z ozaveščanjem lahko pomagamo pri boju z nevrodegenerativnimi boleznimi.

Namen zaključne naloge je pregled literature o hrani, ki vpliva na razvoj simptomov pri AD. Raziskati želi, katera hranila vplivajo na pojav simptomov in katera jih blažijo oziroma preprečijo. Zanima jo kakšne mehanizme sprožijo te učinkovine v telesu in kako jih lahko apliciramo, da vplivajo na zmanjšanje simptomov. Delo bi lahko služilo kot teoretsko izhodišče za nadaljnje raziskovanje omenjenega področja, saj je eden izmed njegovih namenov tudi opozoriti na pomembnost raziskovanja vpliva prehrane in učinkovin na AD in tudi na druge oblike bolezni. Ta znanja bi lahko služila tudi kot nekakšna dodatna oblika terapije pri zdravljenju bolnikov z AD.

Ker je vsak posameznik drugačen, vsa hrana ne učinkuje isto na vse in nekaterim ne ustreza. Težavo lahko predstavlja tudi dejstvo, da je sveža hrana dražja kot že predelana hrana, ki jo kupimo v trgovini, kar bi nekaterim lahko otežilo uživanje bolj sveže in raznolike prehrane. Prav tako nimajo vsi ljudje možnosti gojiti sadja in zelenjave doma. Zavedati se moramo tudi, da pravilna prehrana ne zagotavlja, da ne bomo zboleli, vendar zmanjšuje tveganje za obolenje. Prav tako zaključna naloga ne vsebuje vseh rastlin pri katerih so odkrili potencialne terapevtske možnosti za zdravljenje AD.

2 ALZHEIMERJEVA DEMENCA

2.1 Kaj je demenca

Demenca je kronično napredujoča nevrodegenerativna bolezen, ki prizadene višje funkcije možganov (npr. mišljenje, razumevanje, sposobnost govornega izražanja, spomin itd.). Je skupek več različnih simptomov in znakov, ki so posledica bolezni organskega izvora. Načeloma je to bolezen starejše populacije prebivalstva, vendar lahko prizadene vse starosti (Kolb in Whishaw, 2009).

Za demenco sta značilni dve glavni merili oziroma lastnosti. Prva lastnost je kognitivni in spominski primanjkljaj, druga pa okvarjene sposobnosti za socialne stike in službene obveznosti. Demence delimo na nedegenerativne in na nevrodegenerativne. Prva skupina predstavlja demence, ki so posledica različnih bolezni, z različnimi etiologijami oziroma vzroki (npr. vnetne, prehranske, toksične, vaskularne itd.). Mednje spadajo vaskularna, postravmatska, infekcijska in demielacijska demenca, toksične ali metabolične motnje in kronična zloraba alkohola in psihoaktivnih substanc. Druga skupina pa vključuje demence, za katere so značilne patološke spremembe v specifičnih področjih v možganih, ki so progresivne in kronične. Primeri teh demenc so npr. Alzheimerjeva demenca, Parkinsonova demenca (PD), frontotemporalna demenca itd. (Kolb in Whishaw, 2009).

2.2 Alzheimerjeva Demenca

Alzheimerjeva demenca (AD) spada med najbolj pogoste oblike demence, saj predstavlja 50-60% vseh demenc. Prvi jo je leta 1901 opisal nemški psihiater Alois Alzheimer, po katerem je dobila tudi ime (Matthews in Miller, 2009). Predispozicija za AD se lahko tudi deduje, vendar je takšna oblika bolezni zelo redka. Tako za družinsko kot tudi za sporadično obliko AD ne poznamo vzroka nastanka (Blennow, J. de Leon in Zetterberg, 2006). Prevalenca za AD je manj kot 1% pri starosti 60-64 let, po 65. letu pa njena pojavnost močno narašča (npr. pri 85. letih je prevalenca AD v zahodnem svetu od 24-33%) (Blennow idr., 2006).

2.3 Patologija Alzheimerjeve bolezni

Prvi znaki bolezni se pojavijo kot blaga kognitivna motnja. Pojavi se splošna pozabljivost in oseba začne počasi izgubljati spomin. Tudi druge kognitivne funkcije kot so: govor, mišljenje, zaznavanje, čustveno zaznavanje in odzivanje itd. se postopoma zmanjšujejo. Pogosto se pojavi anhedonija. Osebe imajo moten spanec, pojavijo se težave pri požiranju in inkontinenca. Možni pa so tudi psihiatrični simptomi kot so: blodnje, depresija,

halucinacije in vznemirjenost. Osebe niso več tako komunikativne kot so bile včasih, saj je njihovo zaznavanje zelo omejeno, zato se pogosto umaknejo iz socialnega kroga. Ko bolezen napreduje, bolnik izgubi sposobnost uporabe jezika; interakcija z drugimi postane skromna; stvari, ki jih je prej oseba lahko postorila sama (npr. oblačenje, hranjenje itd.) pa morajo prevzeti svojci. Samostojno življenje za obolelega posameznika ni več možno (Drevenšek, 2016).

V možganih se pojavijo značilne spremembe, in sicer senilni amiloidni plaki ali pentlje in akumulacija beta amiloida. Slednji se prične akumulirati najprej v medialnem temporalnem delu možganov. Nalaganje omenjenega peptida vodi v degeneracijo celic, predvsem v povezavah v prednjem senčnem režnju možganske skorje (Drevenšek, 2016).

Amiloidne plake najdemo večinoma v možganski skorji. Več kot jih je, bolj so ljudje kognitivno dezorientirani. Vsebujejo protein amiloid, tega pa obkrožajo ostanki degeneriranih celic. Plaki niso značilni samo za AD, najdemo jih tudi pri pacientih, ki imajo druge vrste demenc (Kolb in Whishaw, 2009).

Nevrofibrilarne pentlje najdemo v možganski skorji in v hipokampusu, pri čemer ima posteriorna polovica hipokampusa več nevrofibrilarnih pentelj kot anteriorna polovica. Nevrofibrilarne pentlje so vlaknasti vključki v nevronski citoplazmi. Tau proteini, ki povezujejo mikrotubule se odcepijo in tako tvorijo pentlje (Drevenšek, 2016). Tudi pentlje niso značilne samo za paciente z AD, prisotne so tudi pri pacientih z Downovim sindromom, pri Parkinsonovi demenci in pri pacientih z drugimi oblikami demence (Kolb in Whishaw, 2009).

V patologijo so vključeni tudi holinerški nevroni, kjer se zmanjša količina acetilholina (pomemben predvsem pri kognitivnih procesih) v sinapsah, prav tako upade količina acetilholinesteraze. Poveča se aktivacija druge acetilholinesteraze, ki večino acetilholina metabolizira, ko bolezen napreduje. S časoma je takšen nevron uničen (Delagarza, 2003).

Poleg amiloidnih plakov in nevrofibrilarnih pentelj je pri AD značilno tudi zmanjšanje volumna možganske skorje, namreč možgani izgubijo skoraj eno tretjino svojega prejšnjega volumna. Najbolj so prizadeti posteriorni parietalni deli, notranji temporalni korteks in limbični korteks (Kolb in Whishaw, 2009).

Izguba celic pri AD se najbolj pozna na entorinalni skorji, preko katere gredo informacije iz možganske skorje do hipokampusa in potem nazaj do skorje. Ko se poškoduje entorinalni korteks, se pojavi izguba spomina, ki je eden izmed prvih simptomov pri AD (Kolb in Whishaw, 2009).

Pri bolnikih z AD sta v možganih prisotna tudi oksidativni stres (OS) in vnetni procesi, ki poškodujejo proteine, lipide, DNA in RNA. Take spremembe vodijo do spremenjenega delovanja encimov, do napak pri translaciji in transkripciji, začnejo se izločati toksični citokini in vse to vodi do poškodb nevronov in v njihov propad (Head idr., 2012).

2.4 Genski dejavniki za razvoj AD

Geni imajo pomembno vlogo pri razvoju AD. Družinska anamneza predstavlja drugi največji faktor tveganja za razvoj bolezni. Deduje se avtosomno dominantno in po navadi nastopi pred 65. letom starosti. Do sedaj so odkrili tri gene, ki napovedujejo tveganje za razvoj bolezni, in sicer gene za amiloid prekuzorski protein (APP), presenilin (PSEN) in apolipoprotein E (APOE).

Geni za amiloid prekuzorski protein (APP) se nahajajo na različnih kromosomih. APP se nahaja na 21. kromosomu in je okvarjen tudi pri ljudeh z Downovim sindromom (ljudje z Downovim sindromom razvijejo demenco pri 40. letih). PSEN1 se nahaja na 14. kromosomu, PSEN2 pa na 1. kromosomu. Omenjeni obliki gena sta vpleteni v produkcijo amiloida (Kolb in Whishaw, 2009). Najbolj pogosta mutacija je mutacija gena PSEN1 (Matthews in Miller, 2009). Pomembno vlogo pri družinski in sporadični AD igra tudi gen ApoE, ki je vključen v transport holesterola (odstranjuje holesterol iz krvi in ga dostavi jetrom, da ga le-te razgradijo) in se nahaja na 19. kromosomu. Obstaja v treh oblikah: ApoE2, ApoE3, ApoE4. Lahko rečemo, da število kopij ApoE4 pospeši nastop bolezni, in sicer ena kopija ApoE prestavi začetek bolezni za približno 10 let naprej. Če podedujemo eno ali dve kopije ApoE4, se tveganje za razvoj AD poveča, ni pa nujno, da bomo bolezen tudi razvili (Hutton in Hardy, 1997). Za zgodnji pojav AD so odgovorni 21., 14. in 1. kromosom, medtem ko so za pozni nastanek AD odgovorni ApoE2, ApoE3 in ApoE4. Vseh genov, ki označujejo AD je do sedaj 71, ampak nobeden izmed njih še ni toliko raziskan, da bi lahko trdili, da lahko z njihovo prisotnostjo napovemo nastop bolezni (Drevenšek, 2016).

2.5 Faktorji, ki povečujejo tveganje za obolevnost za AD

Za AD najpogosteje zbolevalo starostniki, vendar obstajajo dejavniki, ki predpostavljajo, da je možnost za obolevnost večja, če smo le-tem tekom življenja izpostavljeni. Že v maternici smo lahko izpostavljeni različnim genskim vplivom kot so npr. mutacije ali pa genske predispozicije za razvoj AD. Drugi faktorji so diabetes, debelost, različne poškodbe glave in druge vaskularne bolezni. Na izražanje bolezni vplivata tudi obseg glave in teža možganov tekom drugega desetletja življenja, pomembni pa so tudi telesna teža, socio-

ekonomski status in okolje v katerem živimo. Višja stopnja izobrazbe niža tveganje obolevnosti za AD, medtem ko ga nižja stopnja povišuje. Kadar za AD zbolijo ljudje, ki imajo višjo izobrazbo, le-ta napreduje hitreje in tudi možgani propadajo hitreje (Matthews in Miller, 2009).

Eden izmed faktorjev je tudi način življenja kot so kognitivna telovadba, fizična rekreacija in prehrana, ki je prisotna v nekem okolju. Raziskave kažejo, da če uživamo hrano, bogato z veliko vitamini kot so B12, B6, C, E in folno kislino, se tveganje za obolevnost za AD zmanjša, vendar je potrebno poudariti, da se tovrstne raziskave ne skladajo popolnoma.

2.6 Zdravljenje

Trenutno znanost še ni razvila specifičnega zdravila, ki bi bilo sposobno ozdraviti AD (Rao, Descampus, Varghese in Bredsen, 2012). Obstaja pa veliko zdravil in načinov, ki začasno ublažijo simptome, ki jih bolezen prinaša. Prva izmed njih so inhibitorji acetilholinesteraze (AChE) (npr. donepezil, rivastigmin, galantamin itd.) in izboljšajo kognicijo, vendar ne pri vseh bolnikih. Poleg tega imajo nekaj neželenih stranskih učinkov (npr. slabost, bruhanje itd.) (Delagarza, 2003).

Drugo največkrat predpisano zdravilo za zdravljenje AD je memantin, antagonist receptorjev NMDA (glutamatni receptor), ki izboljša prenos živčnih signalov v možganih. Zdravilo ima pozitivne učinke na kognicijo, vedenje in nekatere stranske učinke (Farlow, Miller in Pejovic, 2007).

Zdravljenje z vitaminom E ščiti živčne celice pred β -amiloidom. Vitamin E sicer podaljša čas, preden bo bolnik moral v popolno oskrbo, ampak ne izboljša kognitivnih funkcij. Zdravljenje z selegilinom, ki je monoaminski oksidazni inhibitor, je pokazalo izboljšanje kognicije, razpoloženja in vedenja, vendar, ker še ni dovolj dokazov o pozitivnih efektih, ga ne priporočajo za zdravljenje AD. Nekatere raziskave so pokazale, da imajo ženske po menopavzi, ki jemljejo estrogen, nižje tveganje za AD, izboljša se tudi metabolizem možganov. Estrogen sicer deluje nevroprotektivno, vendar ne izboljša kognicije pri pacientih z AD. Uporabljajo se tudi različna protivnetna zdravila, vendar raziskave še niso potrdile tovrstnega zdravljenja (Delagarza, 2003).

AD zdravimo tudi z inzulinom, ki poveča proizvodnjo energije in celičnih funkcij, zmanjša OS in celično smrt, vendar bi bilo potrebno opraviti še dodatne raziskave na ljudeh. Terapevtske učinke kaže tudi uporaba BDNF (ang. brain-derived neurotrophic factor), ki stimulirajo rast novih nevronov, popravijo poškodovane nevrone in izboljšajo njihovo signaliziranje ter zmanjšajo OS, vendar pa so njihove molekule prevelike, da bi prešle

možgansko-krvno bariero (MKB), zato jih injicirajo v lobanjo, kar je precej tvegano in ima neželene stranske učinke (Wollen, 2010).

Večina zdravljenj se osredotoča na eno tarčo, ampak ker je AD kompleksna bolezen, bi bilo smiselno uporabiti zdravljenje na več tarčnih celicah naenkrat (Wollen, 2010).

Pojavlja se vedno več novih raziskav, ki raziskujejo vpliv naravnih učinkovin in njihovih izvlečkov na izboljšanje simptomov pri AD. Najbolj raziskan v povezavi z AD je ginko biloba (Delagarza, 2003), velik potencial za izboljšanje bolezenskih znakov pa kažejo tudi druge rastline (npr. kurkuma, borovnice, ašwaganda, grozdje itd.) (Chang, Chao, Yu in Yang, 2010; Essa, 2012; Krikorian, 2010).

3 DELOVANJE MOŽGANOV IN ZAŠČITNIH DEJAVNIKOV

3.1 Homeostaza možganov

Homeostaza je proces, ki se sproži kot odgovor na spremembe v notranjem in zunanjem okolju (npr. ob poškodbah, humoralni imunosti ipd.). Njena glavna naloga je povrniti telo v stanje, kakršno je bilo pred spremembo, ki jo je aktivirala. Regulatorni procesi delujejo le do določene mere in kadar so preobremenjeni oz. kadar je določena sprememba dolgo časa trajajoča, pride do motenj v delovanju homeostaze (Cacioppo in Berntson, 2007).

Možgani nadzirajo delovanje perifernega regulatornega sistema, med čigar sodijo avtonomni, endokrini in imunski sistem. Omenjeni sistemi so med seboj povezani in med seboj komunicirajo preko ligandov, ki sodelujejo na številnih ravneh centralnega živčnega sistema. Centralni živčni sistem lahko vpliva direktno na endokrini sistem, medtem ko obratno ne velja, namreč endokrini sistem lahko vpliva na CŽS preko hormonov in živčnih prenašalcev, ki prehajajo preko krvno-možganske pregrade (Cacioppo in Berntson, 2007).

Primarna regulatorja homeostaze sta simpatična in parasimpatična veja avtonomnega živčnega sistema, ki ustvarjata visceralne odzive. Cilj homeostaze je, da z negativno povratno zanko povrne mehanizem v začetno točko, v stanje kakršno je bilo na začetku. Če se homeostaza ne pojavi, se lahko pojavijo bolezni, in sicer zaradi predolge izpostavljenosti določenim sistemom, ki lahko vodijo do trajne okvare organizma (npr. hipertenzija, srčni zastoj itd.) (Cacioppo in Berntson, 2007).

Vsi regulatorni mehanizmi v telesu ne težijo k homeostazi. Takšen regulatorni sistem je alostaza. Slednja predstavlja regulatorni odziv možganov in telesa na spremembe, ki niso hipne tako kot pri večini homeostatskih modifikacij, temveč so dlje časa trajajoče in se jih lahko modificira s spreminjanjem psiholoških sposobnosti oz. psihološke odpornosti. Alostatična regulacija teži k doseganju bolj fleksibilnih in integrativnih regulacij med avtonomnimi, endokrinimi in imunskimi funkcijami. Za primer lahko vzamemo menjavanje telesne temperature in vročino. Povišana telesna temperatura ima koristno vlogo in ne predstavlja napake v delovanju homeostaze, ampak omogoča telesu, da se lažje bori z boleznijo. Tako homeostaza kot alostaza težita k temu, da ščitita organizme pred notranjimi in zunanjimi učinki stresorjev, ki se nahajajo v okolju. Razvili sta se, ker so organizmi imeli prednost, če so se znali uspešno odzvati na stresorje v okolju (Cacioppo in Berntson, 2007).

Poleg že omenjenih mehanizmov ima pri ohranjanju homeostaze pomembno vlogo tudi hipotalamus-hipofiza-nadledvična os (HPA os). HPA os deluje tako, da hipotalamus

aktivira izločanje adenokortikotropnega hormona iz hipofize, slednja pa posledično aktivira izločanje glukokortikoidov iz nadledvične žleze. Hipotalamus je osrednji senzor za homeostazo glukoze in ostalih hranil, uravnava pa tudi odziv na stres in cirkadiani ritem. Povezujemo ga tudi z nagrajevalnim sistemom v možganih. HPA os vpliva na večjo mišično učinkovitost, na energijske vire v telesu in na celični metabolizem, na vnetne in alergijske odzive, ter na možganske funkcije (vpliva na spomin, čuječnost in na učenje) (Cacioppo in Berntson, 2007).

3.2 Vloga pravilnega delovanje imunskega sistema in senescenca imunskega sistema

Živčni in endokrini sistem komunicirata z imunskim sistemom preko več poti, vključno z avtonomnim živčevjem limfatičnih organov (priželjc, vranica, bezgavke in limfne kapilare ter žile) in preko adrenergičnih in glukokortikoidnih receptorjev imunskih celic. Dnevni stresorji lahko aktivirajo avtonomni živčni sistem in spodbujajo sproščanje hipofiznih in nadledvičnih hormonov. Konstantno sproščanje teh hormonov lahko prispeva k oslabljenemu imunskemu odzivu. Če se posamezniki ne morejo izklopiti ali umakniti iz stresnega okolja, se stanje lahko poslabša, ker se stresorji samo povečujejo, kar spodbuja pogoje za razvoj kroničnih bolezni. Takšni ljudje pogosteje prihajajo z območij z nižjim socio-ekonomskim standardom, ker si težje privoščijo, da bi zaradi bolezni ostali doma. Posledično so bolj socialno izolirani, ne poiščejo pomoči, ko so v stiski, ter si težje privoščijo svežo in nepredelano hrano itd. (Cacioppo in Berntson, 2007).

3.2.1 Nevrotrofični dejavniki

Nevrotrofični dejavniki delujejo na procese kot so proliferacija in diferenciacija nevronov, preživetje nevronov, sinaptično plastičnost (nastajanje in redčenje sinaptičnih stikov) in na sproščanje živčnih prenašalcev v sinapsah. Ti procesi zagotavljajo, da je struktura nevronov v omrežju prilagojena informacijam iz okolja, ki se trenutno obdelujejo v možganih (Bon in Žmitek, 2012). Upad nevrotrofinov povezujejo s patologijo pri več neurodegenerativnih boleznih (Venkatesan, Ji in Kim, 2015). Do sedaj poznamo štiri vrste rastnih nevrotrofinov NGF (ang. nerve growth factor), BDNF, NT-3 (ang. neurotrophin-3) in NT-4/5 (ang. neurotrophin-4/5). Vsi delujejo preko tirozin-kinaznih receptorjev (TrkA, TrkB in TrkC) (Lesné idr., 2005).

Živčni rastni faktor ali NGF sodeluje pri razvoju nevronov in zagotavlja funkcijske in fenotipske lastnosti različnih populacij nevronov in imunskih celic. V CZS se največ NGF proizvede v korteksu, hipokampusu in v hipofizi. NGF vplivajo na funkcijo holinergičnih nevronov (pozornost, motivacija, spomin itd.), ki so povezani z AD, zato je tudi eden

izmed potencialnih faktorjev za zdravljenje. NGF regulira tudi fenotipske značilnosti v noradrenergičnem jedru hipotalamusa in možganskega debla, kjer vpliva na avtomatični odziv in aktivacijo stresne osi (Aloe, Rocco, Bianchi in Manni, 2012). NGF vpliva tudi na nevrotoksičnost β -amiloida in tau-hiperfosforilizacijo, saj regulira tako gensko ekspresijo amiloida kot procesiranje proteina, zato ga uporabljajo tudi za namene zdravljenja AD (Aloe, Rocco, Bianchi in Manni, 2012).

Najbolj poznan nevrotrofični dejavnik možganskega izvora je BDNF. Na njegovo izražanje lahko vplivajo stres in epigenetske spremembe (izpostavljenost stresu povzroči metilacijo histonskih repov na mestu gena za BDNF, posledica je manjša produkcija le-tega) (Bon in Žmitek, 2012).

NT-3 ima glavno vlogo pri razvoju nevronov, in sicer pri njihovi diferenciaciji in preživetju. Njegova količina upada s starostjo, kar je ravno obratno od BDNF, ki s starostjo narašča. Pri pacientih z AD se količina proteina ne spremeni, rahlo upade le v motorični skorji (Schindowski, Belarbi in Buée, 2008). NT-3 prepreči degeneracijo noradrenergičnega nevrona locus coeruleus zato ima potencial za zdravljenje AD ter izboljša spomin in prostorsko učenje (Connor in Dragunow, 1998).

NT-4 je protein, ki signalizira preko TrkB receptorske tirozin kinaze in poveča širjenje nevitov, ter možnost preživetja celic. Pri pacientih z AD je količina le-tega manjša v hipokampusu in v malih možganih (Schindowski idr., 2008).

Zdravljenje nevrodegenerativnih bolezni z nevrotrofini bi lahko bilo učinkovito, raziskave kažejo, da imajo fitokemikalije iz naravnih virov kot so rastline in tudi sintetične učinkovine sposobnost vplivati na stopnjo nevrotrofinov (Venkatesan, Ji in Kim, 2015).

3.2.2 Senescenca in AD

Starost je naraven proces in se povezuje s spremembami v telesu (morfološke, biokemične), ki nastajajo od odraščanja naprej. Naše telo je vedno bolj ranljivo in manj odporno proti raznim vplivom toksinov in bolezni. Do senescence pride zaradi akumulacije oksidiranih celic, ki jih povzročijo prosti radikali, ki imajo sposobnost uničiti celične proteine, lipide in DNA (Pittela, Dutra, Junior, Lopes in Barbosa, 2009).

S starostjo se v možganih poveča količina oksidativnega stresa in vnetja. V primerih, ko so pri posameznikih prisotne še kardiovaskularne in metabolne disfunkcije, vse to vodi do nevrodegeneracije in upada kognitivnih funkcij. Nevrodegeneracije ne znamo pozdraviti, zato je pomembno, da ukrepamo s pravilnim načinom življenja (prehrana, gibanje,

treniranje možganov itd.), preden pride do propada možganov in s tem upočasnimo degeneracijo nevronov in bolezni, ki jih omenjeni proces prinaša (Poulose, Miller in Shukitt-Halle, 2014).

3.3 Oksidativni stres (OS)

OS je normalen del vsakdanjega življenja in se pojavlja povsod, kjer je prisoten kisik. Nastaja tudi pri procesu presnove, pri katerem telo spremeni energijo, ki jo vnesemo s hrano in kisik v energijo, ki jo lahko porabi. Sodeluje tudi pri obrambi pred škodljivimi mikroorganizmi. Ko je oksidacije preveč in je ne moremo več uravnati s pomočjo antioksidantov, le-ta postane nevarna (Perlmutter, 2015).

Oksidacijski proces se začne s prostimi radikali, ki nastanejo zaradi izgube elektrona (npr. stres, toksini, onesnaženost itd.), zato molekula postane reaktivna. Takšna molekula potem vzame elektron iz druge celice in jo s tem poškoduje in omogoči vdor škodljivih snovi v celico. Oksidirana tkiva in celice ne delujejo normalno in pojavijo se težave ter bolezni (npr. možganska zamegljenost, slaba odpornost, glavobol, prebavne motnje, razdražljivost itd.) (Perlmutter, 2015). Prosti radikali lahko poškodujejo tudi genski material in tako vplivajo na nastanek celičnih mutacij, ki vodijo do trajnih poškodb, prezgodnjega staranja, smrti celice ali do razvoja rakastih tvorbo (Chang, 2010). OS lahko tudi povzroči, da se začne nabirati β -amiloid, s tem da poveča količino APP in vpliva na izločanje β in γ -sekretaze (Kim, Lee, J in Lee W., 2010).

Količina prostih radikalov je odvisna od starosti, načina prehrane in tudi od načina življenja vsakega posameznika. Nanjo vplivajo dejavniki kot so: kronični stres, ionizirajoče sevanje, uživanje zdravil, uživanje nikotina, alkohola in drugih psihoaktivnih substanc, pomankanje počitka in premalo gibanja. Omejimo jo lahko z vnosom antioksidantov, saj le-ti vežejo svoje elektrone s prostimi radikali in s tem pretrgajo verižno reakcijo (Perlmutter, 2015).

S starostjo so naši možgani vedno bolj dovzetni za OS. Veliko oksidacijskih poškodb se popravi medtem ko spimo, vendar s starostjo je tega vedno manj, zato se poškodbe v celicah kopičijo. S časom se razvijejo bolezni kot so: rakaste bolezni, siva mrena, degenerativne bolezni na gibalih, srčno-žilne bolezni, bolezni imunitete, Parkinsonova bolezen in AD (Chang idr., 2010).

3.4 Vnetje

Skupni imenovalec vseh kroničnih nevrodegenerativnih bolezni je vnetje. Potrebno je razumeti, da je vnetni proces v telesu normalen pojav, katerega funkcija je, da telo razstrupi, oziroma, da odstrani toksine, ki so povzročili vnetje.

Problem se pojavi, ko vnetje traja predolgo in se razširi po celem telesu, to pa vodi v razne bolezni kot so npr. AD, rak, diabetes in srčno-žilne bolezni (Perlmutter, 2015). Vnetje se sproži, ko imunski sistem reagira na tujek v telesu. Ko pridejo protitelesa imunskega sistema v stik z antigenom ali beljakovino, se sproži vnetje, pri katerem nastopijo citokini. Če se le-teh nabere preveč, lahko napadejo možgane, saj citokini poškodujejo tkivo možganov in jih tako naredijo dovzetne za bolezen in razne disfunkcije. Povišani citokini so prisotni tudi pri AD, PD, multipli sklerozi in pri avtizmu (Perlmutter, 2015).

Mikroglia ima dve vlogi, ena je, da povzroči sproščanje vnetnih in citotoksičnih dejavnikov kar vodi v poškodbo celic in celično smrt, ali pa ima nevroprotektivne učinke. Naloga mikroglije je, da odstranjuje ostanke celic in naložen β A, da se aktivira, ko so možgani ogroženi, odgovorna je za regeneracijo sinaps in uravnava homeostazo možganov. Če je aktivirana predolgo, lahko zaradi izločanja aktivnih citokinov naraste oblikovanje starostnih pik, ki vsebujejo tau-protein hiperfosforilizacijo, ki spodbudi razvoj živčnih plakov. Mikroglia se veže z $A\beta$ receptorji in proizvaja proste radikale, citokine in glutamatne agente, ki povzročajo smrt celic in dolgoročno degeneracijo živčnih celic (Li, M Tan, Jiang in L Tan, 2014).

4 PREHRANA

Hrana je pomembna v vsakdanu posameznika in ima poleg hranilne vrednosti tudi simbolni pomen. Kakšno hrano vnašamo v telo vpliva na naše zdravje, počutje in sposobnost učinkovitega funkcioniranja. S tem, ko smo ozaveščeni o željenih in manj željenih učinkih, ki jih lahko sprožijo določena hranila, pripomoremo k boljšemu zdravju ali pa vsaj k lažšanju simptomov določenih bolezni.

Z določeno hrano lahko vplivamo na dejavnike tveganja za razvoj bolezni. Različni vzorci prehrane naj bi imeli različne vplive na pojavnost AD. Prehrana, ki prevladuje na zahodu vsebuje veliko rdečega in procesiranega mesa, rafiniranega zrnja, sladice in sladkarije, kar vpliva na nalaganje β A in na povečanje OS in posledično poveča tveganje obolevnosti za AD. Japonska prehrana vsebuje veliko rib, rastlinske hrane (npr. zelenjava, sadje, alg itd.) in manj ogljikovih hidratov in živalskih maščob. Raziskave so pokazale, da takšna prehrana zmanjša tveganje za AD. Mediteranska prehrana bogata z zelenjavo, ribami, oreščki, olivami in s sadjem ter kruhom prav tako zmanjša tveganje za AD (Hu idr., 2013).

Določena hrana vsebuje mikrohranila, ki delujejo tako, da zaščitijo naše celice pred degeneracijo in s tem zmanjšajo dejavnike tveganja. Študije kažejo, da imajo mikrohranila kot so B-kompleks vitamini, D vitamin, polinenasičene maščobne kisline in antioksidanti zaščitne učinke in spodbujajo živčno plastičnost in upočasnijo nevrodegeneracijo (Cardoso, Cominetti in Cozzolino, 2013).

4.1 Sprememba prehrane

Vsebina in način predelave hrane se je spremenil v sedmih glavnih nutritivnih lastnostih: v glikemični obremenitvi, sestavi maščobnih kislin, sestavi makronutrientov, gostoti mikrohranil, kislinsko-bazičnem ravnovesju, razmerju natrij-kalij in v vsebnosti vlaknin. Kombinacija naših starodavnih genov, ki se niso dosti spreminjali, s temi novimi prehranskimi uvedbami bi lahko bila recept za sodobne, civilizacijske bolezni (Cordain idr., 2005). Glikemični indeks hrane nam pove kako hitro se hrana pretvori v krvni sladkor. Rafinirana žita in sladki produkti vsebujejo večji glikemični indeks kot zelenjava ali sadje. Če takšno hrano dolgo časa uživamo, pusti posledice na metabolizmu in zdravju (npr. hiperglikemija, metabolični sindrom, srčno-žilna obolenja, debelost itd.). S predelano hrano se je spremenil tudi vnos maščob, povečala se je poraba predelanih (hidrogeniranih) maščob, ki zvišujejo možnosti obolenja za sodobnimi boleznimi. Vnos proteinov v vsakodnevni prehrani se je zmanjšal na račun OH. Narasla je poraba sladkorjev, ki znižajo gostoto mikrohranil (vitaminov in mineralov) v hrani, posledično ljudje s prehrano le-teh ne vnesejo dovolj. Poleg tega predelana hrana vsebuje veliko manj vlaknin kot nepredelana

(npr. netopna vlakna v hrani pomagajo zmanjšati količino LDL v krvi, dajejo občutek sitosti in pomaga pri presnovi), kar lahko pripelje do raznih zdravstvenih težav (npr. zaprtje, hemoroidi, krčne žile itd.). Narastlo pa je tudi uživanje natrija ter zmanjšal se je vnos kalija, predvsem zaradi daljše obstojnosti predelane hrane, kar povezujejo s povečano obolevnostjo za osteoporozo, nespečnostjo, rakom na prebavilih itd. (Cordain idr., 2005).

Pred razvojem kmetijstva in živinoreje je bila prehrana človeka omejena na prosto živeče živali in divje rastline. Ko sta se razvila poljedelstvo in živinoreja, se je prehrana ljudi spremenila, vendar ta še vseeno ni bila zelo predelana, ker mehanizacija še ni bila razvita. Prehrana se najbolj spremeni z industrijsko revolucijo, saj je le ta omogočila večjo kvantiteto in kvaliteto pridelka. Meso, ki so ga ljudje uživali v preteklosti je bilo večinoma od divjih živali, z industrijsko revolucijo pa je izgubilo nekaj svoje prehranske vrednosti, saj se živali ne gibajo prosto in ne uživajo kvalitetne hrane kot so jo nekoč (Cordain idr., 2005).

4.2 Ogljikovi hidrati

So najbolj pomemben prehranski vir energije v svetu. V to skupino spadajo vlaknine, sladkorji in škrob. V povprečju predstavljajo 40-80% našega dnevnega vnosa hrane. Delimo jih na disaharide (npr. saharoza), oligosaharide, ki so sestavljeni iz dveh ali treh monosaharidov (npr. sladkorni trs) in polisaharide, ki so sestavljeni iz več monosaharidov (npr. škrob) (Cummings in Mann, 2010).

Ko v telo vnesemo OH, se dvigne krvni sladkor in pade nivo živčnih prenašalcev kot so serotonin, adrenalin in noradrenalin, GABA in dopamin. Telo porabi vitamine B-kompleks, ki so potrebni za izdelavo živčnih prenašalcev. Zniža se nivo magnezija, kar oslabi delovanje živčevja in jeter. Sproži se glikacija (biološki proces, kjer se glukoza, proteini in nekatere maščobe prepletejo s čimer postanejo tkiva neelastična), kar prispeva k degeneraciji oziroma h krčenju možganovine) (Perlmutter, 2015).

4.2.1 Sladkor

Poznamo več vrst sladkorja: glukoza, saharoza, fruktoza, laktoza itd. Včasih jo je bilo težko pridobiti in ker je glukoza glavni vir energije za večino telesnih celic vključno z možgani, je telo razvilo poseben mehanizem, ki poskrbi za to, da se nekatere druge snovi spremenijo v glukozo (npr. glukozo lahko naredi iz beljakovin in maščob-glukoneogeneza). Prav tako je telo tekom evolucije razvilo več mehanizmov za shranjevanje in dvigovanje krvnega sladkorja (npr. hormoni). Na žalost pa je telo razvilo samo en mehanizem za zniževanje krvnega sladkorja in to vlogo izvaja inzulin (Grad,

b.d.). Če telo potrebuje glukozo, mora povišati raven inzulina v krvi. Insulin je hormon, ki je odgovoren za transport glukoze iz krvi do mišičnih, maščobnih in jetrnih celic, namreč glukosa predstavlja omenjenim celicam gorivo. Če v telo vnašamo veliko sladkorja, se celice prilagodijo in zmanjšajo število receptorjev za insulin, kar vodi do inzulinske rezistence. Takšne celice se ne odzovejo na insulin in glukoze ne črpajo iz krvi, zato trebušna slinavka proizvede še več inzulina, s čimer omogoči prehod sladkorja iz krvi v celice. Če takšno stanje traja dolgo, se razvije diabetes tipa 2. Insulin je anaboličen hormon, ki omogoča nastanek in shranjevanje maščobe ter spodbuja vnetje. Predebeli ljudje in tisti z diabetesom 2 imajo dvakrat večjo možnost, da zbolijo za AD (Perlmutter, 2015).

Dieta, ki je bogata z maščobami in/ali fruktozo, prispeva k inzulinski rezistenci in posledično k okrnjeni kognitivni sposobnosti. K debelosti in inzulinski rezistenci ogromno pripomorejo enostavni sladkorji in nasičene maščobe, kar vpliva na metabolizem možganov in na njegove zaščitne mehanizme. Če podganam dodajamo v vodo fruktozo in jih hranimo z visoko maščobno in sladko dieto, bo razvila rezistenco na insulin, nastale bodo okvare na hipokampusu, plastičnost sinaps se bo zmanjšala in upadle bodo kognitivne funkcije (Anderson, Qin, Canini, Poulet in Roussel, 2013).

4.3 Maščobe

Maščoba je gorivo za naše telo in je glavni gradnik CŽS (Perlmutter, 2015). Nekatere maščobe vnesemo v telo s prehrano, druge pa je naše telo sposobno sintetizirati samo. Lipide, ki jih pridobimo s hrano, pridobivamo iz različnih virov kot so različne rastline (npr. semena, avokado, oreščki, listi različnih rastlin itd.) in živali (npr. jajca, ribje olje, mleko, maščoba okoli mesa itd.). V zahodnih državah maščoba, ki jo pridobijo s prehrano predstavlja 30-40% vse energije pridobljene s hrano, v vzhodnih državah pa je ta odstotek manjši (Skeaff in Mann, 2012).

Skupno vsem maščobam je, da so v vodi netopne. Poznamo različne lipide, ampak v grobem jih razvrščamo v nasičene in nenasičene maščobe. Razlika med njimi je samo v tem, katera maščobna kislina je vezana na glicerol. Saturirane ali nasičene maščobe (npr. meso, mast, mleko) imajo med seboj samo enojne vezi, nenasičene maščobe (oreščki, semena itd.) pa imajo med seboj tudi dvojne in trojne vezi. Nenasičene maščobe se delijo naprej na mononasičene in polinasičene maščobe. Maščobam, ki sestavljajo olja in masti rečemo tudi triacilgliceroli. Poznamo še fosfolipide, ki tvorijo celične membrane ter so pomemben vir esencialnih maščobnih kislin in sterole, katerih najbolj znan predstavnik je holesterol. Maščobe vsebujejo tudi vitamin A, E in D (Skeaff in Mann, 2012).

Maščobe same po sebi niso škodljive. Ko pa jih naša prehrabna industrija predela, da so bolj obstojne na sobni temperaturi in obdržijo trdno obliko, jih hidrogenira. Naravne maščobe tako postanejo tako imenovane trans-maščobe, katere vnesemo v telo s predelano hrano (npr. margarine, piškoti itd.) (Skeaff in Mann, 2012).

Vse maščobe niso škodljive. V neki raziskavi so poizkušali opredeliti kakšno prehrano imajo posamezniki stari od 65 let naprej, ki so jih preučevali 4 leta. V teh letih jih je 280 od 800 kandidatov zbolelo za katero izmed demenc. Ugotovili so, da se je pri tistih, ki so jedli ribe vsak dan, tveganje zmanjšalo za 44%, pri tistih, ki pa rib niso vključili v svoj jedilnik, pa so opazili 37% večjo možnost za demenco (Perlmutter, 2015). Tudi meta-analiza, ki so jo izvedli leta 2010, ni pokazala povezave med vnosom nasičenih maščob in povečanim tveganjem za kronične srčne bolezni, kardio-vaskularne bolezni in kapi (Siri-Tarino, Sun, Hu in Krauss, 2010).

Ljudje, ki uživajo veliko nasičenih in trans maščob imajo povečano tveganje obolenja za AD kot tisti, ki uživajo monanasičene in polinasičene maščobne kisline (Moriss in Tangney, 2014).

4.3.1 Holesterol

Deluje kot antioksidant, kot prekursor vitamina D in drugih hormonov, kot gradnik celičnih membran in kot gorivo za možgane. Ker nevroni, ne morejo proizvesti večje količine holesterola, ga je potrebno vnesti s prehrano. Holesterol delimo na lipoprotein nizke gostote (LDL), katerega naloga je, da prestra holesterol in ga dostavi nevronskim celicam, in na holesterol visoke gostote (HDL), ki prenaša holesterol iz tkiva nazaj v jetra in ga odstranjuje iz sten žil (Skeaff in Mann, 2012).

Holesterol fizično spremeni glukoza, ki ga oksidira (sladkorne molekule se ga oklenejo in s tem spremenijo njegovo obliko). Posledično postane manj uporaben, poveča pa se tudi tvorba prostih radikalov (Perlmutter, 2015).

V optimalnih pogojih holesterol možgane varuje, kar dokazuje tudi študija, v kateri so primerjali skupni holesterol in kognitivne sposobnosti. Raziskava je vključevala 5209 posameznikov, starih od 30 do 62 let, ki še niso doživeli srčnega napada, kapi in niso imeli znakov srčno-žilnih bolezni. Poleg starosti in spola so opazovali še psihosocialne probleme, telesne značilnosti in genske vzorce. Na vsake 4-6 let so izvajali kognitivne teste (spomin, učljivost, konceptualiziranje, koncentracijo, pozornost, abstraktno mišljenje in organizacijske sposobnosti). Izkazalo se je, da imajo ljudje z nižjim skupnim holesterolom slabše rezultate pri merjenju kognitivnosti, ljudje z najvišjim holesterolom pa so dosegli najboljše rezultate (Elias, K., Elias, M., D'Agostino, Sullivan in Wolf, 2005).

4.4 Antioksidanti

Antioksidanti so molekule s stabilno strukturo, ki s svojimi elektroni reagirajo na proste radikale v celicah in s tem preprečujejo škodo, ki jo le-ti povzročajo (Pečar, 2001). Najdemo jih v vseh vrstah sadja in zelenjave. Več barve kot vsebuje zelenjava, več je v njej prisotnih antioksidantov. Nekoč smo uživali hrano, ki je bila polna antioksidantov, v današnjih časih pa s predelavo, obdelavo in industrijsko proizvodnjo hrane v umetnih pogojih le-te uničimo. Antioksidanti rastlini omogočijo, da se med fotosintezo, ko pridobiva ogljikove hidrate, obrani pred prostimi kisikovimi radikali. Antioksidanti so vseh mogočih oblik in velikosti in nam pomagajo, da se obranimo različnih kroničnih obolenj (Lustig, 2014).

Da bi zaščitil celice in organe pred oksidativnim stresom, je naše telo razvilo kompleksen zaščitni sistem. Slednji vključuje komponente, ki nevtralizirajo proste radikale, ki nastajajo v našem telesu. Prva izmed komponent so antioksidanti, ki jih pridobimo s prehrano (npr. vitamin C), druga komponenta so antioksidacijski encimi, ki katalizirajo proste radikale in zadnja, tretja komponenta so številni drugi fitonutrienti, ki so prisotni v različnih rastlinskih živilih (Percival, 1996).

Antioksidante delimo na eksogene (ti se nahajajo izven organizma) in endogene (ustvarjajo se v organizmu). Med eksogene spadajo vitamini, bioflavonoidi, klorofili, saponini itd. Minerali in oligoelementi sami po sebi niso antioksidanti, vendar so pomembni pri sintezi encimov in koencimov, ki imajo funkcijo endogenih antioksidantov. Endogenih antioksidantov se v telesu ne ustvari dovolj, da bi se borili z vsemi prostimi radikali, zato jih je potrebno vnesti s hrano (Pečar, 2001).

Vitamin C, beta karoten (največ ju je v sadju in zelenjavi) in vitamin E (cela žita, nenasičena maščoba in hladno stiskana olja) so najbolj znani antioksidanti, ki jih zaužijemo s prehrano. C vitamin je najpomembnejši vodotopni antioksidant v izven celičnih tekočinah. Njegova značilnost je, da nevtralizira reaktivne kisikove spojine (RKS) v vodni fazi, še preden se začne peroksidacija lipidov. Vitamin E je velik antioksidant, prooksidant, ki je topen v maščobi in je najbolj učinkovit pri prekinjanju verig v celični membrani, saj brani membransko maščobno kislino pred peroksidacijo lipidov, v preveliki količini pa je toksičen. Betakaroten in ostali karotenidi zagotavljajo antioksidativno zaščito tkivom, ki so bogata z maščobami. Če se prehranjujemo s prehrano, ki ima nizko vsebnost maščob, lahko to negativno vpliva na absorpcijo vitamina E in beta karotena (Percival, 1996).

Poleg vsem znanih antioksidantov poznamo še številne druge antioksidante, ki jih najdemo v naravi, to so fitohranila, ki postajajo vedno bolj znana zaradi svojega blagodejnega delovanja (npr. flavonoidi, ki služijo kot modifikatorji biološkega odziva). Flavonoidi delujejo protivnetno, proti-alergeno, antivirusno in učinkujejo tudi proti raku in staranju. Poleg antioksidativnega učinka pa so učinkoviti tudi pri zdravljenju srčnih bolezni. V telo jih lahko vnesemo tako, da jemo čim bolj raznoliko zelenjavo in sadje (Percival, 1996).

Endogene antioksidante proizvede telo samo, saj si tako zagotovi pomoč pri obrambi pred prostimi radikali, ki povzročajo poškodbe celic. Sem spadajo encimi in koencimi kot so: glutation peroksidaza, katalaza, superoksid dismutaza, koencim Q10 itd. Sintezo endogenih antioksidantov spodbuja tudi redna telesna vadba (Percival, 1996). Endogeni antioksidanti presnovijo toksične snovi, za kar potrebujejo kofaktorje kot so: selen, železo, baker, cink in mangan itd. S pomočjo kofaktorjev je njihovo delovanje optimalno. Če v telo ne vnesemo dovolj teh mikrohranil, naša antioksidativna obramba ne deluje v takšni meri kot bi lahko. Raziskave kažejo, da hrana, ki jo kupimo, ne vsebuje toliko teh hranil kot jih je včasih, saj je zaradi načina pridelave osiromašena (Percival, 1996).

Med endogene antioksidante spada tudi lipoična kislina. Imenujejo jo tudi univerzalni antioksidant, saj ima sposobnost zmanjšati količino prostih radikalov, sodeluje z ostalimi antioksidanti, vpliva na izražanje genov, se dobro absorbira in dvigne nivo glutaciona. Kaže potencialne terapevtske učinke za zdravljenje degenerativnih bolezni, zastrupitev s težkimi kovinami, diabetesa, HIV itd. (Lester, Witt in Tritschler, 1994).

Glutacion je vodotopen in sintetiziran iz aminokislin glicina, glutaminske kisline in cisteina. Njegova vloga je, da presnovi ksenobiotike in neposredno pogasi RKS, pomaga pa tudi pri prenosu aminokislin skozi membrane. Prisoten je v vseh celicah v telesu. Telo ga sintetizira samo, vendar se s staranjem, slabo prehrano, toksini, onesnaženjem itd. osiromaši njegova količina (Hyman, 2010).

Ko so primerjali koncentracijo antioksidantov med pacienti z AD in med kontrolno skupino, so odkrili, da imajo bolniki z AD zmanjšano koncentracijo antioksidantov kot so vitamin A, C in E v plazmi, možganskem likvorju in v možganih (Chang, 2010).

5 RASTLINE, ZELI

Vedno več raziskav ugotavlja pozitivno korelacijo s spremembo prehrane in uvedbo nekaterih izmed hranil ter razvojem nevrodegenerativnih bolezni (Cardoso, Cominetti in Cozzolino, 2013; Essa idr., 2012; Hu idr., 2013; Lobo, Patil, Phatak in Chandra, 2010). Kot že prej omenjeno, za AD še niso odkrili učinkovitega zdravila, ki bi preprečevalo bolezen, prav tako pa številna obstoječa zdravila za lajšanje simptomov AD nekaterim pomagajo, drugim pa spet ne. Posledično bi bilo smiselno preučiti možnost uporabe snovi iz rastlin oz. zeli za namene lajšanja simptomov pri posameznikih, kateri so neodzivni na obstoječa zdravila za lajšanje simptomatike pri AD.

5.1 Prehranski viri kot preventiva pred AD iz našega okolja

S pomočjo vnosa določenih rastlin v našo prehrano, lahko zmanjšamo število prostih radikalov v telesu in tako lahko z njihovo pomočjo vplivamo na zdravljenje AD. Več raziskav je že ugotovilo povezavo med nezadostnim vnosom hrane bogate z antioksidanti ter polifenoli in razvojem ND bolezni (Chang idr., 2010).

Rastline, sadje in oreščki nam ponujajo veliko različnih učinkovin, ki igrajo pomembno vlogo pri zdravljenju bolezni kot je AD. Naravne fitospojine kot so polifenolni antioksidanti v sadju, zeliščih itd. lahko izboljšajo kognitivne funkcije in spomin ter zmanjšujejo vnetja (Essa idr., 2012).

Polifenoli so kemične substance v rastlinah, ki vsebujejo več kot eno enoto fenola. Njihova naloga je ščititi rastline pred ultravijolično radiacijo, boleznimi, pesticidi in pred fizično poškodbo. Ščitijo pa tudi živali in ljudi, saj aktivirajo številne celične procese, ki služijo nevronom (Wollen, 2010).

Ker so določene rastline in sadeži polni antioksidantov, nam lahko pomagajo pri oksidativnem stresu v našem telesu, kar posledično pripomore tudi k zmanjšanju tveganja za razvoj ND bolezni (Essa, idr., 2012; Krikorian idr., 2010).

5.1.1 Borovnice (*Vaccinium angustifolium*)

Predstavljajo bogat vir polifenolov (npr. flavonolov, fenolne kisline in antocianinov), ki zmanjšujejo tveganje za degenerativne in kardiovaskularne bolezni. Raziskovalci pa preučujejo tudi, če ima redno uživanje borovnic učinek na OS, vnetje in na funkcijo endotelijskih celic (notranja plast obtočil) (Essa idr., 2012).



Slika 1: Vaccinium angustifolium.

Znanstveniki (Joseph idr., 1999) menijo, da so nekatere demence povezane s starostjo posledica OS, ki pa se lahko izboljša z vnosom antioksidantov. Zato so podganam, ki so že kazale znake demence, 8 tednov dodajali dodatke (borovnice, jagode in špinačo). Izkazalo se je, da ima hrana obogatena predvsem z borovnicami, pozitivne učinke na upočasnitev nevrnskega in kognitivnega staranja. Kar kaže na to, da pri zdravljenju nevroloških in kognitivnih funkcij ne smemo zanemariti vpliva sadja in zelenjave.

Druga študija je preverjala učinek dnevnega vnosa borovničevega soka (pripravljenega iz divjih zamrznjenih borovnic) na devetih starejših posameznikih, ki so že kazali znake blage kognitivne motnje. Po 12 tednih so preverili kognitivne funkcije in rezultate primerjali s kontrolno skupino, ki je prejela placebo. Rezultati so pokazali, da ima vnos borovnic v prehrano, ugoden učinek na nevrološke mehanizme, izboljšalo se je izločanje glukoze in popravila se je hiperinzulinemija, kar posledično zmanjšuje vnetne procese v telesu in lahko privede do zmanjševanja nalaganja beta-amiloida in izboljšanja celičnega signaliziranja v centrih za spomin (Krikorian idr., 2010).

Če borovnice uživamo dalj časa, najdemo antocianine v specifičnih delih možganov kot sta hipokampus in neokorteks, ki sta odgovorna za naše kognitivno funkcioniranje. Antocianini so povezani tudi s povečanim nevrnskim signaliziranjem v hipokampusu, izboljšajo pa tudi metabolično funkcijo, saj so po delovanju podobni inzulinu (Krikorian idr., 2010).

5.1.2 Murva (*Morus nigra*)

Zdravilne učinkovine imajo listi, sadje in tudi lubje in veje. Vsebuje bioflavonoide, ki so naravni antioksidanti in antocianinske fenole, ki zaščitijo nevrone (Essa idr., 2012).

Izvedena je bila raziskava na miškah, ki so jim z D-galaktazo povzročili možganske poškodbe, podobne poškodbam pri starajočih se možganih (neurofibrilarna degeneracija, skrčenje, upad kognitivnih funkcij itd.). D-galaktoza je ena izmed sladkorjev, ki se ob visoki koncentraciji pretvori v galaktitol, ki se zbira v celicah, kar vodi v nastajanje RKS in v degeneracijo možganov. Ko pa so te miši zdravili z izvlečkom iz listov murve, so te patološke spremembe skoraj popolnoma izginile oziroma so nevroni spet normalno funkcionirali, kar potrjuje dejstvo, da izvleček izboljša kognitivne sposobnosti in neurodegeneracijo po dolgi aplikaciji D-galaktoze pri miškah, kar lahko povežemo z aktivnostjo antioksidacijskih encimov in posledično z zmanjševanjem oksidativnega stresa. Kot že omenjeno, prosti radikali in OS pripomoreta k hitrejšemu staranju in k razvoju s starostjo povezanih nevroloških okvar (tudi AD), zato bi



Slika 2: *Morus nigra*.

lahko te učinkovine uporabili, da bi upočasnili procese staranja in degeneracijo pri kroničnih boleznih (Turgut idr., 2015).

V murvah so odkrili tudi oksid-resveratrol (OXY), ki deluje kot inhibitor tirozinaze. OXY je naravni stilbeni analog resveratrola (RES). Stilbeni so prisotni v rastlinah kot so grozdje, murve, borovci itd. Najbolj je poznan RES. OXY ima antivirusne, nevroprotektivne, hepatoprotektivne, protivnetne lastnosti ter z inhibicijo β -sekretaze zmanjša izdelavo beta-amiloida (Chang idr., 2010).

5.1.3 Jagode (*Arbutus unedo*)

Je nizek grm, ki je poznan po vsej Evropi. Uporabljamo tako plodove kot liste. So polne polifenolov z antioksidativnim učinkom in izmed vseh vrst jagodičevja vsebujejo največ askorbinske kisline, vsebuje pa tudi salicilno kislino. Uporabljajo se za zdravljenje kože, imajo diuretične in protivnetne učinke, pomagajo pri vnetju živcev, zmanjšajo tveganje za srčni napad itd. Vsebujejo tudi antocianine, ki pomagajo zatirati rast rakavih celic (Skrovankova, Sumczynski, Mlcek, Jurikova in Sochor, 2015). Polne pa so tudi taninov, vitamina C, E in karotenoidov.



Slika 3: *Arbutus unedo*.

Ko so podganam, ki so jih izpostavili ^{56}Fe sevanju, ki povzroči težave pri spominu in orientaciji v prostoru, predpisali 8 tedensko dieto z ekstraktom iz jagod, se jim je izboljšal prostorski in splošni spomin, prav tako pa je ekstrakt omilil posledice sevanja (Shukitt-Hale, Carey, Jenkins, Rabin in Joseph, 2007).

5.1.4 Grozdne peške

Grozdje in grozdne produkte poznamo že zelo dolgo. Uporablja se za različne namene: vino, rozine, sok, marmelade itd. Vsebuje različne vrste polifenolov in ima mogoče ravno zaradi tega toliko pozitivnih učinkov na telo, kot so: protivnetne, protirakave, protivirusne in hepatoprotektivne učinke, ščiti nevrone in srce, ter deluje kot antioksidant. Antocianini, ki jih vsebuje pa lahko preprečijo napredovanje nevrodegenerativnih boleznih, saj inhibirajo vnetne procese in zmanjšujejo OS (Georgiev, Ananga in Tsolova, 2014).



Slika 4: Grozdne peške.

Koncentrat iz grozdnih pešk vsebuje veliko polifenolov in ima močne antioksidantne in protivnetne učinke, ki celično membrano varujejo pred oksidativnim stresom, znižuje oksidacijo LDL holesterola in če ga zaužijemo nekaj ob obroku bogatim z maščobami, se v plazmi ne bo povečala peroksidacija lipidov, kot se navadno zgodi po takšnem obroku. Prav tako preprečuje vnetje in napredovanje rakavih celic (Kidd, 2009).

Študija, ki so jo izvedli leta 2014 na miškah, ki so jih zdravili z ekstraktom grozdnih pešk, soka grenivke in resveratrol (RES), je pokazala, da ekstrakt iz grozdnih pešk lahko prečka MKB in prepreči nabiranje amiloida in izboljša kognitivne funkcije. Vendar zdravljenje ne zmanjša nevrofibrilarne patologije na hipokampusu (Wang idr.).

Grozne peške vsebujejo tudi RES, to je polifenol, ki ga najdemo tudi v rdečem vinu. Ta ščiti celice pred različnimi škodljivimi faktorji. Deluje na centralni živčni sistem, saj lahko prečka MKB. Izboljša kognitivne funkcije, zmanjša količino malondialdehida (nastane v možganih zaradi oksidacije lipidov) in količino nitratov, ter napolni izpraznjene zaloge glutationa. Štejejo ga tudi med zaščitne dejavnike pri AD, saj zaradi svojega delovanja kot antioksidant prepreči toksičnost β -amiloida in preko aktivacije sirtuinov posredoma omejevanje kaloričnega vnosa. Le ta pa zmanjša nalaganje β -amiloida in ostale patologije, ki jo povzroča β -amiloid. RES je posledično kandidat za nadaljnje raziskave v povezavi z zdravljenjem AD (Davinelli idr., 2012).

5.1.5 Zeleni čaj (*Camellia sinensis*)

Priljubljena pijača predvsem na Kitajskem in Japonskem, pa tudi v zahodnem svetu ima vedno več privržencev. Zeleni čaj so v bistvu posušeni listi čajevca, ki so rahlo podvrženi oksidaciji. Posledično zeleni čaj vsebuje polifenolne antioksidante, ki pomagajo pri preprečevanju kroničnih bolezni (tisti, ki redno pijejo zeleni čaj imajo manj možnosti, da zbolijo za rakom in za boleznimi srca in ožilja), prav tako pa ob nanosu na kožo le-to varujejo pred sončnimi opeklinami. Vsebuje tudi tein, ki povečuje miselno zbranost in koncentracijo, pomagal pa naj bi tudi pri zdravljenju sladkorne bolezni, saj znižuje raven sladkorja v krvi (Velika knjiga o zeliščih, 2010).



Slika 5: *Camellia sinensis*.

Polifenoli v zelenem čaju lovijo proste radikale, izločajo kovine in imajo velik vpliv na signalne poti in preživetje celice. Najbolj zastopan je flavonoid epigalokatehin galat, ki naj bi imel sposobnost reguliranja procesiranja APP, ki je prekurzor za β -amiloid. Če le-tega

nekaj časa dajemo miškam, lahko opazimo padec APP in sAPP (topna APP), ki sta posrednika pri formaciji β A (Essa, 2012).

Katehini v zelenem čaju povezujejo z več ugodnimi učinki. Ščitil naj bi možgane pred škodo, ki jo povzroči nalaganje β A, kontrolira homeostazo kalcija in procesiranje APP. Izloča kovinske ione in tako ščiti pred poškodbo prostih radikalov in pred oksidacijo DNA. Pospeši tudi oksidacijo maščobe, kar vodi v izgubo teže. So močni antioksidanti in protivnetni faktorji, saj izločajo prosto železo in baker, ki bi sicer katalizirala generacijo prostih radikalov. Imajo sposobnost reguliranja detoksikacijskih encimov in ščitijo DNA pred oksidativno škodo (Kidd, 2009).

5.1.6 Oreh (*Juglans regia*)

Vsebuje različne fitokemikalije kot so polifenoli, fitosteroli, mikronutrienti, α -linolenska, linolna kislina in polinenasičene maščobe, ki zmanjšajo oksidacijo in vnetje pri možganskih celicah, izboljšajo nevrogenozo ter celično signaliziranje. Polifenoli v predelih striatuma in hipotalamusa



Slika 6: *Juglans regia*.

(regije, ki so odgovorne za spominske funkcije) spodbujajo homeostazo kalcija (Poulose idr., 2014).

Vnos oreha v prehrano izboljša spomin, kognicijo in motorične funkcije pri starejših živalih. Oreh vsebuje tudi melantonin, ki vpliva na cirkadiani ritem v telesu. Če ga primanjkuje, se poveča nalaganje β A, kar vodi do kognitivne okvare. Tako pri študijah na glodalcih kot na ljudeh se je izkazalo, da oreh pomaga izboljšati motorično in kognitivno delovanje, izboljša tudi kardiovaskularno zdravje ter zmanjša kognitivni upad in tveganje za razvoj nevrodegenerativnih bolezni (Poulose idr., 2014).

V drugi študiji so preučevali vpliv ekstrakta oreha na celice PC12, pri katerih β A sproži RKS. Primerjali so kontrolno skupino, ki je niso zdravili z ekstraktom in skupino, ki so ji dodali ekstrakt. Izkazalo se je, da se je po zdravljenju z ekstraktom zmanjšala količina amiloida v celicah, kar lahko pomeni, da ima orehov ekstrakt sposobnost uničiti proste radikale ter zmanjša količino uničenih celic. Dieta, bogata z orehi lahko zmanjša β A toksikologijo, izgubo nevronov in tudi tveganje za razvoj AD (Muthaiyah, Essa, Chauhan, A. in Chauhan, V., 2013).

5.1.7 Žafran (*Crocus sativus*)

Prihaja iz družine perunikovk (Iridaceae) in raste v državah kot so Francija, Grčija, Slovenija, Kitajska, Monako, Indija itd. Najbolj je poznana uporaba žafrana v kuhinji, saj doda hrani zanimivo barvo in okus. Uporablja se tudi za medicinske namene, saj vsebuje krokin, kroketin in safranal. Ima antioksidativne, protivnetne, antidepresivne, proti-rakave, protibiolečinske, antikonvulzivne učinke in spodbuja spomin. Vpliva na možgane, srce, ledvica, jetra in pljuča (Razavi in Hosseinzadeh, 2015).



Slika 7: Crocus sativa.

V raziskavi, izvedeni leta 2010 so ugotovili, da ima žafran potencial za zdravljenje neurodegenerativnih bolezni kot je AD, saj zmanjša upad kognitivnih funkcij. Raziskavo so izvedli na odraslih podganah moškega spola, z injiciranim streptocozinom, katerim so aplicirali krokin. Zatem so preverjali kognitivne funkcije. Izboljšale so se sposobnosti za učenje, spomin in kognitivne sposobnosti (Khalili in Hamzeh, 2010).

5.1.8 Koriander (*Coriandrum Sativum*)

Spada med enoletnice in je znan po svojih aromatičnih listih in semenih, veliko se ga uporablja tudi v kuhinji. Posušena semena koriandra spodbujajo tek in pomagajo proti krčem. Pogosto se uporablja v kombinaciji s kumino in janežem za blaženje slabe prebave, napenjanja in vetrov (Velika knjiga o zeliščih, 2010).



Slika 8: Coruandrum Sativum.

Listi koriandra vsebujejo volatilno olje, flavonoidne glikozide, kafeinsko kislino, minerale in karbohidrate. Koriander je znan po analgetičnih, anksiolitičnih, antikonvulzivnih in protivnetnih učinkih (Essa idr., 2012).

Sveže stisnjeni listi koriandra imajo veliko antioksidantov in znižajo nivo peroksidacije maščob, zmanjšajo količino prostih radikalov v telesu in dvignejo nivo glutaciona, ki je pri bolezenskih stanjih nižji (Panjwani, Mishra in Banji, 2010).

5.1.9 Rožmarin (*Rosmarinus Officinalis*)

Prihaja iz družine usnjatic in se ga uporablja za zelo raznolike namene (prehrana, zdravila, okras itd). Za zdravilo se uporabljajo listi in cvetoči vršički. Napitek iz rožmarina spodbuja živce in krepi krvni obtok, spomin in koncentracijo. Olje pa pomaga pri mišičnih krčih in artritičnih bolečinah v sklepkih (Velika knjiga o zeliščih, 2010).



Slika 9: *Rosmarinus Officinalis*.

Vsebuje karnosole in karnosolsko kislino, ki delujejo antioksidativno. Karnosolska kislina vpliva tudi na sintezo NGF, ki vpliva na rast živčevja (Essa idr., 2012). Poleg že omenjenih učinkov pa ima rožmarin tudi protivnetne, antinociceptivne, antioksidativne, antitrombotične, antidiuretične in hepatoprotektivne učinke ter izboljša kognitivne sposobnosti. Ker zmanjšuje formacijo in nalaganje β A, ima potencial za zdravljenje AD, vendar so potrebne še nadaljnje in bolj točne raziskave (Habtemariam, 2016).

5.2 Drugi prehranski viri kot preventiva pri AD

5.2.1 Cimet (*Cinnamomum zeylanicum*)

Uporablja se kot začimba ali pa kot zdravilo in je eno izmed najstarejših zeliščnih zdravil. Vsebuje cimentaldehide, evgenole, cimetove acetate in alkohol, safrole, koumarin in cimetove esterske kisline. Cimet se v medicini uporablja za kontrolo krvnega sladkorja, ima antioksidativne, protimikrobne in protivnetne učinke, prav tako pa inhibira nabiranje tau, ki je povezan z AD. Uporaben je tudi pri zdravljenju diabetesa tipa 2 (Frydman-Marom idr., 2011).



Slika 10: *Cinnamomum zeylanicum*.

Zaradi inhibicije formiranja β A oligomerov in preprečevanja toksičnosti β A v živčnih PC12 celicah ima potencial za zdravljenje AD. Prav tako zmanjša količino plakov v možganih in izboljša kognitivne sposobnosti. Cimet vsebuje tudi proantocianide, ki *in vitro* inhibirajo nabiranje tau (Hamidpour, R., Hamidpour, M., Hamidpour, S. in Shalari, 2015).

5.2.2 Dvokrpi ginko (*Ginko biloba*)

V juri in triasu je bil rastlinski red Ginkgoales zelo razširjen, danes pa je Ginkgo edina ohranjena vrsta, ki jo na Japonskem in Kitajskem gojijo kot sveto drevo. Je eno izmed najbolj priporočenih zelišč v medicini. Za zdravilo se uporabljajo listi, včasih pa tudi sadeži. Raziskovalci so



Slika 11: Ginko biloba.

ugotovili, da ima močne protivnetne in antioksidativne učinke, spodbuja pretok krvi skozi žile in varuje celice proti strupi. Koristno deluje tudi pri zdravljenju motenj krvnega obtoka, vrtoglavice, astme in predmenstrualnega sindroma, povezujejo pa ga z AD, saj ima pozitivne učinke na koncentracijo, spomin in dviguje razpoloženje (Velika knjiga o zeliščih, 2010).

Ekstrakt iz listov vsebuje flavonoide, organske kisline in terenoide, ki delujejo nevroprotektivno (Kelley in Knopman, 2008). Ginko biloba ima antioksidativne učinke in pripomore k zmanjšanju OS, ki je prisoten v možganih bolnikov z AD, saj reducira število prostih radikalov in poveča število antioksidacijskih encimov. Učinkuje tudi na funkcije mitohondrijev, ki so pri AD spremenjeni in jih obrani pred RKS. Zmanjša tudi apoptozo celic, deluje protivnetno in prepreči tvorjenje in nalaganje β A (Shi, Liu, Wu in Yew, 2010).

5.3 Ayurvedske rastline

Nekatere raziskave kažejo, da Ayurvedska medicina pozna nekaj rastlin, ki pomagajo pri AD. Čeprav točni mehanizmi še niso znani, naj bi fitokemijske študije kazale, da nekateri deli teh rastlin vsebujejo flavonoide, tanine, polifenole, sterole, triterpene in alkaloidne, ki imajo širok spekter delovanja kot je npr. proti-vnetni, antioksidacijski, anti-amiloidogenetični, anti-holinesterazni in hipolipidemični učinek (Rao idr., 2012).

Ayurvedska medicina prihaja iz Indije in je tam priznana tudi kot tradicionalna medicina. Pozna veliko medicinskih pripomočkov za zdravljenje različnih težav. Težave z živčnim sistemom v Sanskritu imenujejo »VataVyadhi«, in le-te naj bi nastale zaradi neuravnoteženosti Vate (t.j. energija, ki potuje skozi možgane in živce ter kontrolira funkcije). Ko je Vata neuravnotežena, se pojavijo razne motnje živčnega sistema. V zapiskih iz leta 2012 je zapisano, kako se uporablja določena zelišča, da se ohranijo njihove kvalitete za zdravljenje različnih nevroloških bolezni, vključno z AD. Zelišča, ki jih imenujejo »nervini« imajo lastnosti, ki opolnomočijo delovanje živčnega sistema in

spomin. Spodaj so opisane rastline, ki obljublajo nove smeri pri zdravljenju AD in so priporočljive pri zdravljenju AD (Rao idr.).

5.3.1 Ašvaganda (*Withania somnifera*)

Spada v družino razhudnikov, raste v obliki majhnega grma, uporablja pa se njena korenina (Rao idr., 2012). Imenujejo jo tudi indijski ženšen. V Indiji jo uporabljajo že dolgo časa, saj je znana po nevroprotektivnih lastnostnih, kot so protivnetno in antioksidacijsko delovanje, inhibira β A, kalcij in AChE, ter zmanjšuje celično smrt. Poleg tega regenerira poškodovane aksone, dendrite in sinapse ter izboljša spomin (Wollen, 2010).



Slika 12: *Withania somnifera*.

Vsebuje alkaloidne, steroidne laktone, steroide, soli, flavonoide in spojine, ki vsebujejo dušik. Zaradi teh učinkovin deluje kot zaščita nevronov, saj poveča antioksidativno delovanje, zmanjša oksidativno škodo in izboljša plastičnost nevronov. Zaradi njene zmožnosti izboljšanja psihomotoričnih in kognitivnih sposobnosti ter zmožnosti zmanjšanja nalaganja β A, jo uporabljajo za zdravljenje AD (Dar, Hamid in Ahmad, 2015). Ašvaganda je adaptogen, vendar ima za razliko od ostalih adaptogenov, ki delujejo stimulatивно, pomirjajoč efekt. Ugotovili so, da pri več sesalcih pomirja CŽS in zmanjša simptome stresa (Rao idr., 2012).

Vsebuje veliko zdravilnih učinkovin kot so: alkaloidi, steroidni laktoni, fotosteroli, polifenoli in beta-sisteroli. Vodni ekstrakt iz ašvagande poveča holinergično aktivnost in prisotnost ACh in AChE pri podganah, kar pojasnjuje izboljšanje spominskih in kognitivnih sposobnosti (Schliebs idr., 1997).

Ašvaganda ščiti tudi celice PC-12 pred poškodbami z β A in prepreči tvorbo plakov (Jayaprakasam, Padmanabhan in Nair, 2010).

5.3.2 Kurkuma (*Curcuma longa*)

Spada v isto družino kot ingver in jo prepoznamo po značilni zlato-oranžni barvi. Izvira iz Azije. Kot zdravilo se uporablja koreniko, ki je učinkovita pri čiščenju krvi in pri zdravljenju vnetnih stanj (npr. prebavne motnje, artritis, kožna stanja itd.). Glavna učinkovina je kurkumin, ki je tudi odgovoren za značilno barvo. Ima močne antioksidativne in protivnetne učinke, znižuje raven LDL, zavira



Slika 13: *Curcuma longa*.

razvoj krvnih strdkov in zmanjšuje tveganje za razvoj nekaterih vrst raka (Velika knjiga o zeliščih, 2010).

Ker vsebuje vsaj deset različnih nevroprotektivnih učinkovin (deluje protivnetno, antispetično, inhibira formacijo $A\beta$ ga tudi odstranjuje itd.) in ker prehaja MKB, ima dobre potenciale za zdravljenje AD. Najbolj je učinkovita v kombinaciji s piperinom iz črnega popra (Wollen, 2010). Psom se s starostjo pojavijo patologije na možganih kot so oksidativne poškodbe, nalaganje βA in okvare spomina. Ko so pse stare 98-115 mesecev zdravili s koktejlom iz ekstraktov kurkume, zelenega čaja, popra, N-acetil cisteinom in R-alfa lipoične kisline, se jim je izboljšal prostorski spomin in motivacija (Head idr, 2012). Raziskava na miškah pa je pokazala, da kurkimin uspešno zmanjša nivo βA v možganih (Zhang, Browne, Child in Tanzl, 2010).

5.3.4 Brahmi (*Bacopa monnieri*)

Je trajnica, ki uspeva na vodi ali pa v zelo vlažni prsti. Pri nas je bolj poznan pod imenom božja milost. Uporabno je celo zelišče in ga Ayurvedska medicina že 500 let uporablja za krepitev možganov. Predpisujejo pa ga še za izboljšanje spomina, učenja in koncentracije, ter za zmanjševanje tesnobe (Velika knjiga o zeliščih, 2010).



Slika 14: *Bacopa monnieri*.

Brahmi inhibira acetilholinesterazo, zmanjša nalaganje βA in poveča krvni pretok. Zaradi antikonvulzivnih, antidepresivnih, analgetičnih, protivnetnih, anksiolitičnih, adaptogenih, hepatoprotektivnih, nootropičnih in imunostimulativnih učinkov pa je uporaben tudi v medicini. Velja za potencialno zdravilo tako za kognitivne bolezni kot tudi za tiste bolezni, ki jih povzroči OS (Aguiar in Borowski, 2013).

Raziskava, ki so jo izvedli na starejših posameznikih, kjer so ugotavljali učinke Brahmija na kognitivne funkcije je pokazala, da se le-te izboljšajo, poleg tega pa so se zmanjšali tudi depresivni simptomi (Calabrese idr., 2008).

5.3.5 Shankhapushpi (*Convolvulus pluricaulis*)

Sestavljena je iz štirih rastlin: *Convolvulus pluricaulis*, *Evolvulus alsinoides*, *Canscora decussata* in *Clitoria ternatea*. Mešanica teh rastlin ima antimikrobne učinke, deluje na CŽS in na kardiovaskularno aktivnost (Aulakh, Narayanan in Mahadevan, 1988).

Shankhapushpi je nootropična učinkovina, ki se veliko uporablja v Ayurvedski medicini. Uporabljajo jo proti staranju, stresu ter za lajšanje nevroloških bolezni, stimulira mentalne funkcije, spodbuja kognicijo, intelekt, pozornost in spomin (Amin in Sharma, 2015).



Slika 15: *Convolvulus pluricaulis*.

Vsebuje tiperpenoide, flavonol glikozide, antocianine in steroide, ki so odgovorni za nootropične in druge učinke. Deluje tudi pomirjajoče, saj regulira izločanje kortizola in adrenalina, priporočajo pa jo tudi za zdravljenje stresa, anksioznosti in nespečnosti (Rao idr., 2012).

Raziskava, v kateri so eni skupini mladih prostovoljcev nudili ayurvedsko psihoterapijo (*Satvavajaya Chikitsa*) brez farmakološkega zdravljenja, drugi skupini pa so dodali Shankhapushpi v obliki tablet, je pokazala, da se je kontrolni skupini, ki je prejela samo Ayurvedsko psihoterapijo izboljšal kratkoročni spomin, tistim, ki pa so prejeli dodatek pa se je močno izboljšal dolgoročni spomin (Amin in Sharma, 2015).

Shankhapushpi ima potencialne za zdravljenje AD, vendar bi bile potrebne še bolj podrobne raziskave na starejših ljudeh.

5.3.6 Gotu kola (*Centella asiatica*)

Drugo ime je azijski vodni popnjak in je v daljnem sorodu z zeleno in peteršiljem. V terapevtske namene se uporablja že dolgo časa, uporabni pa so vsi deli rastline. Deluje kot krepčilo za živce, saj ima pomirjajoč in krepčilen vpliv na nevrone ter živce, izboljšuje spomin, lajša tesnobo in upočasni senilnost. Pripisujejo mu tudi sposobnost celjenja ran, opeklin in krepitev krvnih žil (Velika knjiga o zeliščih, 2010).



Slika 16: *Centella asiatica*.

Vsebuje triterpenoidne saponine (aziatikozidi, centelozidi, madekasoidi in aziatično kislino), flavonoide, tanine, fitosterole, amino kisline in sladkorje (Throne Research, Inc, 2007).

Raziskava izvedena *in vitro* z vodnim ekstraktom iz *Centella asiaticae* je pokazala, da omenjena rastlina zaduši tvorjenje β A, zmanjša znotrajcelično RKS, uravnava homeostazo

kalcija in izboljša antioksidativni odziv celice, s čimer zaščiti celice pred toksičnostjo β A. Posledično bi lahko bila rastlina uporabna za zdravljenje AD (Pintella idr., 2009; Gray idr., 2015).

Gotu kola deluje tudi kot nervin in pomlajevalec, kot sedativ ter krepi spomin in kognitivne sposobnosti. Ekstrakt iz listov rastline izboljša prostorsko orientiranost, priklic spomina in sposobnost učenja pri podganah. Uporablja pa se tudi v kozmetiki, za eterična olja, za zdravljenje tumorjev in žilnih obolenj (Zheng in Qin, 2007).

5.3.7 Jyotishmati (*Celastrus paniculatus*)

Je ena izmed rastlin z nootropičnim učinkom, pogosto jo uporabljajo v kombinaciji z *Mandukaparni*, *Yastimadhu*, *Guduchi* in *Shankhapushpi*, ki ji rečejo *Medhya rasayanas*. Olje iz semen vsebuje različne terpenoide, sterole, seskviterpenoide in estre. Deluje antioksidativno, saj zmanjšuje preoksidacijo lipidov pri podganah. Olje iz semen naj bi pri odraslih podganah izboljšal spominske sposobnosti (Kulkarni, Girish in Kumar, 2012) in pomaga pri spominu in učenju, poleg tega pa ima tudi protivnetne učinke (Kulkarni, Agarwal in Garud, 2015).



Slika 17: *Celastrus paniculatus*.

5.3.8 Azijski ginseng (*Panax Ginseng*)

Spada med trajnice in ga najdemo v vzhodni Aziji, severni Kitajski in Koreji ter v vzhodni Sibiriji. V medicini je znan kot adaptogen, kar pomeni, da izboljša odpornost in odziv telesa na stres. Korenine vsebujejo zdravilne učinkovine, ki spodbujajo miselne in telesne sposobnosti, zmanjšujejo utrujenost, pomagajo pa tudi pri okužbah zgornjih dihalnih organov in znižujejo raven sladkorja v krvi (Velika knjiga o zeliščih, 2010).



Slika 18: *Panax Ginseng*.

Raziskave posameznikov z AD, ki so prejeli azijski ginseng v obliki prahu 12 dni zaporedoma, so pokazale, da se jim je stanje po omenjenem časovnem okviru izboljšalo (Wollen, 2010).

Ekstrakt iz ginsenga vpliva na os med hipotalamusom, hipofizo, nadledvično žlezo in imunskim sistemom, izboljša fizične in mentalne sposobnosti ter izboljša fagocitozo.

Uporabljajo ga za izboljšanje kognitivnih funkcij, boljšo fizično vzdržljivost, za krepitev imunskega odziva in hkrati pomaga pri zdravljenju diabetesa (Kiefer in Pantusco, 2003). Kratkoročno ali enkratno uživanje ginsenga ne dosega željenih rezultatov, dolgoročno uživanje ginsenga pa izboljša kognitivne funkcije pri bolnikih z AD (Heo idr., 2011). Ekstrakt iz ginsenga poveča sintezo ACh v možganih in inhibira njegovo degradacijo, kar poveča ACh v sinapsah in izboljša kognitivne funkcije (Lee, Yun, In in Sung, 2011).

6 ZAKLJUČEK

AD spada med najbolj pogoste nevrodegenerativne demence in napovedujejo, da bo njena pojavnost z leti samo še naraščala. Na razvoj bolezni vpliva več dejavnikov tveganja. Ena izmed pomembnejših dejavnikov sta tudi način in kvaliteta prehranjevanja.

Naše telo ima vgrajene obrambne mehanizme, ki ga ščitijo. S slabo prehrano, hitrim tempom življenja in s toksini iz okolja, so slednji prekomerno aktivni, s čimer se njihova protektivna funkcija spremeni v patološko.

Industrijska revolucija je močno vplivala na kvaliteto hrane, hkrati pa se je z njo zmanjšal tudi delež hrane, ki jo pridelamo sami. Ravno slednja ima največ hranil in učinkovin, ki bi podprle delovanje našega obrambnega sistema.

Prehrana, bogata z nasičenimi maščobami, prečiščenimi ogljikovimi hidrati in fruktozo, prispeva k inzulinski rezistenci in tvorjenju prostih radikalov. Posledično so okrnjene kognitivne funkcije in regeneracija celic. Vse maščobe niso škodljive, namreč holesterol možgane varuje. Kadar pa ga oksidira glukoza, le-ta postane manj uporaben.

Narava nam ponuja več različnih rastlin, ki lahko bolnikom z demenco pomagajo omiliti kognitivne motnje, spodbujajo regeneracijo nevronov in uspešno zmanjšujejo škodo, ki jo povzroča OS. K omilitvi simptomov pri AD pripomorejo rastline, ki se nahajajo v našem okolju (npr. borovnice, jagode, grozdne peške itd.), Vzhodna medicina pa priporoča še mnoge druge (Brahmi, Ašvaganda itd.). Ker učinkovito zdravilo za zdravljenje AD še ni odkrito, te rastline predstavljajo potencialne terapevtske možnosti.

Posledično želi zaključno delo opozoriti tako strokovno kot tudi splošno javnost o pomembnosti vnosa kvalitetne hrane v naše telo, hkrati pa želi pojasniti tudi, kakšna je vloga prehrane pri boju z OS in kakšna je njena vloga pri drugih nevšečnostih. Zbrani podatki bi lahko bili tudi osnova za nadaljnje bolj podrobne in natančne raziskave o tem, kako si lahko z naravnimi učinkovinami pomagamo, oziroma kako lahko poleg medikamentoznega zdravljenja služijo kot dodatna vrsta terapije pri zdravljenju Alzheimerjeve demence.

7 LITERATURA IN VIRI

Aguiar, S. in Borowski T. (2012). Neuropharmacological Review of the Nootropic herb *Bacopa monnieri*. *Rejuvenation Research*, 16(4), 313-326. doi: 10.1089/rej.2013.1431

Aloe, L., Rocco, M. L., Bianchi, P. in Manni, L. (2012). Nerve growth factor: from the early discoveries to the potential clinical use. *Journal of Translationam medicine*, 10:239. doi: 10.1186/1479-5876-10-239

Amin, H. in Sharma, R. (2015). Nootropic efficacy of Satvavajaya Chikitsa and Ayurvedic drug therapy: A comparative clinical exposition. *International Journal of yoga*, 8(2), 109-116. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479887/>

Anderson, R., Qin, B., Canini, F., Poulet, L. in Roussel, A. (2013). Cinnamon counteracts the negative effects of a high fat/high fructose diet on behavior, brain insulin signaling and Alzheimer-associated changes. *PLoS One*, 8(12):e83243. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24349472>

Aulakh, G. S., Narayanan, S. in Mahadevan, G. (1988). Phyto-chemistry and pharmacology of Shankapishpi-four varieties. *Ancient Science of Life*, 7(3-4), 149-156.

Blennow, K., J. de Leon, M. in Zetterberg, H. (2006). Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 368(9533), 387-403.

Bon, J. in Žmitek, A. (2012). Sodobni biološki načini zdravljenja depresivne motnje. *Zdravstveni Vestnik*, 81(7-8), 554-564.

Cacioppo, J. T. in Berntson, G. G. (2007). The Brain, Homeostasis, and Health: Balancing Demands of the Internal and External Milieu, *Research Gate*. doi:: 10.1093/oxfordhb/9780195342819.013.0006. Pridobljeno 4.8.2016 s https://www.researchgate.net/publication/232567887_The_Brain_Homeostasis_and_Health_Balancing_Demands_of_the_Internal_and_External_Milieu

Calabrese, C., Gregory, W., Leo, M., Kraemer, D., Bone, K. in Oken, B. (2008). Effects of a standardized *Bacopa monnieri* extract on cognitive performance, anxiety, and depression in the elderly: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of alternative and complementary medicine*, 14(6), 707-13. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18611150>

Cardoso, B. R., Cominetti, C. in Cozzolino, S. M. F. (2013). Importance and management of micronutrient deficiencies in patients with Alzheimer's disease. *Clinical Interventions in Aging*, 2013(8), 531-542. doi: 10.2147/CIA.S27983 Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3656646/>

Chang, R. C., Chao, J., Yu, M in Wang, M. (2010). Neuroprotective effects of oxyresveratrol from fruit against neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Neurochemical Research*, 37(9), 1829-1842. doi: 0.1007/s11064-012-0799-9

Connor, B. in Dragunow, M. (1998). The role of neuronal growth factors in neurodegenerative disorders of the human brain. *Brain Research Reviews*, 27(1), 1-39. doi:10.1016/S0165-0173(98)00004-6

Cordain, L., Eaton, S. B., Sebastian, A., Mann, N., Linderberg, S., Watkins, B. A., O'Keffe, J. H. in Brand-Miller, J. (2005). Origins and evolution of the Western diet: health implications for the 21st century. *American Journal of Clinical Nutrition*, 81(2), 341-354.

Cummings, J. in Mann, J. (2012). Carbohydrates. V *Essentials of Human Nutrition* (str. 22-45), J. Mann in A. S. Truswell (ur.). New York: Oxford University Press.

Dar, N. J., Hamid, A. in Ahmad, M. (2015). Pharmacologic overview of *Withania somnifera*, the Indian ginseng. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(23), 4445-4460. doi:10.1007/s00018-015-2012-1

Davinelli, S., Sapere, N., Zella, D., Bracale, R., Intrieri, M. in Scapagnini, G. (2012). Pleiotropic Protective Effects of Phytochemicals in Alzheimer's disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2012, 386527, doi:10.1155/2012/386527

Delagarza, V. W. (2003). Pharmacologic Treatment of Alzheimer's Disease: An Update, *American Family Physician*, 68(7), 1365-1373.

Drevenšek, G. (2016). *Alzheimer*. Študijsko gradivo, pridobljeno na e-učilnici.

Essa, M. M., Vijayan, R. K., Castellano-Gonzales, G., Memon, M. A., Braidly, N. in Guillemin, G. J. (2012). Neuroprotective Effect of Natural Products Against Alzheimer's Disease. *Neurochemical Research*, 37(9), 1829-1842. doi: 10.1007/s11064-012-0799-9

Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B., Sullivan, L. M. in Wolf, P. A. (2005). Serum Cholesterol and Cognitive Performance in the Framingham Heart Study. *Psychosomatic Medicine*, 67(1), 24-30.

Farlow, M. R., Miller, M. L. in Pejovic, V. (2007). Treatment Options in Alzheimer's Disease: Maximizing Benefit, Managing Expectations. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 25(5), 408-422. doi: 10.1159/000122962

Frydman-Marom, A., Levin, A., Farfara, D., Benromano, T., Scherzer-Attali, R., Vassar, R., ... Ovadia, M. (2011) Orally Administrated Cinnamon Extract Reduces b-Amyloid Oligomerization and Corrects Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease Animal Models. *PLoS ONE*, 6(1): e16564. doi:10.1371/journal.pone.0016564. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21305046>

Georgiev, V., Ananga, A. in Tsoleva, V. (2014). Recent Advances and Uses of grape Flavonoids as Nutraceuticals. *Nutrients*, 6(1), 391-415. doi: 10.3390/nu6010391

Grad, A. (b.d.). Sladkorna bolezen in možganska kap. Pridobljeno s <http://www.zdruzenjevb.com/clanki/pdf/sladkorna-kap.pdf>

Grey, N. E., Sampath, H., Zweig, J. A., Quinn, J. F. in Soumyanath, A. (2015). *Centella asiatica* attenuates β -amyloid-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Journal of Alzheimer's Disease*, 45(3), 933-946. doi:10.3233/JAD-142217

Habtemariam, S. (2016). The Therapeutic Potential of Rosemary (*Rosmarinus officinalis*) Diterpens for Alzheimer's Disease. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2016:2680409. doi: 10.1155/2016/2680409. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4749867/>

Hadjivassiliou, M., Grunewald, R. A. in Davies-Jones, G. A. B. (2002). Gluten sensitivity as a neurological illness. *Journal of neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 72(5), 560–563. doi:10.1136/jnnp.72.5.560

Hamidpour, R., Hamidpour, M., Hamidpour, S. in Shahlari, M. (2015). Cinnamon from the selection of traditional applications to its novel effects on the inhibition of angiogenesis in cancer cells and prevention of Alzheimer's disease, and a series of functions such as antioxidant, anticholesterol, antidiabetes, antibacterial, antifungal, nematicidal, acaracidal, and repellent activities. *Journal of Traditional and Complementary medicine*, 5(2), 66-70. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4488098/>

Head, E., Murphey, H. L., Dowling, A. L. S., McCarty, K. L., Bethel, S. R., Nitz, J. A., Pleiss, M., Vanrooyen, J., Grossheim, M., Smiley, J. R., Murphy, M. P., Beckett, T. L., Pagani, D., Bresch, F. in Hendrix, C. (2012). A Combination Cocktail Improves Spatial Attention in a Canine Model of Human Ageing and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 32(4), 1029-1042. doi:10.3233/JAD-2012-120937

Heo, J., Lee, S., Oh, M. J., Park, H., Shim, J., Chu, K., in Kim, M. (2011). Improvement of cognitive deficit in Alzheimer disease patients by long term treatment with Korean red ginseng. *Journal of Ginseng Research*, 35(4), 457-461. doi: 10.5142/jgr.2011.35.4.457
Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659550/>

Hu, N., Yu, J.-T., Tan, L., Wang, Y.-L. in Sun, L. (2013). Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, 2013:524820. doi: 10.1155/2013/524820.
Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3705810/>

Hutton, M. in Hardy, J. (1997). The presenilins and Alzheimer's disease. *Human Molecular Genetics*, 6(10), 1639-1646. doi: 10.1093/hmg/6.10.1639

Jayaprakasam, B., Padmanabhan, K. in Nair, M. G. (2009). Withanamides in *Withania somnifera* fruit protect PC-12 cells from β -amyloid responsible for Alzheimer's disease. *Phytotherapy Research*. 24(6), 859-863. doi:10.1002/ptr.3033

Joseph, J. A., Shukitt-Hale, B., Denisova, N. A., Bielinski, D., Martin, A., McEwen, J. J. in Bickford, P. C. (1999). Reversals of Age-Related Declines in Neuronal Signal Transduction, Cognitive, and Motor Behavioral Deficits with Blueberry, Spinach, or Strawberry Dietary Supplementation. *The Journal of Neuroscience*, 19(18), 8114-8121.

Kelly, B. J. in Knopman, D. S. (2008). Alternative Medicine and Alzheimer's disease. *Neurologist*, 14(5), 299-306. doi:10.1097/NRL.0b013e318172cf4d.

Khalili, M. in Hamzeh, F. (2010). Effects of Active Constituents of *Crocus sativus* L., Crocin on Streptozocin-Induced Model of Sporadic Alzheimer's Disease in Male Rats. *Iranian Biomedical Journal*, 14(1-2), 59-65.

Kidd, P. M. (2009). Bioavailability and Activity of Phytosome Complexes from Botanical Polyphenols: The Silymarin, Curcumin, Green Tea, and Grape Seed Extracts. *Alternative Medicine Review*, 14(13), 226-246.

Kiefer, D. in Pantuso, T. (2003). Panax Ginseng. *American Family Physician*, 68(8), 1539-1542. Pridobljeno s <http://www.aafp.org/afp/2003/1015/p1539.html>

Kim, J., Lee, H. J. in Lee, K. W. (2010). Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 112(6), 1415-1430. doi: 10.1111/j.1471-4159.2009.06562.x.

Kolb, B. in Whishaw, I. Q. (2009). *Fundamentals of human neuropsychology*, University of Lethbridge: Worth Publishers.

Krikorian, R., Shidler, M. D., Nash, T. A., Kalt, W., Vinqvist-Tymchuk, M. R., Shuhitt-Halle, B. in Joseph, J. A. (2010). Blueberry Supplementation Improves Memory in Older Adults. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 58(7), 3996-4000.

Kulkarni, R., Girish, K. J. in Kumar, A. (2012). Nootropic herbs (*Medhya Rasayana*) in Ayurveda: An update. *Pharmacognosy Review*, 6(12), 147-153. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3459457/>

Kulkarni, Y. A., Agarwal, S. in Garud, M. S. (2015). Effect of Jyotishmati (*Celastrus paniculatus*) seeds in animal models of pain and inflammation. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 6(2), 82-88. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4484053/>

Lesné, S., Gabriel, C., Nelson, D. A., White, E., MacKenzie, E. T., Vivien, D. in Buisson, A. (2005). Akt-dependent Expression of NAIP-1 Protects Neurons against Amyloid- β Toxicity. *The Journal of Biological Chemistry*. 280, 24941-24947. doi: 10.1074/jbc.M413495200

Li, Y., Tan, M., Jiang, T. in Tan, L. (2014). Microglia in Alzheimer's disease. *BioMed Research International*, 2014. doi: 10.1155/2014/437483 Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4150406/>

Lindeberg, S. (2009). Modern Human Physiology with respect to Evolutionary Adaptations that Relate to Diet in the Past. V J. Hublin in M. P. Richards (ur.). *The Evolution of Hominin Diets* (str. 43-58). New York: American Museum of Natural History.

Lee, M. R., Yun, B. S., In, O. H. in Sung, C. K. (2011). Comparative study of Korean white, red, and black ginseng extract on cholinesterase inhibitory activity and Cholinergic function. *Journal of Ginseng Research*, 35(4), 421-428. doi: 10.5142/jgr.2011.35.4.421
Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3659552/>

Lobo, V., Patil, A., Phatak, A. in Chandra, N. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health., *Pharmacognosy Review*, 4(8). Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3249911/>

Lustig, R. H. (2014). *Fat chance: The Bitter Truth About Sugar*. London: Fourth Estate.

Matthews, B. R. in Miller, B. L. (2009). Alzheimer's disease. V B. L. Miller in B. F., Boeve. *The Behavioral Neurology of Dementia* (56-73). New York: Cambridge University Press.

Morris, M. C. in Tangney, C. C. (2014). Dietary fat composition and dementia risk. *Neurobiology of Ageing*, 35. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24970568>

Muthaiyah, B., Essa, M. M., Chauhan, V. in Chauhan, A. (2013). Protective Effects of Walnut Extract Against Amyloid Beta Peptide-Induced Cell Death and Oxidative Stress in PC12 Cells. *Neurochemical Research*, 36(11), 2096-2103. doi:10.1007/s11064-011-0533-z.

Packer, L., Witt, E. H., in Tritschler, H. J. (1995). Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine*, 19(2), 227–250. doi:10.1016/0891-5849(95)00017-R

Panjwani, D., Mishra, B. in Banji, D. (2010). Time Dependent Antioxidant Activity of fresh Juice of Leaves of *Coriandrum sativum*. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(1), 63-66. Pridobljeno s <http://www.ijpsdr.com/pdf/vol2-issue1/14.pdf>

Pečar, S. (2001). Antioksidanti. V A. Mlinarič in J. Kristl (ur.), *Prehranska dopolnila-zdravila ali hrana* (str. 97-105). Ljubljana: Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani.

Percival, M. (1996). Antioxidants. *Clinical Nutrition Insights*, 1. Pridobljeno s <http://acudoc.com/Antioxidants.PDF>

Perlmutter D. (2015). *Požgani možgani: Presenetljiva resnica o žitaricah, ogljikovih hidratih in sladkorju – tihih ubijalcih vaših možganov*. New York: Little, Brown and Company.

Pittela, F., Dutra, R. C., Junior, D. D., Lopes, M. T. P. in Barbosa, N. R. (2009). Antioxidant and Cytotoxic Activities of *Centella Asiatica* (L) Urb. *International Journal of Molecular Sciences*, 10, 3713-3721. doi:10.3390/ijms10093713

Poulose, S. M., Miller, M. G. in Shukitt-Hale, B. (2014). Role of Walnuts in Maintaining Brain Health with Age. *The Journal of Nutrition*, 144(4), 561S-566S. doi: 10.3945/jn.113.184838

Rao, R. V., Descamps, O., Varghese, J. in Bredesen, D. E. (2012). Ayurvedic medicinal plants for Alzheimer's disease: a review. *Alzheimer's Research & Therapy*, 4(3), 22. doi:10.1186/alzrt125

Razavi, B. M. in Hosseinzadeh, H. (2015). Saffron as an antidote or a protective agent against natural or chemical toxicities. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23, 31. doi: 10.1186/s40199-015-0112-y

Schindowski, K., Belarbi in Buée, L. (2008). Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes, Brain, and Behaviour*, 7(1), 43-56. doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00378.x

Schliebs, R., Liebmann, A., Bhattacharya, S. K., Kumar, A., Ghosal, S., in Bigl, V. (1997). Systemic administration of defined extracts from (Indian ginseng) and Shilajit differentially affects cholinergic but not glutamatergic and GABAergic markers in rat brain. *Neurochemistry International*, 30(2), 181–190. doi:10.1016/S0197-0186(96)00025-3

Shi, C., Liu, J., Wu, Fengming in Yew, D. T. (2010). *Ginkgo biloba* Extract in Alzheimer's Disease: From Action Mechanisms to Medical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*, 11(1), 107-123. doi:10.3390/ijms11010107

Shukitt-Hale, B., Carey, A. N., Jenkins, D., Rabin, B. M. in Joseph, J. A. (2007). Beneficial effects of fruit extracts on neuronal function and behaviour in a rodent model of accelerated aging. *Neurobiology of Ageing*, 28(8), 1187-1194. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.031

Siri-Tarino, P. W., Sun, Q., Hu, F. B. in Krauss, R. M. (2010). Meta-analysis of prospective cohort studies evaluating the association of saturated fat with cardiovascular disease. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 91(3), 535-546, doi: 10.3945/ajcn.2009.27725

Skeaff, C. M. in Mann, J. (2012). Lipids. V J. Mann in A. S. Truswell (ur.), *Essentials of human nutrition* (str.49-68). New York: Oxford University Press.

Skrovankova, S., Sumczynski, D., Mlcek, J., Jurikova, T. in Sochor, J. (2015). Bioactive Compounds and Antioxidant Activity in Different Types of Berries. *International Journal of Molecular Sciences*, 16, 24673-24706. doi:10.3390/ijms161024673

Stern, Yaakov. (2012). Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 11(11), 1006-1012. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70191-6

Thorne Research, Inc. (2007). *Centella asiatica*. Pridobljeno s http://www.anaturalhealingcenter.com/documents/Thorne/monos/Centella-asiatica-mono_12.1.pdf

Turgut, N. H., Mert, D. G., Kara, H., Egilmez, H. R., Arslanbas, E., Tepe, B., Gungor, H., Yilmaz, N. in Tuncel, N. B. (2015). Effect of black mulberry (*Morus Nigra*) extract treatment on cognitive impairment and oxidative stress od D-galactose-induced aging mice. *Pharmaceutical Biology*, 54(6), 1-13. doi: 10.3109/13880209.2015.1101476

Velika knjiga o zeliščih (1. izdaja). (2010). Ljubljana: Mladinska knjiga.

Venkatesan, R., Ji, E. in Kim, S. Y. (2015). Phytochemicals That Regulate Neurodegenerative Disease by Targeting Neutrophins: A Comprehensive Review. *BioMed Research International*, 2015: 814068. doi: [10.1155/2015/814068](https://doi.org/10.1155/2015/814068). Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4446472/>

Wang, J., Bi, W., Cheng, A., Freire, D., Vempati, P., Zhao, W., Gong, B., Janle, E. M., Chen, T., Ferruzzi, M. G., Schmeidler, J., Ho, L. in Pasinetti, G. M. (2014). targeting multiple pathogenic mechanisms with polyphenols fort he treatment of Alzheimer's disease-experimental approach and therapeutic implications. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6(42), 42. doi:10.3389/fnagi.2014.00042

Zhang, C., Browne, A., Child, D. in Tanzi, R. E. (2010). Curcumin decreases Amyloid- β peptide levels by Attenuating the maturation of Amyloid- β precursor Protein. *Journal of Biological Chemistry*, 285(37), 28472-28480. Pridobljeno s <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2937872/>

Zheng, C. in Qin, L. (2007). Chemical components of *Centella asiatica* and their bioactivities. *Journal of Chinese Integrative Medicine*, 5(3), 348-351.

Zioudrou, C., Streaty, R. A. in Klee, W. A. (1978). Opioid Peptides Derived from Food Proteins. *The Journal of Biological Chemistry*, 254(7), 2446-2449.