PowerPoint prezentacija diplomskog rada

Cicvarić, Lea

Supplement / Prilog

Publication year / Godina izdavanja: **2015**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:167:562032

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

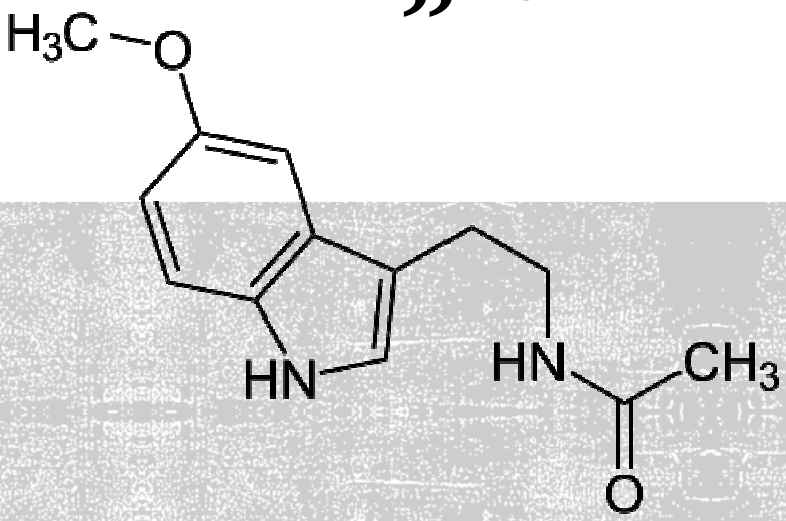
Repository of the Faculty of chemistry and technology - University of Split

UNIVERSITY OF SPLIT

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Splitu
Kemijsko-tehnološki fakultet i
Medicinski fakultet

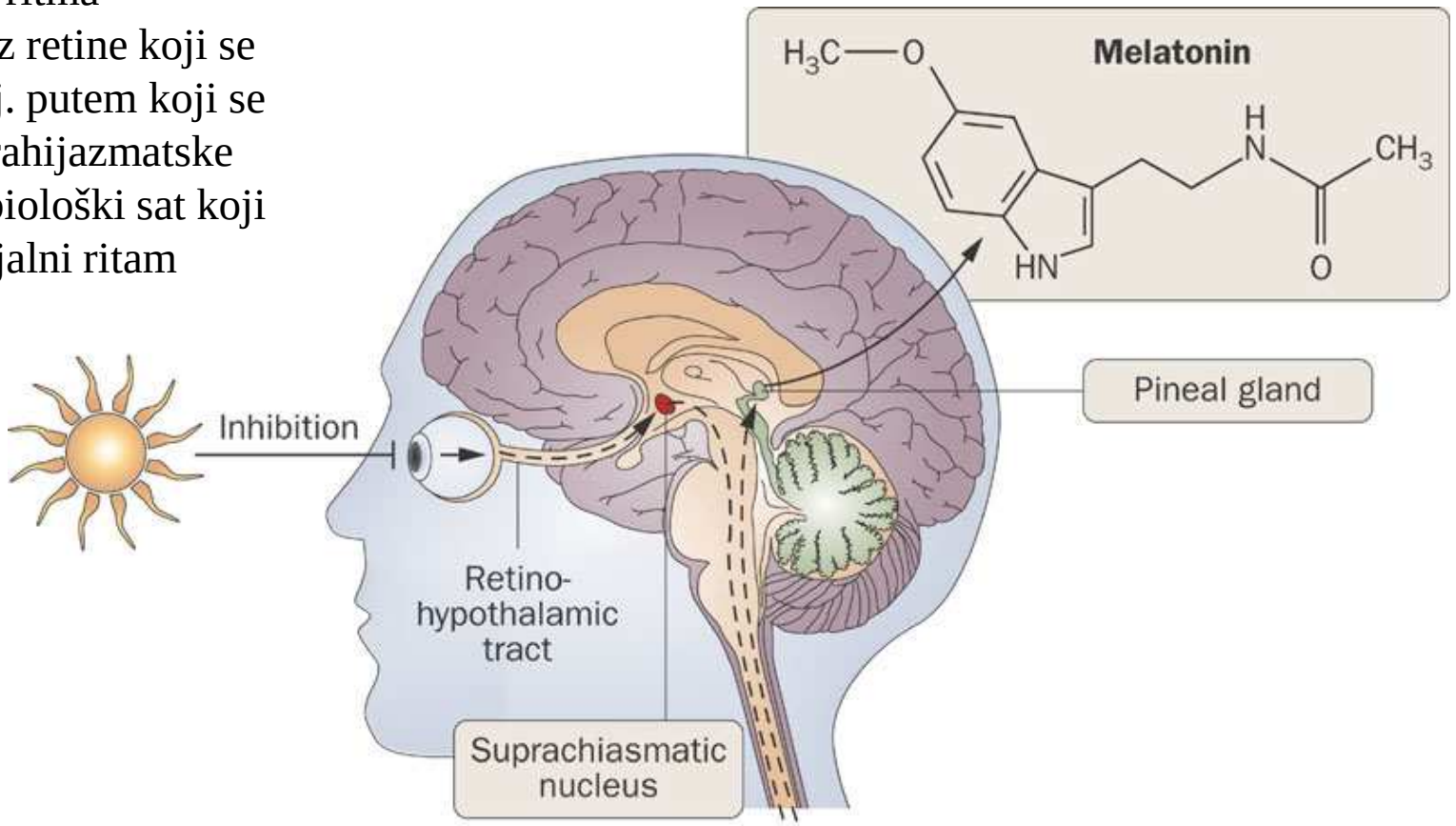
Pronalaženje dokaza o upotrebi melatonina u liječenju demencije: „sustavni” pregled literature



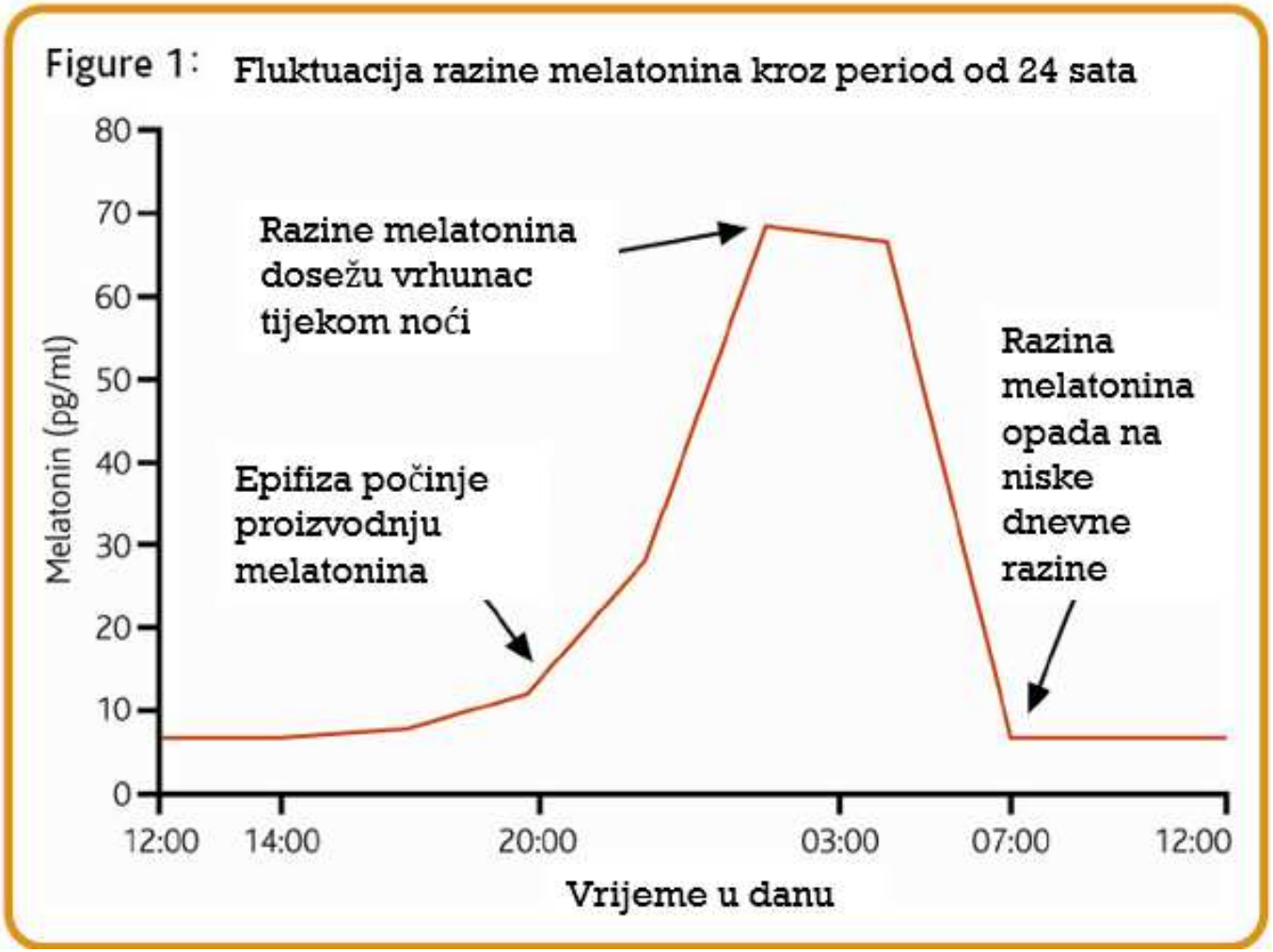
Diplomski rad
Lea Cicvarić
Akademska godina: 2014. / 2015.
Mentor: dr. sc. Darko Modun, izv. prof.
Split, listopad 2015.

Melatonin

- Stanice epifize, pinealociti
- Regulacija cirkadijalnog ritma
- Kontrolirano signalima iz retine koji se prenose simpatikusom, tj. putem koji se proteže od retine do suprahijazmatske jezgre hipotalamusa → biološki sat koji generira 24-satni cirkadijalni ritam
- Hormon tame
- Sintetizira se i u stanicama koštane srži, trombocitima, limfocitima, koži, enterokromafinim stanicama GI trakta i žuči

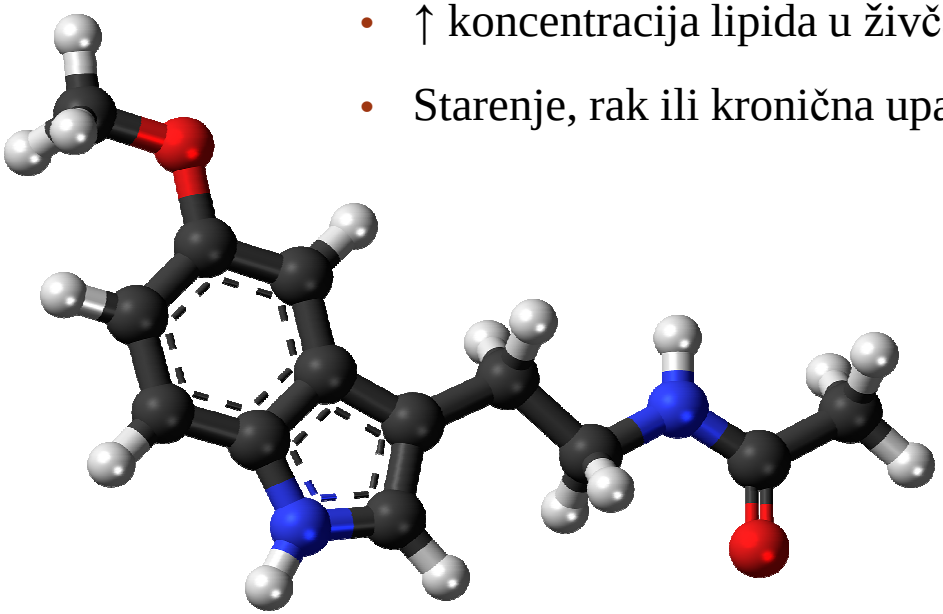


- Primjena egzogenog melatonina povećava pospanost, produljuje REM stadij spavanja, povećava sekreciju endogenog melatonina te smanjuje tjelesnu temperaturu, što dovodi do uspavljivanja
- Amfifilne kemijske strukture; prolazi krvno-moždanu barijeru
- Izostanak nuspojava, brzo prodiru u neuralne strukture



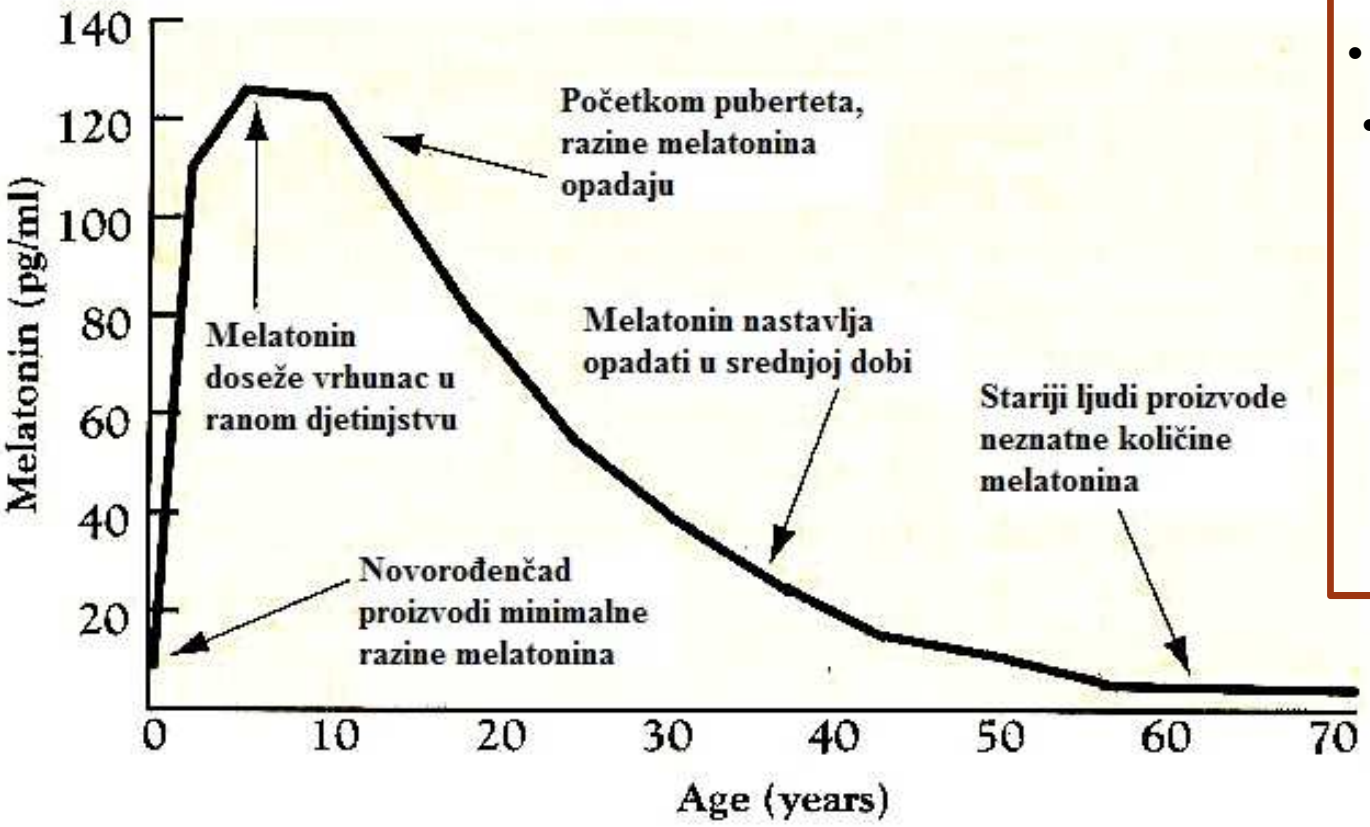
Melatonin

- Antioksidativno djelovanje: čišćenje od slobodnih radikala ili interakcija s enzimima koji poboljšavaju antioksidativni kapacitet
- Aerobni metabolizam povećava unutarstaničnu koncentraciju slobodnih radikala kisika i brzinu peroksidacije lipida
- ↑ koncentracija lipida u živčanom tkivu, ↑ aktivnost aerobnog metabolizma
- Starenje, rak ili kronična upala - oksidativni stres uzrok staničnog oštećenja



- Obrana ovisi o kapacitetu antioksidansa
- Melatonin ne podliježe redoks kruženju - jednom oksidiran, formira stabilne konačne produkte
- Povećava djelotvornosti antioksidativnog mehanizma (↑ aktivnosti superoksid dismutaze i glutation peroksidaze, ↑ koncentracije glutationa)

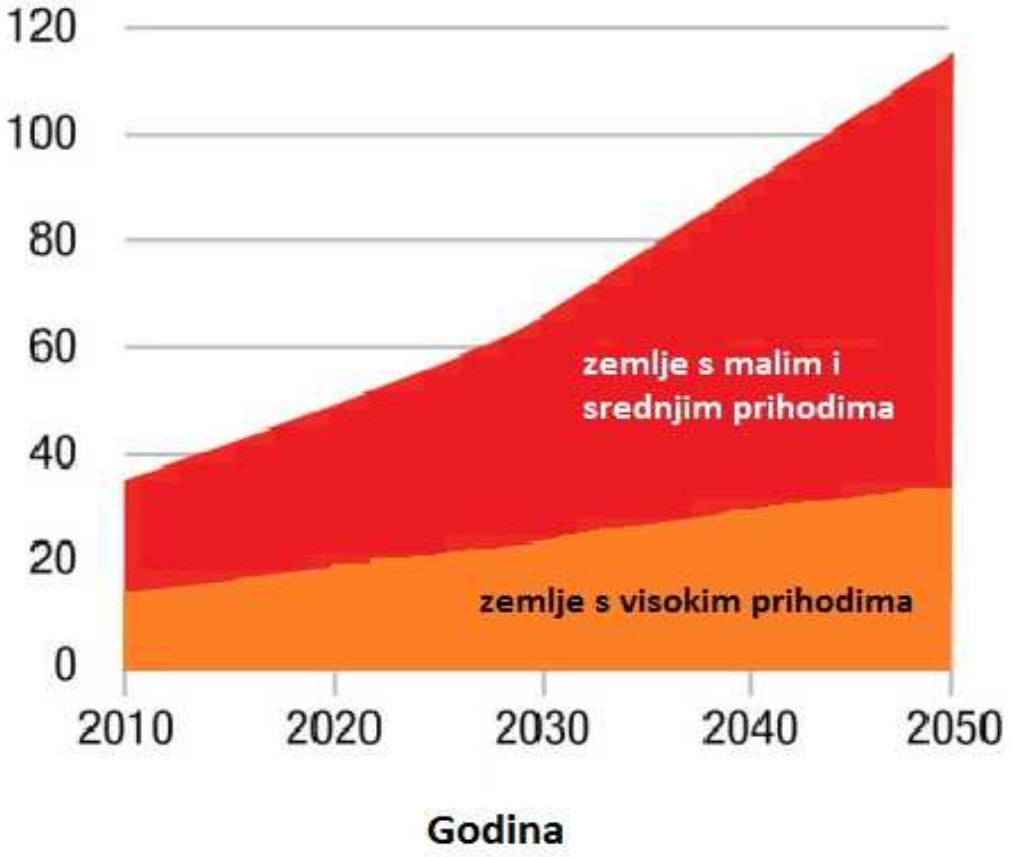
❖ Povezanost melatonina i demencije

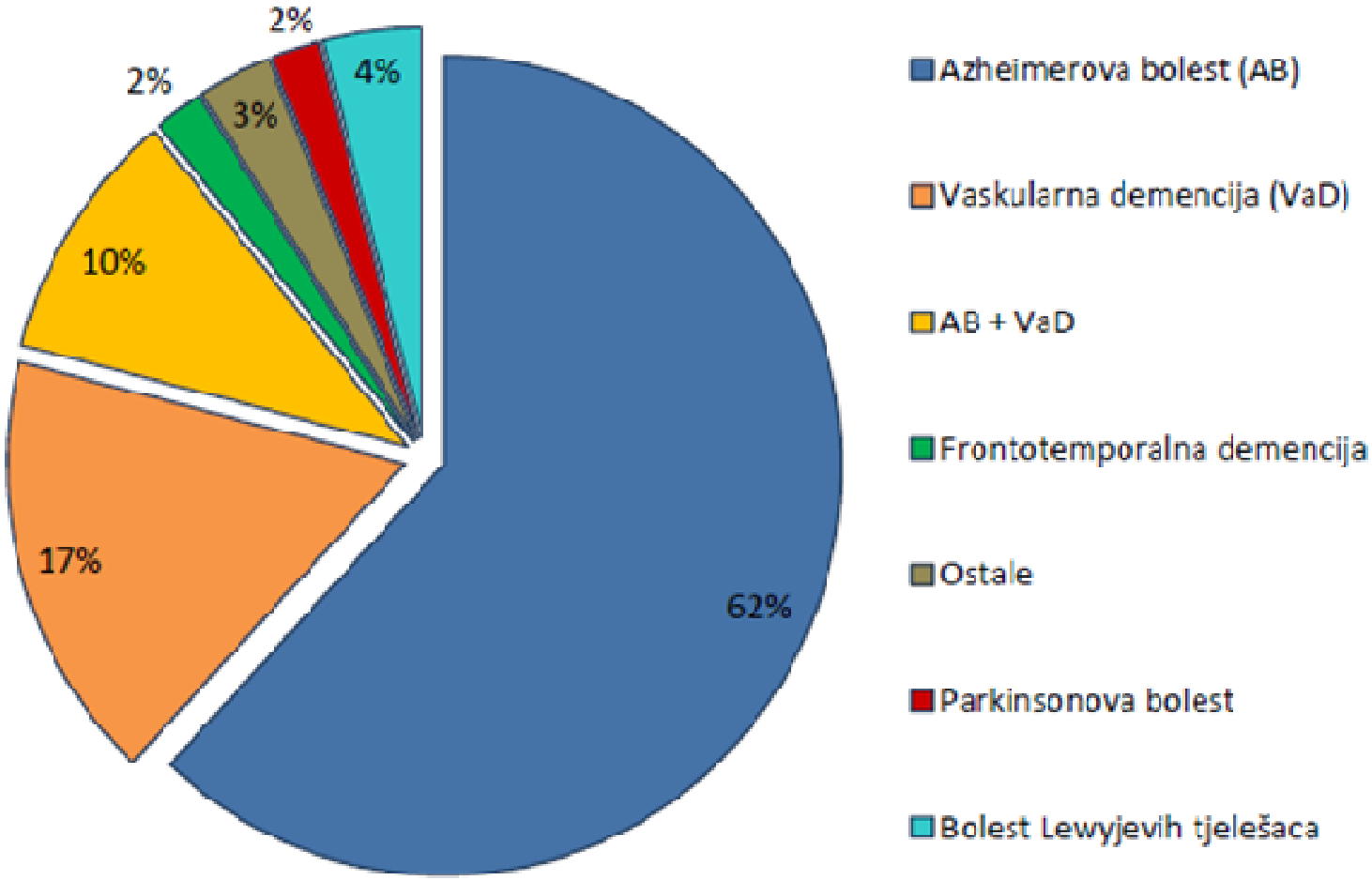


- Smanjen kapacitet održavanja ravnoteže slobodnih radikala i antioksidativnih mehanizama
- Lipofilan: akumulira su u mitohondrijima
- Demencija: razina melatonina smanjena u usporedbi s kontrolnom skupinom; ritmički ciklus melatonina praktički je ukinut
- Razaranja tkiva u SCN hipotalamusa
- Pad melatonina kroz proces starenja
- Starija dob: veći faktor rizika za razvoj demencije

❖ Demencija

- Oštećenje ključnih područja sljepoočnog, čeonog ili stražnjeg dijela tjemenog režnja
- Incidencija raste s godinama
- Kortikalne (oštećenje kratkotrajnog pamćenja ili promjena u ponašanju i osobnosti; Alzheimerova bolest), subkortikalne (promjene raspoloženja, usporavanja mentalnog procesa, izostanka motivacije i inicijacije; Parkinsonova bolest), progresivne, primarne i sekundarne demencije
- Ireverzibilni gubitak pamćenja, kognitivna disfunkcija, promjene u ponašanju

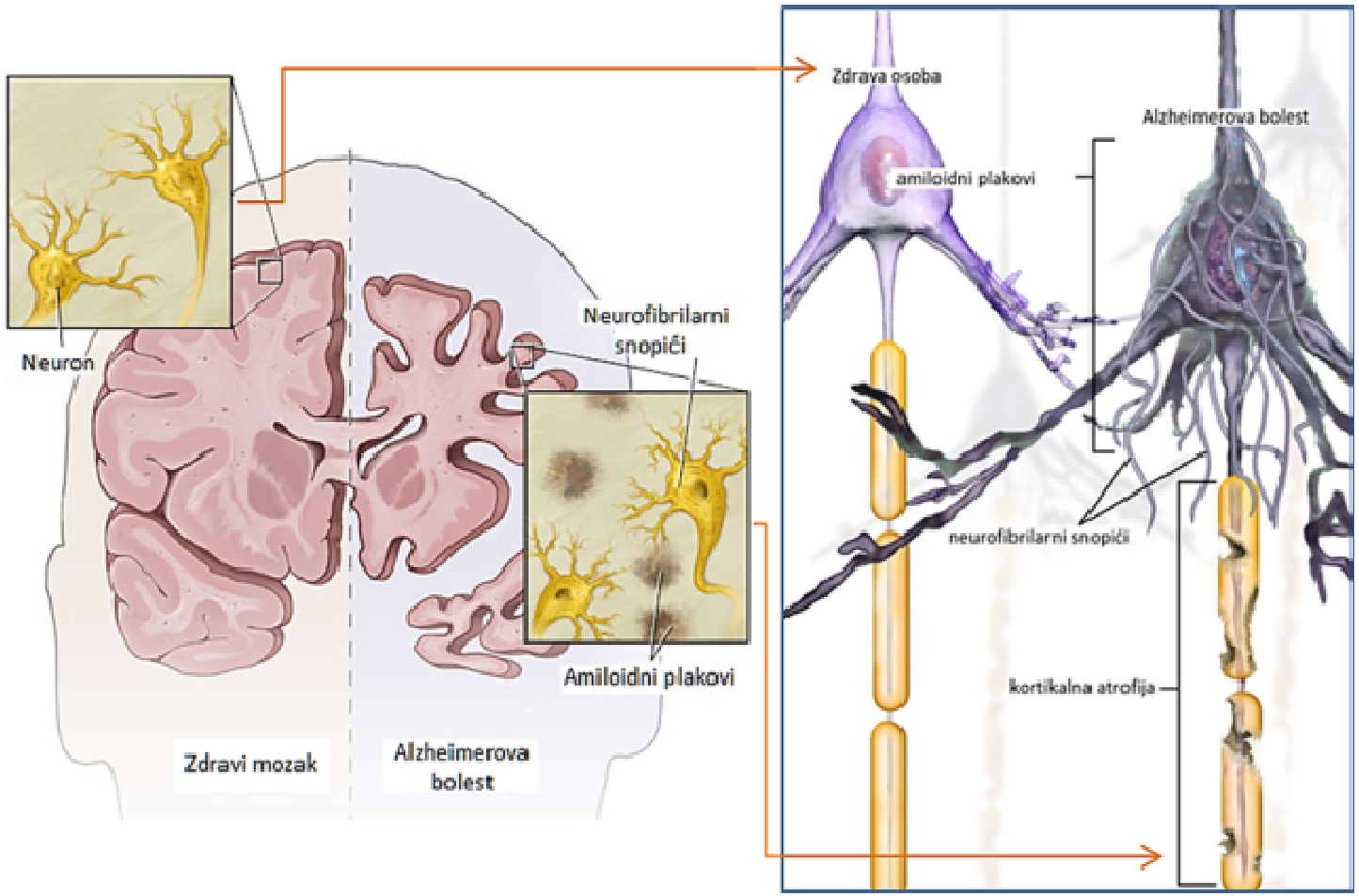




Učestalost pojedinih tipova demencije u svjetskoj populaciji

❖Alzheimerova demencija

- Najčešći oblik demencije u ljudi starijih od 70. godina
- Obiteljski i sporadični oblik bolesti
- Rani početak (prije 65. godine), kasni početak (nakon 65. godine)
- Smanjenje volumena i mase moždane kore, pojave difuznih atrofičnih vijuga u frontalnim i temporalnim režnjevima, gubitka neurona u kori velikog mozga i subkortikalnim područjima (pamćenje i govor)



Amiloidna hipoteza

- Nakupljanje amiloid- β (Aβ) i nastanak senilnih plakova
- Za slučajeve koji su posljedica autosomalne dominantne mutacije gena za prekursor proteina amiloid-β

Tau hipoteza

- Prisustvo nefosforiliranog tau proteina u diferenciranim stanicama - važno u stabilizaciji mikrotubula i citoskeleta
- Fosforilacijom (nediferencirane stanice) dolazi do destabilizacije mikrotubula i skeleta
- Hiperfosforilacijom proteina tau nastaju neurofibrilarni snopići

Mitohondrijska disfunkcija

- Strukturne i funkcionalne promjena mitohondija, ne samo u moždanom tkivu
- Slični mehanizmi su nađeni i kod starenja
- Uzrok nastanka amiloidnih plakova i fosforilacije proteina tau

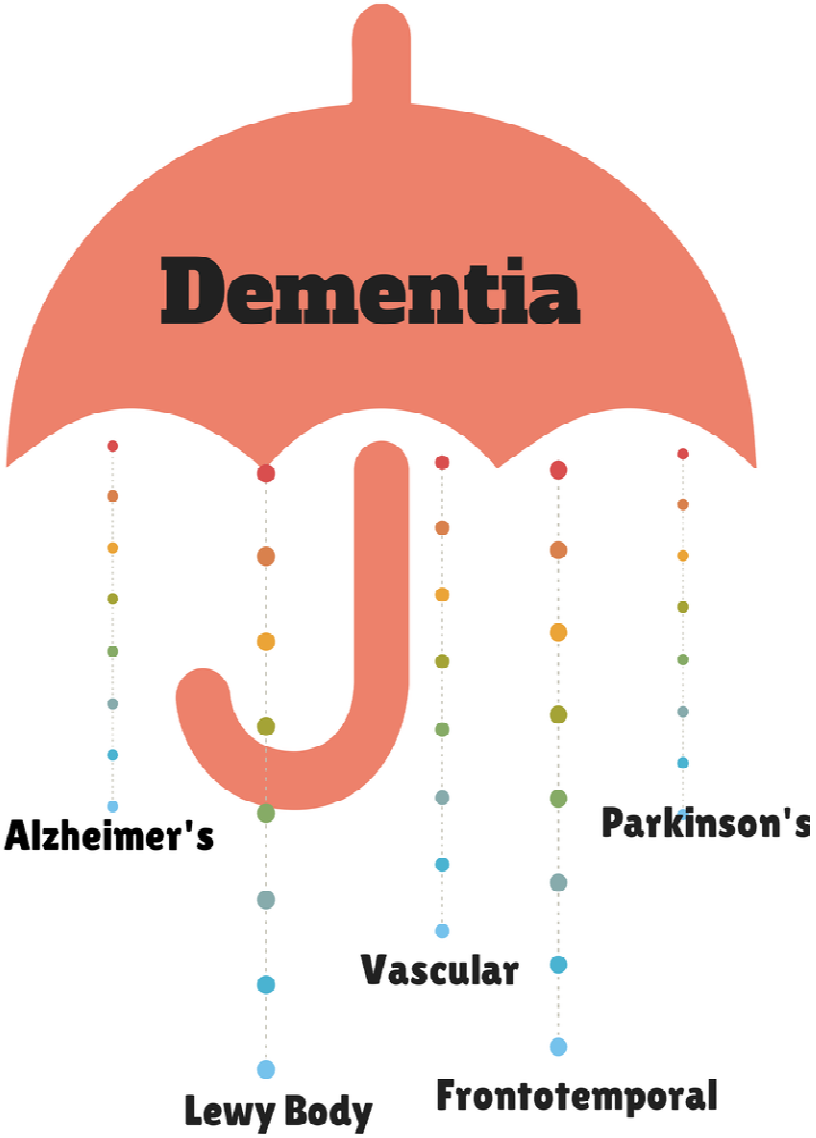


❖ Vaskularna demencija

- Deficit u opskrbi moždanog tkiva s krvlju
- Preduvjet: hipertenzija i jedan ili više moždanih udara
- Poremećaji motorike i percepcije javljaju se rano i nerijetko kod mlađih osoba
- Liječenja cerebrovaskularnih bolesti (antiagregacijska ili antikoagulacijska sredstva)

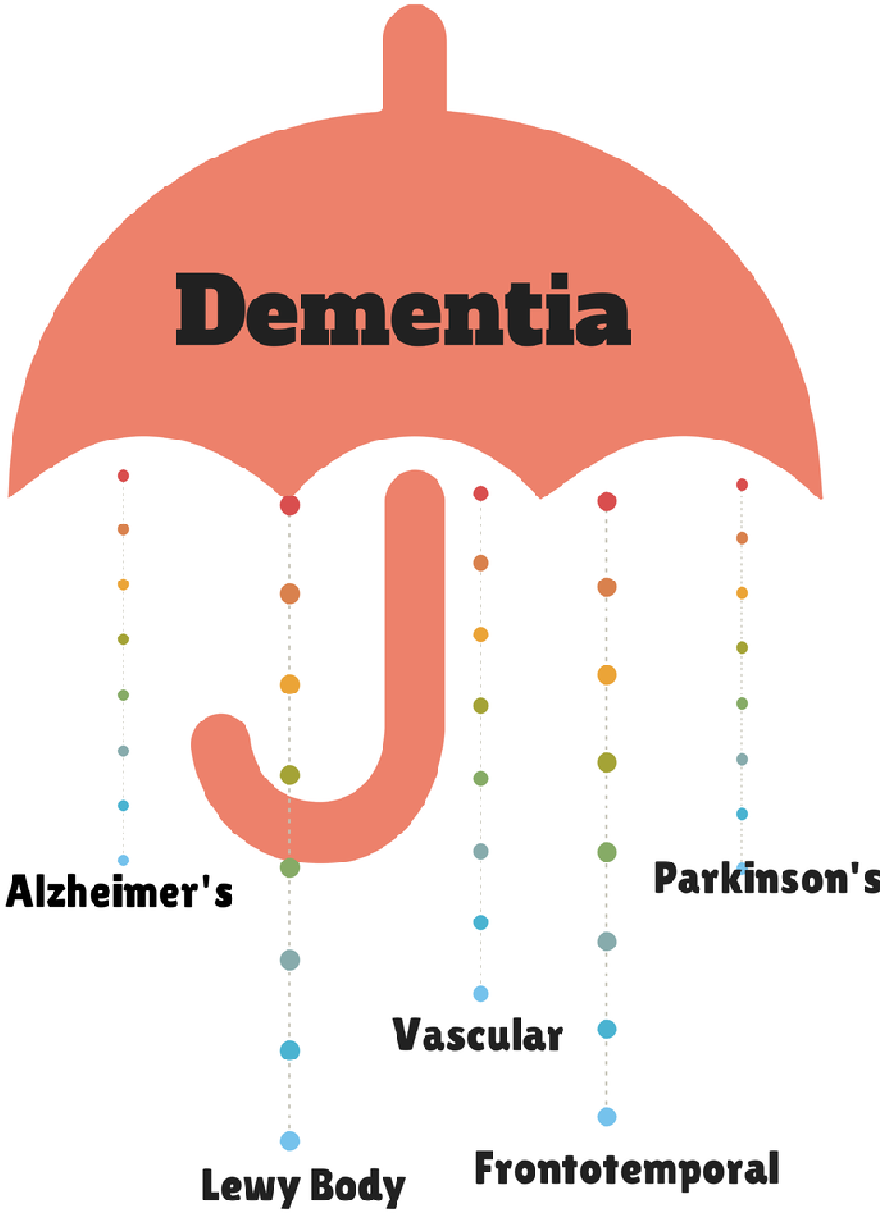
❖Frontotemporalna demencija

- Selektivna i progresivna atrofija frontalnih i/ili temporalnih režnjeva
- Gubitak memorije i vremenske orijentacije u kasnijim fazama Genetička predispozicija; gubitak neurona u gornjim slojevima moždane kore u obliku spužvaste degranulacije i pojave citoplazmatskih inkluzija, tzv. Pickovih tjelešaca

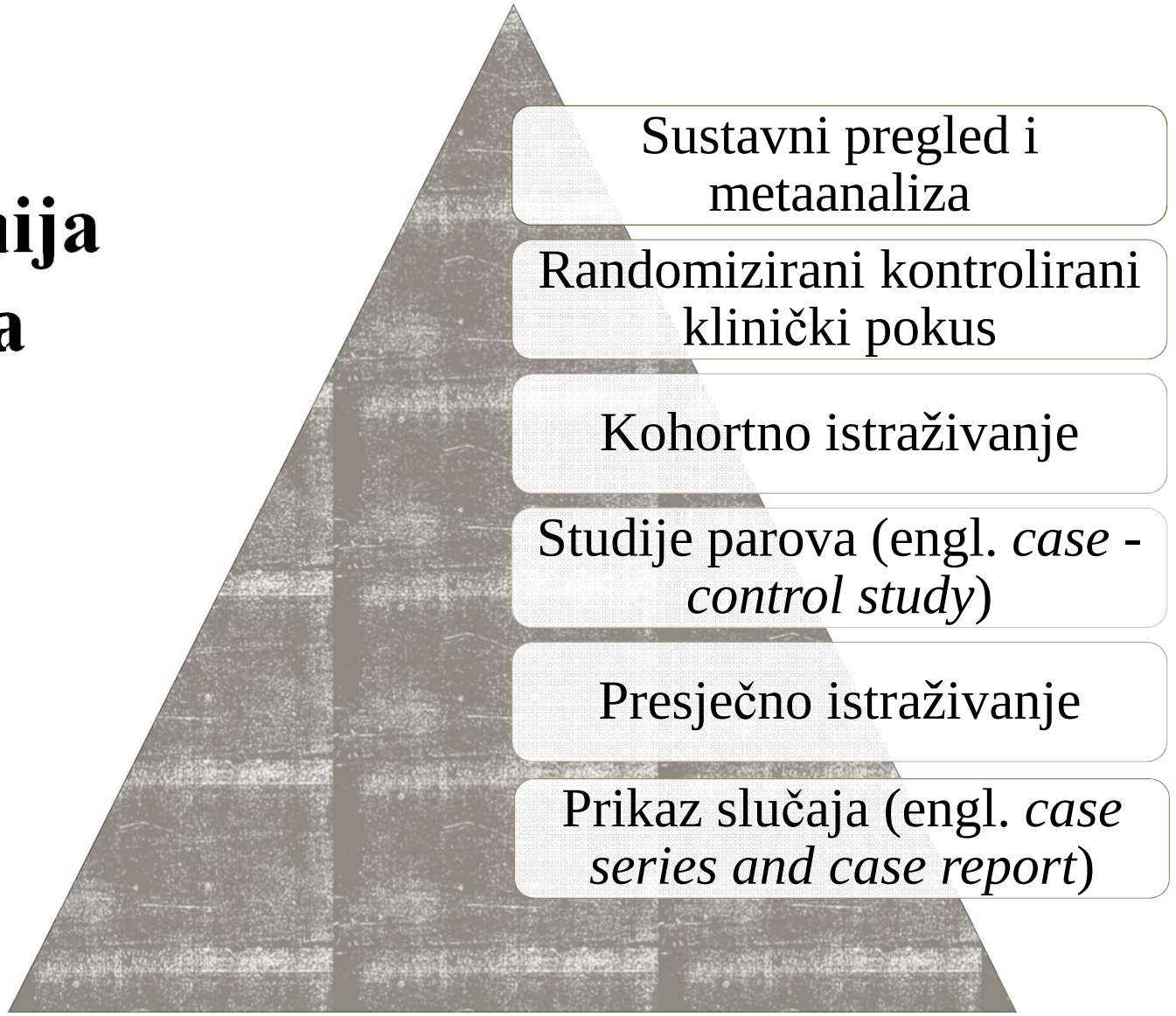


❖Bolest Lewyevih tjelešaca

- Simptomi Alzheimerove i Parkonsonove bolesti
- Lewyjeva tjelešca: citoplazmatske, eozinofilne, nakupine α-sinukleina u neuronima
- Težina demencije proporcionalna je gustoći Lewyjevih tjelešaca
- Klasificirano 18 oblika bolesti; demencija i različiti stupnjevi parkinsonizma.
- Problemi s izvršnim i vizualno-prostornim sposobnostima, psihotični simptomi (halucinacije, depresija, poremećaji REM faze spavanja)

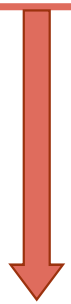


❖ Hijerarhija dokaza



❖ Cilj istraživanja

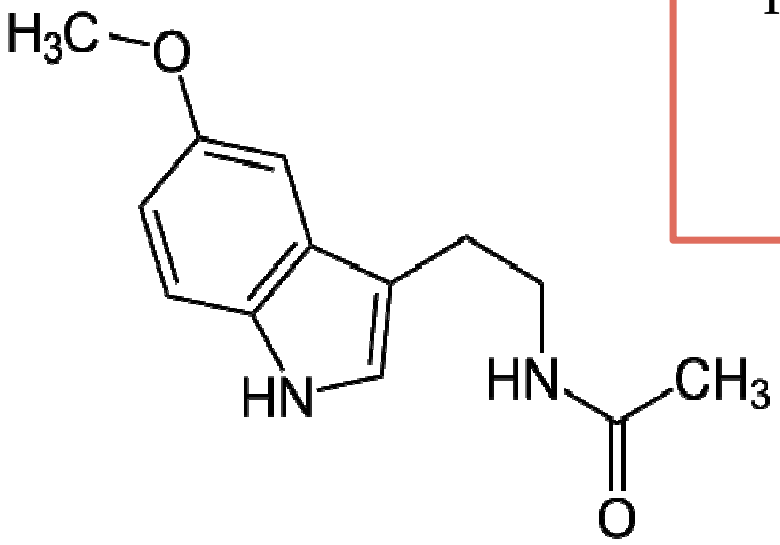
- Pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti melatonina u liječenju znakova demencije



- Sustavni pregledi randomiziranih kontroliranih pokusa
- Pojedinačni randomizirani kontrolirani pokusi

❖ Materijali i metode

1. Cochrane knjižnica → sustavni pregled „*Melatonin for the treatment of dementia*”
2. Pretraživanje baza MEDLINE (PubMed), PsycINFO, CINAHL, LILAC's, CDCIG SR, Mrct, IFPMA, UMIN Japan Trial Register, WHO Portal, Australasian Digital Theses, Index to Theses, ISI Web of Knowledge, CENTRAL, DARE
3. Procjena kvalitete sustavnih pregleda



❖ *Melatonin for the treatment of dementia (Review)*

8. lipnja 2009.

Vrste studija

Svi relevantni, randomizirani kontrolirani pokusi. Pojedinci i mjesto provođenja pokusa su nasumično odabrani. Odabir sudionika i raspodjela liječenja su skriveni, a procjena ishoda slijepa.

Vrsta sudionika

Osobe s demencijom bilo koje težine ili vrste. Dijagnoza demencije se temeljila na prihvaćenim kriterijima.

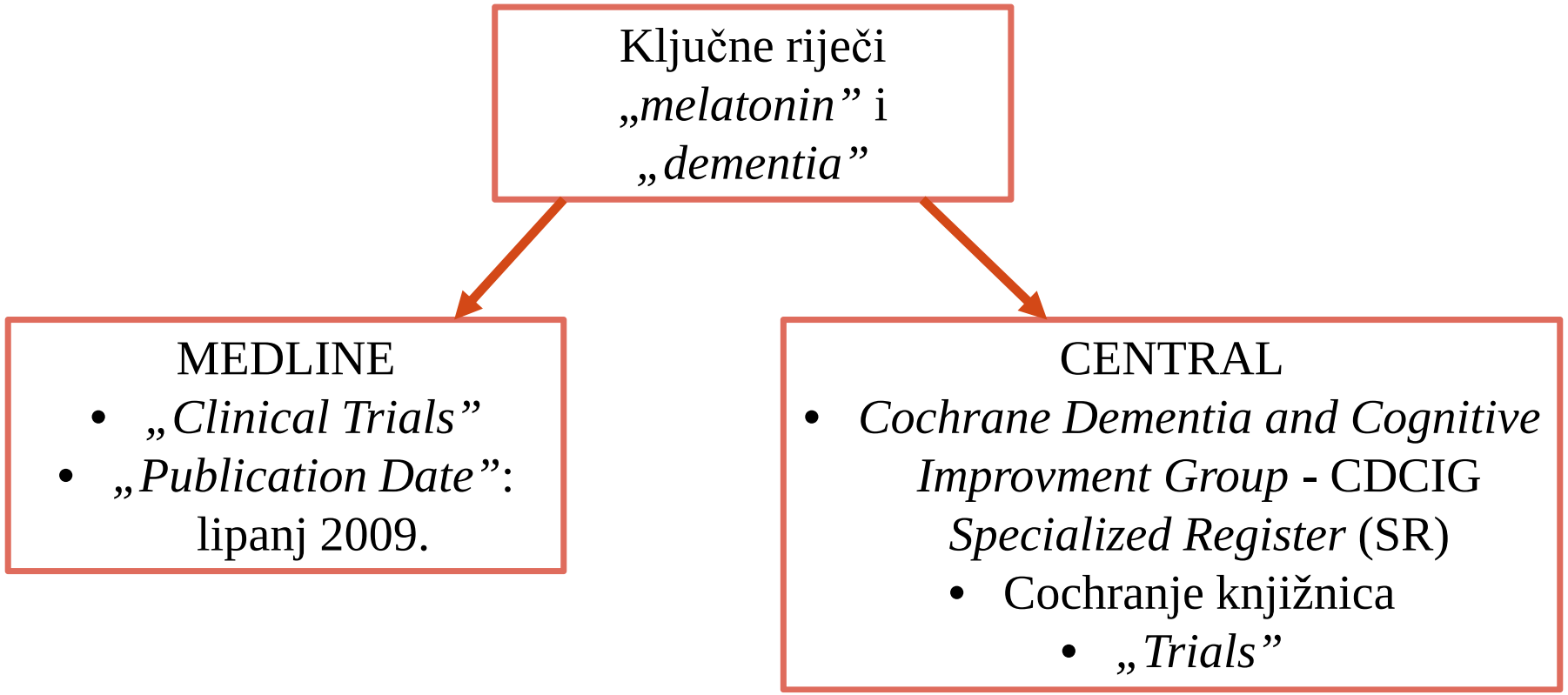
Vrsta intervencije

Melatonin primijenjen oralnim putem, u bilo kojoj dozi, u usporedbi s placebom ili izostankom liječenja kroz minimalni period od jednog dana i s naknadnim praćenjem bolesnika kroz minimalni vremenski period od 24 sata.

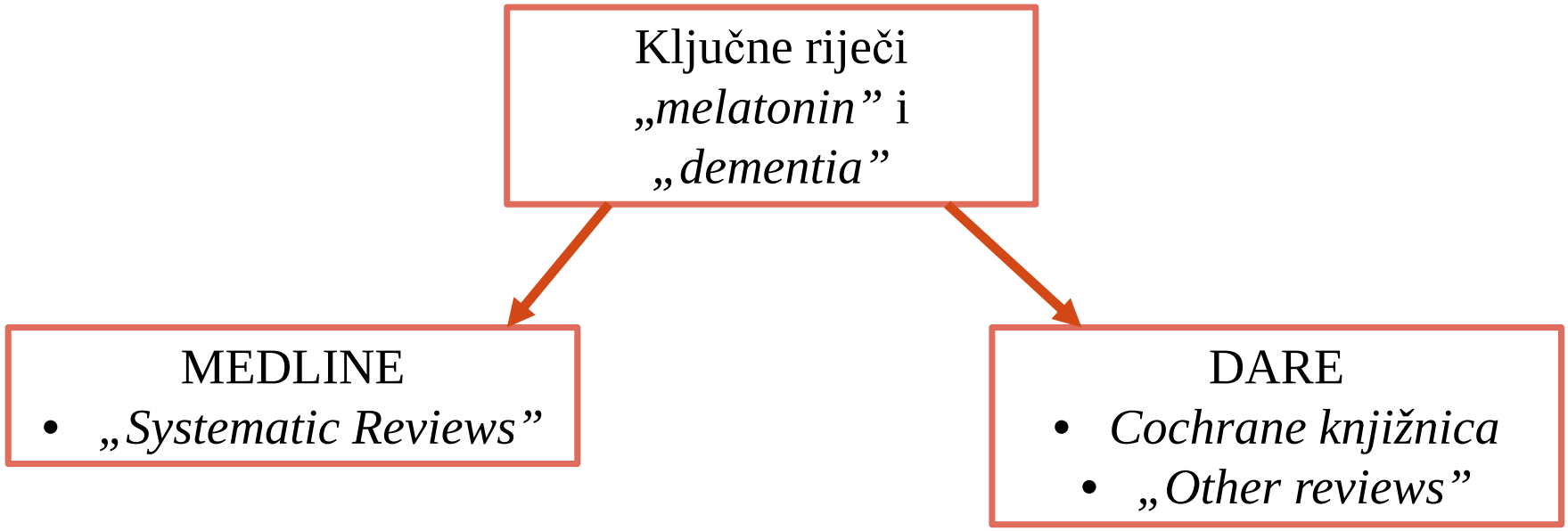
Mjere ishoda

Relevantni ishodi su kognicija, raspoloženje, ponašanje i izvršavanje dnevnih aktivnosti. Sekundarni ishodi su kvaliteta života, opterećenje njegovatelja, morbiditet i duljina vremena protekla prije smještanja bolesnika u dom. Provođenje metaanalize za nuspojave nije bilo moguće.

❖ Pronalaženje novih randomiziranih kontroliranih pokusa



❖Pronalaženje novih sustavnih pregleda



❖Procjena kvalitete sustavnog pregleda

- R-AMSTAR
- Kvantitativna procjena kvalitete sustavnih pregleda
- 11 domena
- Bodovi svake domene u rasponu su od 1 do 4
- Ukupan zbroj bodova u rasponu je od 11 do 44

R-AMSTAR

1. Jesu li autori definirali protokol prije ("a priori") početka provedbe istraživanja?
2. Jesu li dva autora neovisno birali i vadili podatke?
3. Je li provedena opsežna pretraga literature?
4. Je li status publikacije (npr. "siva literatura") korišten kao kriterij uključenja?
5. Je li naveden popis studija (uključenih i isključenih)?
6. Jesu li navedena obilježja uključenih studija?
7. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija procijenjena i dokumentirana?
8. Je li znanstvena kvaliteta uključenih studija prikladno korištena pri formiranju zaključka?
9. Jesu li metode korištene za kombiniranje rezultata studija prikladne?
10. Je li ocijenjena mogućnost pristranosti u objavljivanju (engl. publication bias), odnosno jesu li uključene studije dale pretežno pozitivne rezultate (tzv. "file drawer" učinak)?
11. Je li naveden sukob interesa?



❖ Rezultati

- Rezultati Cochrane sustavnog pregleda
- Rezultati pretraživanja novih randomiziranih kontroliranih pokusa
- Rezultati pretraživanja novih sustavnih pregleda
- R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda

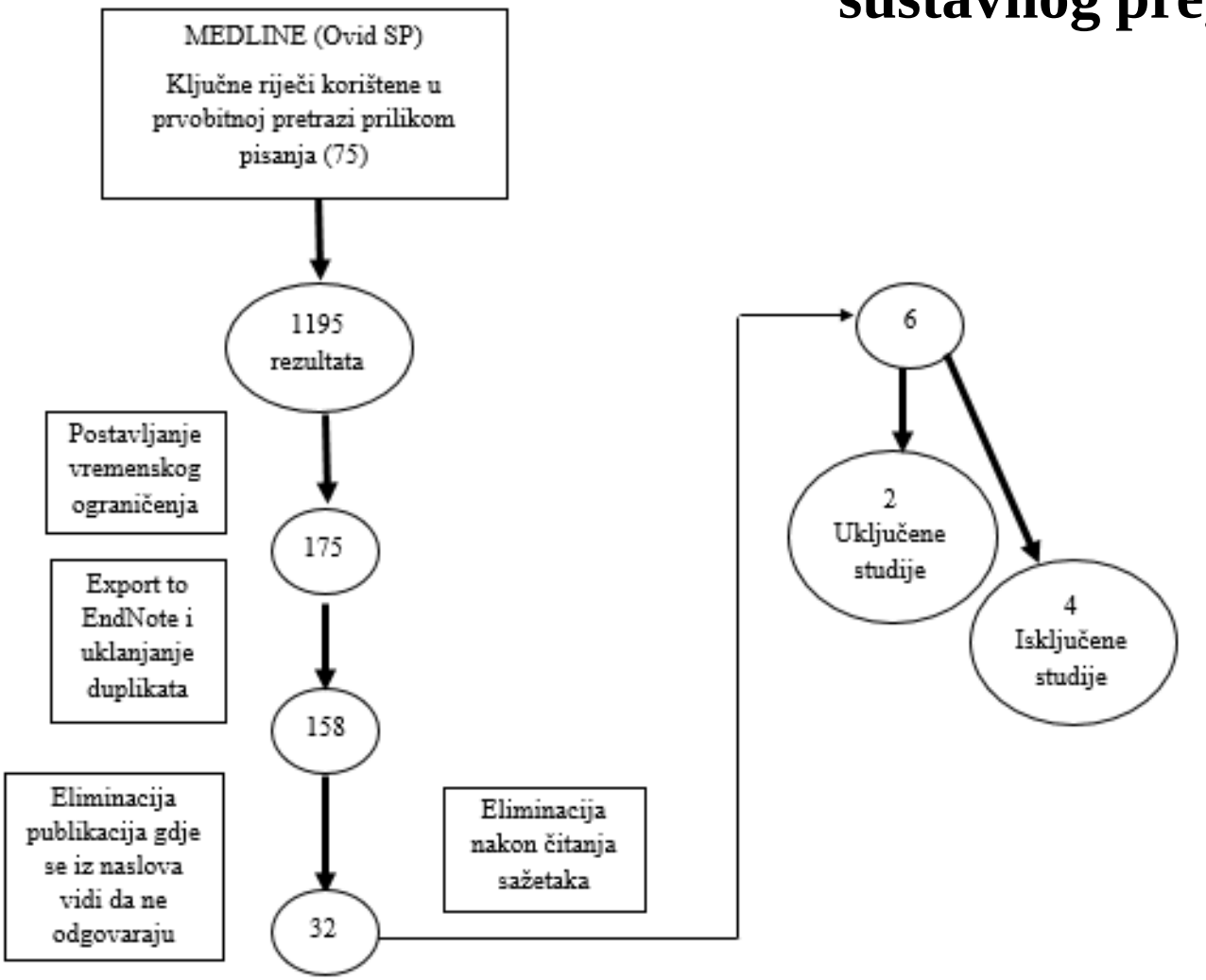
❖Rezultati Cochrane sustavnog pregleda

- 5 studija (335 sudionika)
- Nijednoj studiji primarni ishod nije bila kognicija
- Trajanje: 2.–7. tjedana, samo jedna studija pruža longitudinalne podatke (6. tjedana, 1. godina, 2. godine); usporedba s placebom
- Tri studije uspoređene su na temelju sličnih doza (2.5 do 3 mg), trajanju (4 do 7 tjedana) i sličnosti mjerenih parametara za procjenu kognicije
- Četvrta studija primjenjivala je 2.5 mg (SR) i 10 mg (IR) melatonina, a peta studija koristila je 6 mg melatonina
- Melatonin je primjenjen svaki dan u isto vrijeme
- 14 isključenih studija

- **Kognicija:** ne-signifikantni učinak
- **Izvršavanje dnevnih aktivnosti:** ne-signifikantni učinak
- **Ponašanje i raspoloženje:** ADAS-cog i NPI ljestvica signifikantno poboljšanje u dvije studije
- Nakon 1.godine uočeno je pogoršanje u MOSES ljestvici: *„povećanje introvertnog i oštrog neprijateljskog ponašanja“* i *„snižavanje pozitivnog raspoloženja”* na PGCARS ljestvici
- Nakon 2.godine : prema PGCARS ljestvici uočeno je *„pogoršanje raspoloženje”*
- **Nuspojave i štetni događaji:** smanjenje pojavnosti



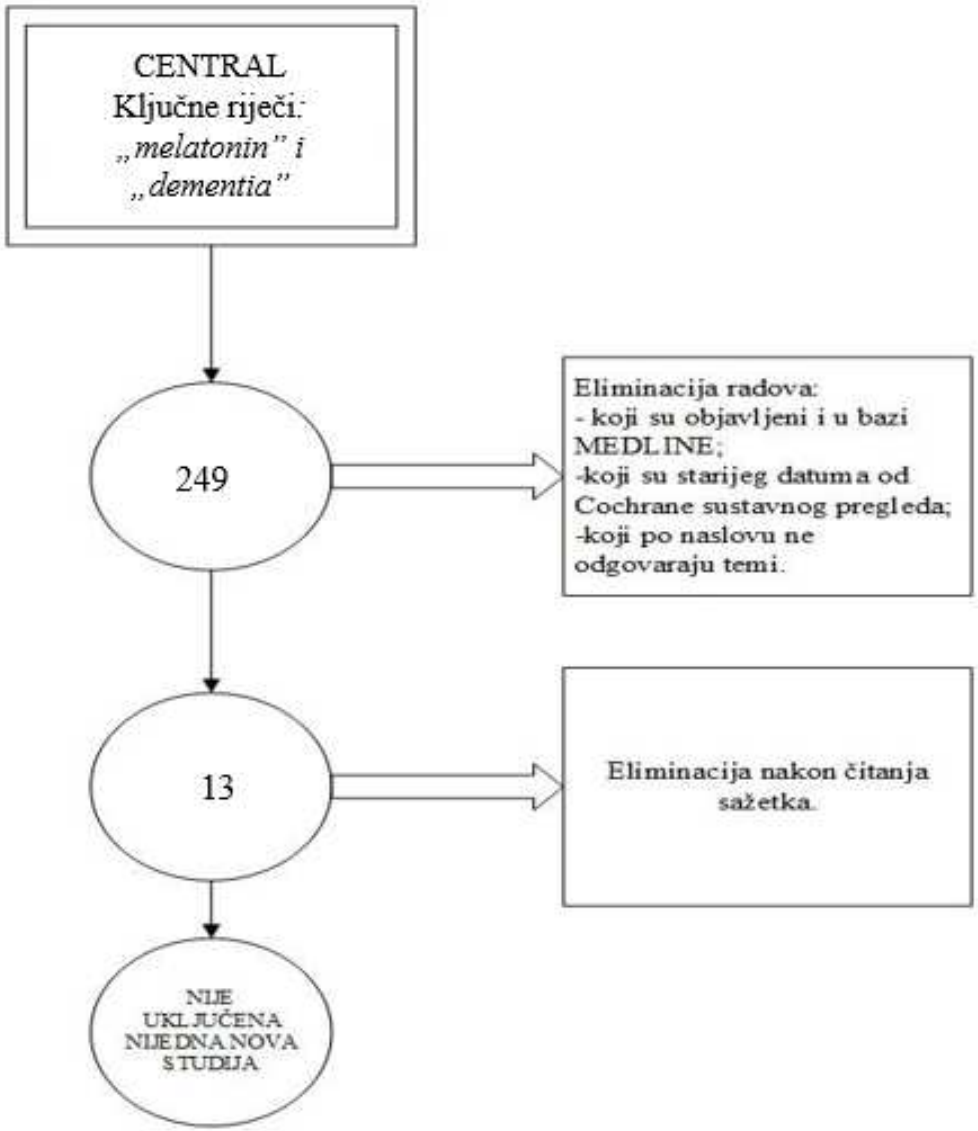
❖Pretraživanje literature objavljenje nakon Cochrane sustavnog pregleda



Uključene studije:

- *„Korištenje melatonina s produljenim djelovanjem u poboljšanju kognitivnih funkcija i spavanja u blagoj i umjerenoj Alzheimerovoj bolesti”*
- *„Učinci korištenja uljne emulzije DHA-fosfolipida s melatoninom i triptofanom u starijih pacijenata s blagim kognitivnim oštećenjem”*

❖ **Pretraživanje baze CENTRAL**



❖Rezultati novih randomiziranih kontroliranih pokusa

- **Kognicija:** signifikantni učinak u MMSE ljestvci
- **Izvršavanje dnevnih aktivnosti:**
nema podataka
- **Ponašanje i raspoloženje:**
nema podataka
- **Nuspojave i štetni događaji:**
nisu zabilježene



❖ Rezultati pretraživanja novih sustavnih pregleda

- MEDLINE i DARE → 3 nova sustavna pregleda
  - ***„Farmakoterapija poremećaja spavanja u Alzheimerovoj bolesti”***

Kognicija i izvršavanje dnevnih aktivnosti nisu značajno promjenjeni; nisu prijavljene nuspojave

- ***„Primjena melatonina u poremećaju spavanja i kognicije”***

Nisu zabilježene promjene u kognitivnoj funkciji; nema nuspojava

- ***„Učinkovitost terapije melatoninom na poremećaj cirkadijalnog ritma u demenciji”***

Poboljšanje ponašanja i smanjenje *„sundowning“* efekta primjenom melatonina; podaci o kvaliteti spavanja i izvršavanju dnevnih aktivnosti su nepotpuni



❖R-AMSTAR procjena sustavnih pregleda

Napravljena je R-AMSTAR ocjena kvalitete za sva četiri sustavna pregleda, od kojih su Cochrane sustavni pregled *„Melatonin for the treatment of dementia (Review)”* i Cochrane sustavni pregled *„Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer’s disease (Review)“* dobili istu ocjenu (37 od maksimalno 44 boda). Druga dva sustavna pregleda dobila su 32 i 30 bodova. Iako se razlikuju po ocjenama, a samim time i po kvaliteti, sva četiri sustavna pregleda iznose isti zaključak.

❖Zaključci

1. Budući da nijedna studija nije pružila dovoljno pouzdanih dokaza o djelotvornosti melatonina u liječenju kognitivnog oštećenja povezanog s demencijom, njegova primjena u tu svrhu ne smatra se opravdanom.
2. Rezultati dviju novijih studija nisu dovoljni da bi se na temelju njih i rezultata samo jedne mjerne ljestvice (MMSE) moglo tvrditi da je uočen značajan učinak na kognitivne sposobnosti oboljelih.
3. Melatonin nije pokazao nikakve značajne nuspojave te se smatra sigurnim za primjenu.
4. Neophodno je provesti dodatna istraživanja s dužim vremenskim razdobljem da bi sa sigurnošću mogli utvrditi da je melatonin koristan u liječenju kognitivnog oštećenja povezanog s demencijom. Studije trebaju biti usmjerene na pojedince s dijagnosticiranom demencijom koji nemaju komorbiditete poput insomnije. Primarni ishodi istraživanja trebali bi biti promjene u kognitivnim sposobnostima, raspoloženju i ponašanju, a ne ishodi vezani uz spavanje.
5. Potrebno je ispitati opravdanost preventivne primjene melatonina, dok promjene u strukturi mozga uzrokovane demencijom nisu previše uznapredovale.




Hvala na pažnji!