



อาหารและสารอาหารสำหรับผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ Diet and Nutrition for Patients with Alzheimer's Disease

รหัสการศึกษาต่อเนื่อง 1010-1-000-008-12-2566

จำนวน 3 หน่วยกิต

วันที่รับรอง 12 ธันวาคม 2566

วันที่หมดอายุ 11 ธันวาคม 2567

โดย ภก.ธณัท สุขะประเมษฐ¹ ภก.สุรัตน์ สมสอน² และ ภก.อิสรภาพ คลาดโรค์³
รศ.ดร.ธีราพร ซาดิรา สุภาพันธุ์⁴ ผศ.ดร.ชลลัดดา พิชญาจิตติพงษ์⁴

¹ ร้ายยาฮาร์เบอร์ฟาร์ม่าซี จ.ภูเก็ต

² ร้ายยาเภสัชแพร จ.ศรีสะเกษ

³ ร้ายธนาคารยา จ.ชลบุรี

⁴ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

*ติดต่อผู้พิมพ์ teeraporn.s@ubu.ac.th คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

85 ถ.สกลมารีค ต.เมืองศรีโค อ.วารินชำราบ จ.อุบลราชธานี 34190 E-mail: teeraporn.s@ubu.ac.th

วัตถุประสงค์

1. เพื่อรวบรวมข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวกับอาหารและสารอาหารมีผลในการช่วยในการป้องกันหรือชะลอการดำเนินไปของโรคอัลไซเมอร์

บทคัดย่อ (ภาษาไทย)

โรคอัลไซเมอร์จัดเป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่พบมากในผู้สูงอายุ ปัจจุบันยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาดได้ แต่มีการรายงานเกี่ยวกับอาหารหรือสารอาหารที่อาจมีผลความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ บทความนี้จึงทำการรวบรวมข้อมูลงานวิจัยที่เกี่ยวกับอาหารหรือสารอาหารประเภทต่าง ๆ ที่คาดว่าจะมีผลในการช่วยในการป้องกันหรือชะลอการดำเนินไปของโรคอัลไซเมอร์

คำสำคัญ : โรคอัลไซเมอร์ อาหาร สารอาหาร



1. บทนำ

โรคอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease) เป็นภาวะสมองเสื่อม (dementia) ประเภทหนึ่งที่เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่พบมากในผู้สูงอายุทั่วโลก เนื่องจากยังไม่มีวิธีการรักษาให้หายขาด ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลก (World health Organization, WHO) คาดการณ์ว่าในปี พ.ศ. 2562 ประเทศไทย จะมีอุบัติการณ์ผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อม ร้อยละ 5.8 หรือคิดเป็นประชากร 4,004,175 คน จากจำนวนประชากรทั้งสิ้น 69,037,502 คน (Department of Mental Health and Substance Use WHO, 2019) และข้อมูลจากสำนักงานสถิติแห่งชาติ คาดการณ์ว่าประเทศไทยจะเข้าสู่สังคมผู้สูงอายุอย่างเต็มตัวในปี พ.ศ. 2565 และในปี พ.ศ. 2573 และจะมีสัดส่วนประชากรสูงวัยเพิ่มขึ้นอยู่ที่ร้อยละ 26.9 ของประชากรทั้งประเทศ (กรมสุขภาพจิต, 2563) + ดังนั้น ภาวะสมองเสื่อมอาจเป็นปัญหาที่สำคัญอย่างยิ่งต่อประเทศไทยในอนาคต ปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ อายุ พันธุกรรม โรคทางหลอดเลือดสมอง หรือความผิดปกติภาวะโภชนาการ เช่น การขาดสารอาหารบางประเภท เช่น vitamins C, vitamin E (Muangpaisan W, 2021) ดังนั้นการศึกษาเกี่ยวกับอาหารหรือสารอาหาร ซึ่งอาจมีผลต่อความสามารถในการเรียนรู้หรือความจำ โดยเฉพาะโรคอัลไซเมอร์ที่ไม่สามารถรักษาหายขาดได้ โดยพบว่ามียารายงานเกี่ยวกับการใช้อาหาร สารอาหาร หรือผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร เพื่อป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคอัลไซเมอร์หรือชะลอการดำเนินไปของโรคได้ บทความนี้จึงมีวัตถุประสงค์เพื่อนำเสนอข้อมูลเกี่ยวกับผลของการใช้อาหารหรือสารอาหารเพื่อป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคอัลไซเมอร์

2. พยาธิสภาพ (Pathophysiology) ของโรคอัลไซเมอร์

ภาวะสมองเสื่อม คือ กลุ่มอาการที่มีการทำงานของสมองในด้านความจำ ความคิด การใช้เหตุผล การใช้ภาษา และการรับรู้สิ่งแวดล้อมผิดปกติไป ทำให้เกิดปัญหาทางด้านความคิด การตัดสินใจ พฤติกรรม และอารมณ์ผิดปกติไป ส่งผลต่อการใช้ชีวิตหรือการทำกิจวัตรประจำวัน จนในที่สุดผู้ป่วยจะไม่สามารถช่วยเหลือตัวเองได้ โดยภาวะสมองเสื่อมสามารถแบ่งออกได้เป็น 2 ประเภท ได้แก่ 1) โรคที่เกิดจากความเสื่อมของอวัยวะระบบประสาท (irreversible dementia) 2) โรคทางกายหรือจิตเวชที่อาจรักษาให้กลับเป็นปกติได้ (potentially reversible dementia)

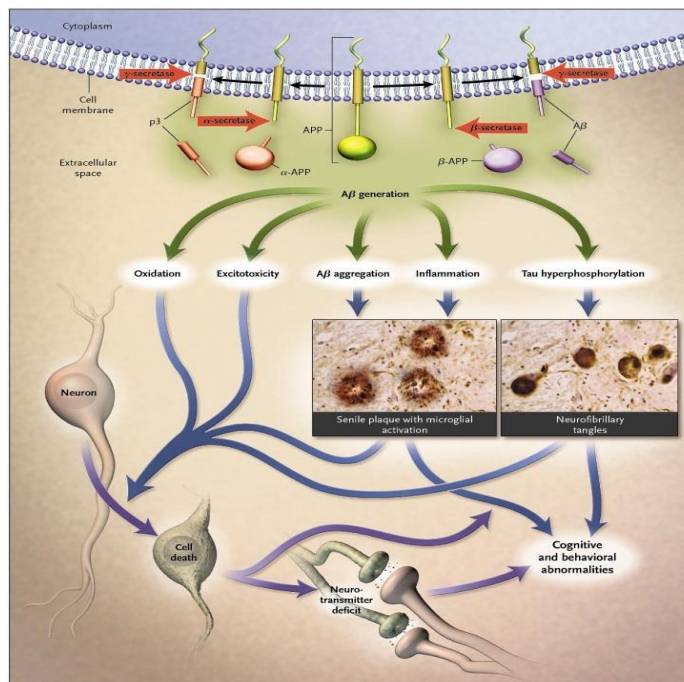
โรคอัลไซเมอร์ พบมากที่สุดถึงร้อยละ 62 ของผู้ป่วยที่มีภาวะสมองเสื่อมที่เกิดจากความเสื่อมของอวัยวะระบบประสาท ซึ่งทำให้ความสามารถด้านการรู้คิดเกิดความเสื่อมถอยที่ละน้อย โดยมักจะเริ่มจากการสูญเสียความทรงจำระยะสั้นก่อน โดยโรคอัลไซเมอร์เกิดได้จากหลายสาเหตุ แต่มักเกิดจาก 2 สาเหตุหลัก ได้แก่ 1. Amyloid beta protein ที่ส่งผลหลายประการ เช่น เร่งการตายของเซลล์ประสาทที่เกิดขึ้นเอง (apoptosis) หรือ 2. เกิดจาก Tau hyperphosphorylation ที่ส่งผลต่อการตายของเซลล์ประสาท โดยลักษณะเฉพาะในการเกิดโรคที่เกิดจาก 2 สาเหตุหลักข้างต้น มีรายละเอียดดังนี้

- Amyloid beta protein ($A\beta$) โดยสภาวะปกติสายโปรตีนจะพาดระหว่างนอกเซลล์และในเซลล์ เรียกว่า amyloid precursor protein (APP) ทำหน้าที่ซ่อมแซมเซลล์ประสาท โดยอาศัยเอนไซม์ที่เรียกว่า secretase ทำหน้าที่ตัด APP 2 ครั้งจะได้เป็น amyloid protein ถ้าหากลำดับการตัดเป็น alpha-secretase และ gamma-secretase ตามลำดับจะตัด APP ได้เป็น amylo protein ชนิดไม่ตกตะกอน (soluble APP) แต่ถ้าเป็นการตัดด้วย beta-secretase และ gamma-secretase ตามลำดับจะได้ amyloid beta protein ($A\beta$) ซึ่งเป็นชนิดที่ตกตะกอนเป็น amyloid plaques สำหรับยับยั้งและโปรตีนเกี่ยวข้อง ในกระบวนการนี้ เช่น Apo lipoprotein E (ApoE), presenilin 1



(PSEN1), presenilin 2 (PSEN2) โดยอาจอธิบายได้ว่า เมื่อเกิด $A\beta$ จะเกิดภาวะเครียดเหตุเต็มออกซิเจน (oxidative stress) ทำให้เร่งกระบวนการตายของเซลล์ประสาทชนิดที่เกิดขึ้นเอง (apoptosis) นอกจากนี้ $A\beta$ ยังส่งผลให้เกิดภาวะเอ็กไซโททอกซิก (excitotoxicity) และกระบวนการอักเสบ (inflammation) ที่ส่งผลกระทบต่อให้เกิดการตายของเซลล์ประสาทตามมา

- Tau phosphorylation ในกรณีที่เกิดความผิดปกติจากกระบวนการเมแทบอลิซึมของ tau protein ที่มากกว่าปกติ เรียกว่า Tau hyperphosphorylation ส่งผลทำให้เกิดลักษณะเป็นสายใยที่ไม่ยึดหยุ่นและเกิดการจับตัวเป็นสายแข็งในเซลล์ประสาท (neurofibrillary tangle) ซึ่งสัมพันธ์กับการสะสมของ $A\beta$ ดังภาพที่ 1 ส่งผลให้เกิดการตายของเซลล์ประสาท และส่งผลให้เกิดความผิดปกติของสมองในด้านความจำ ความคิด (cognitive function) และพฤติกรรม (behavioral function) (de Waal H et al., 2014, Kulkantrakorn K, 2014, Kulkantrakorn K, 2561)



ภาพที่ 1 Putative amyloid cascade /แสดงถึงกลไกการเกิดปฏิกิริยาของ amyloid precursor protein (APP) และ Metabolites (ที่มา : Wood AJJ N Eng J Med 2004; 351 : 59) (Kumar A et al., 2021)

3. เครื่องมือที่ใช้ประเมินประสิทธิภาพการรักษาโรคอัลไซเมอร์

เครื่องมือที่มีการใช้เพื่อประเมินประสิทธิภาพการรักษาโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ แบบทดสอบมาตรฐานที่ช่วยในการวินิจฉัย ติดตามความรุนแรง อัตราการเสื่อมถอยของโรคและติดตามผลการรักษาภาวะสมองเสื่อมตามแนวทางเวชปฏิบัติภาวะสมองเสื่อม (Tantiritissak T, 2557) ที่พัฒนาโดยสถาบันประสาทวิทยา กรมการแพทย์ ปี พ.ศ. 2557 ที่ใช้สำหรับประเมินความจำ ความคิด (cognitive) ของผู้ป่วยในภาพรวม เช่น Mini-Mental State Examination (MMSE), Thai Mental State Examination (TMSE)



นอกจากนี้พบว่ามีการใช้เครื่องมือ Alzheimer Disease Assessment Scale–cognitive subscale (ADAS-Cog) เพื่อประเมินการช่วยชะลอการสูญเสียความจำหรือชะลอการสูญเสียความสามารถของสมอง โดยเครื่องมือนี้จะใช้วัดความสามารถ ทางด้านการรับรู้ ความทรงจำ ภาษา และการเคลื่อนไหว (Johnson KC et al.) ภายหลังจากได้รับการรักษาด้วยยาหรือการรักษาที่ไม่ใช่ยา สำหรับแบบทดสอบ Alzheimer’s Disease Assessment ที่มักพบในการวิจัยที่เกี่ยวกับผลของอาหารหรือสารอาหารที่มีต่อสภาวะโรคอัลไซเมอร์ พบว่ามี 2 ชนิดหลัก ๆ ได้แก่

3.1 Alzheimer Disease Assessment Scale–cognitive subscale (ADAS-Cog) เป็นแบบทดสอบที่มีคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 70 คะแนน ค่าของคะแนน ADAS-cog ที่สูงขึ้นแสดงถึงสภาวะทางด้านความจำที่แย่ลงหรือมีความรุนแรงของโรคที่เพิ่มขึ้น (Turongkaravee S et al., 2011) เป็นแบบทดสอบที่มักใช้ในการวิจัย เครื่องมือมีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 58 และร้อยละ 91 ตามลำดับ (Nogueira J et al., 2018)

3.2 Mini-Mental State Examination (MMSE) เป็นแบบทดสอบที่ประกอบด้วย 11 คำถามที่มีคะแนนตั้งแต่ 0 ถึง 30 คะแนน ค่าของคะแนน MMSE ที่สูงขึ้นแสดงถึงสภาวะทางด้านความจำที่ดีขึ้น หรือมีความรุนแรงของโรคที่ลดลง (Turongkaravee S et al., 2011) เป็นแบบทดสอบมาตรฐานที่มีการนำมาใช้มากในการคัดกรองภาวะสมองเสื่อม เครื่องมือมีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ร้อยละ 69-91 และร้อยละ 87-99 ตามลำดับ (Aree-Ue S et al., 2020)

4. ระดับความรุนแรงโรคอัลไซเมอร์ (Severity of Alzheimer’s disease)

ถึงแม้ในปัจจุบันยังไม่มีข้อกำหนดเกณฑ์การใช้คะแนน MMSE ในการจำแนกระดับความรุนแรงของโรคอัลไซเมอร์ที่ชัดเจน แต่พบว่าการจำแนกโดยใช้ช่วงคะแนนของ MMSE ที่แบ่งความรุนแรงออกได้เป็น 3 ระดับ ดังตารางที่ 1

ตารางที่ 1 ระดับความรุนแรงโรคอัลไซเมอร์ (Severity of Alzheimer’s disease) (Joseph DiPiro RT, Robert Talbert, Barbara Wells)

ระดับความรุนแรง (Severity)	คะแนน MMSE
เล็กน้อย (Mild)	18-26
ปานกลาง (Moderate)	10-17
มาก (High)	0-9

5. ปัจจัยเสี่ยง (Risk factors)

ปัจจัยเสี่ยงหลายอย่างที่พบว่าสัมพันธ์กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ในผู้ป่วยบางรายอาจพบว่ามีปัจจัยเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซเมอร์มากกว่า 1 ปัจจัย โดยปัจจัยเสี่ยงที่ทำให้เกิดโรคอัลไซเมอร์ (Eric B Larson STD, Janet L Wilterdink, 2019) สามารถแบ่งได้ 2 ประเภท ดังนี้



5.1 ปัจจัยเสี่ยงที่เปลี่ยนแปลงไม่ได้

5.1.1 อายุ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้ความจำลดลง ถ้าหากอายุเพิ่มมากขึ้นความเสี่ยงก็จะมากขึ้นตามมา ผู้สูงอายุที่มากกว่า 60 ปี ความเสี่ยงจะเพิ่มขึ้นเป็น 2 เท่าในทุก 10 ปี และร้อยละ 85 ของผู้ป่วยความจำเสื่อม มีอายุมากกว่า 75 ปีขึ้นไป อายุ เป็นปัจจัยเสี่ยงที่สำคัญที่ทำให้ความจำลดลง ถ้าหากอายุเพิ่มมากขึ้นความเสี่ยงก็จะมากขึ้นตามมา (Eric B Larson STD, Janet L Wilterdink, 2019)

5.1.2 พันธุกรรม เป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีบทบาทสำคัญในโรคอัลไซเมอร์ การถ่ายทอดพันธุกรรมที่มีการกลายพันธุ์ (mutations) ของยีนส์ (genes) ที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้าง การรวมกัน และการกำจัดของโปรตีน เช่น A β , APP PSEN1 และ PSEN2 เป็นต้น (Eric B Larson STD, Janet L Wilterdink, 2019)

5.2 ปัจจัยเสี่ยงที่เปลี่ยนแปลงได้

5.2.1 โรคทางหลอดเลือดสมอง เนื่องจากการป้องกันการเป็นซ้ำของโรคหลอดเลือดสมอง โดยการรักษาหรือแก้ไขปัจจัยเสี่ยงต่าง เช่น ความดันโลหิตสูง โรคเบาหวาน สูบบุหรี่

5.2.2 การศึกษา การสำเร็จการศึกษาระดับต่ำเพิ่มความเสี่ยง 1.6 เท่า เมื่อเปรียบเทียบกับคนที่สำเร็จการศึกษาระดับที่สูงกว่า

5.2.3 การออกกำลังกาย โดยการออกกำลังกายในระดับต่ำถึงปานกลางสามารถลดความเสี่ยงได้ร้อยละ 35

5.2.4 ปัจจัยอื่น ๆ เช่น หัวใจห้องบนสั่นพลิ้ว การดื่มแอลกอฮอล์ที่มากเกินไป โรคไตเรื้อรัง โรคซึมเศร้า การสูญเสียการได้ยิน การได้รับยาหรือสารบางชนิด รวมไปถึงภาวะหยุดหายใจขณะหลับก็อาจจะเพิ่มความเสี่ยงได้

6. อาหารและสารอาหารที่มีการศึกษาเกี่ยวกับการป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคอัลไซเมอร์

อาหารหรือสารอาหารอาจมีผลต่อความสามารถในการเรียนรู้หรือความจำ โดยเฉพาะโรคอัลไซเมอร์ที่ไม่สามารถรักษาได้หายขาด ปัจจุบันมีการศึกษาประสิทธิผลทางคลินิกของอาหารหรือสารอาหาร ในการชะลอการดำเนินไปของโรค หรือชะลอการเกิดโรคอัลไซเมอร์ อย่างไรก็ตามยังไม่ได้มีการจัดประเภทอย่างแน่ชัด หลายงานวิจัยได้ทำการศึกษาเป็นสารอาหารเดี่ยว ๆ บางการวิจัยศึกษาเป็นกลุ่มสารอาหาร หรือบางวิจัยศึกษาในอาหารบางประเภท บทความนี้ได้รวบรวมหลักฐานทางวิชาการที่กล่าวถึงผลการศึกษาประสิทธิผลทางคลินิกของอาหารหรือสารอาหารประเภทต่าง ๆ สำหรับผู้ป่วยอัลไซเมอร์ จำนวน 10 กลุ่ม ดังนี้

6.1 วิตามินบี (Vitamin B)

วิตามินบีมีบทบาทสำคัญในการเกิดกระบวนการเมแทบอลิซึมของเซลล์ ซึ่งร่างกายไม่สามารถสังเคราะห์ได้ในปริมาณที่เพียงพอต่อความต้องการจึงจำเป็นต้องได้รับจากอาหารที่รับประทาน วิตามินบีที่สำคัญต่อร่างกาย ได้แก่ Vitamin B6 (pyridoxine), Vitamin B9 (folate) และ Vitamin B12 (cobalamin) และเมื่อขาด Vitamin B9 และ B12 ทำให้ระดับ homocysteine เพิ่มสูงขึ้น ซึ่ง homocysteine เป็นสาเหตุหนึ่งที่เพิ่มความเสี่ยงของโรคหลอดเลือดและหัวใจ และอาจมีผลต่อการสะสมของ amyloid และ tau protein รวมถึงการตายของเซลล์ประสาท ซึ่งการขาด Vitamin B9 และ B12 มีแนวโน้มเพิ่มสูงขึ้นตามอายุ



จากการศึกษาของ Aisen และคณะ ที่ทำการศึกษาประสิทธิผลของวิตามินบีในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลางต่อระดับ homocysteine และผลต่อการรับรู้ ความเข้าใจ โดยกลุ่มทดลองได้รับ folate ในขนาด 5 mg/day, Vitamin B6 ขนาด 25 mg/day และ Vitamin B12 ขนาด 1 mg/day ร่วมกันเป็นระยะเวลา 18 เดือน เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก ผลการศึกษาพบว่าในกลุ่มทดลองมีระดับ homocysteine ลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม (p-value <0.001) แต่ในด้านการรับรู้ ความเข้าใจ เมื่อเทียบระหว่างกลุ่มทดลองกับกลุ่มที่ได้ยาหลอกพบว่าไม่แตกต่างกัน (Aisen PS et al., 2008)

6.2 สารต้านอนุมูลอิสระ (Antioxidants)

การอักเสบของระบบประสาทและการเกิดภาวะ oxidative stress สามารถทำลายเซลล์ประสาทได้ ส่งผลให้การส่งสัญญาณประสาทลดลง และทำให้เซลล์ประสาทตาย สารต้านอนุมูลอิสระจึงอาจมีบทบาทในการต่อต้านการทำลายการสร้างเซลล์ประสาท(Mao P, 2013) สารต้านอนุมูลอิสระที่มีการศึกษาเกี่ยวกับการป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคอัลไซเมอร์ ได้แก่ Vitamin E, Vitamin C และสารกลุ่มฟลาโวนอยด์ (flavonoids) (Matthew Prina EA, Maëlen Guerchet, Martin Prince, 2014)

Devore และคณะ ทำการศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคสารต้านอนุมูลอิสระในระยะยาวต่อการความลดลงของความจำและการเรียนรู้ กลุ่มตัวอย่างเป็นผู้สูงอายุเพศหญิงที่อายุมากกว่า 70 ปี จำนวน 16,010 คน โดยใช้วิธีการสัมภาษณ์เกี่ยวกับปริมาณการบริโภคอาหารที่มีสารต้านอนุมูลอิสระ ผลการศึกษาพบว่า การรับประทานอาหารที่มีสารต้านอนุมูลอิสระสูง ไม่ได้มีความสัมพันธ์กับความจำหรือการเรียนรู้ (Devore EE et al., 2013)

Farina และคณะ ทำการสังเคราะห์งานวิจัยโดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบ เกี่ยวกับการศึกษาประสิทธิผลของ Vitamin E ในการรักษาอัลไซเมอร์ และป้องกันการดำเนินไปของภาวะรู้คิดบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment, MCI) และภาวะสมองเสื่อม (dementia) การศึกษาส่วนใหญ่พบว่า Vitamin E ไม่ได้มีหลักฐานที่แน่ชัดว่ามีประโยชน์ในการรักษาอัลไซเมอร์หรือป้องกัน MCI (Farina N et al., 2012)

Vellas และคณะ ทำการประเมินประสิทธิผลของสารสกัดแปะก๊วยตามมาตรฐาน (standardised Ginkgo biloba extract หรือ EGb761) เมื่อมีการใช้ในระยะเวลา ต่อการลดการเกิดโรคอัลไซเมอร์ในผู้สูงอายุ 70 ปีขึ้นไป จำนวน 2,854 คน รูปแบบงานวิจัยแบบ double-blinded randomised controlled trials โดยกลุ่มทดลองได้รับ 120 mg/day แบ่งให้วันละ 2 ครั้งเป็นเวลา 5 ปี เทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก พบว่าการได้รับสารสกัดแปะก๊วยตามมาตรฐานเป็นระยะเวลานานไม่สามารถลดความเสี่ยงในการเกิดอัลไซเมอร์ได้เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (Vellas B et al., 2012)



Meng-Shan Tan และคณะ ศึกษาผลทางคลินิกและผลข้างเคียงของสารสกัดแปะก๊วยตามมาตรฐาน (standardised Ginkgo biloba extract หรือ EGb761) ในผู้ป่วยภาวะรู้คิดบกพร่องและภาวะสมองเสื่อม รูปแบบงานวิจัย Meta-analysis: randomized controlled trials จำนวน 2,561 คน พบว่าการได้รับ EGb761 240 mg/day เป็นเวลา 22-26 สัปดาห์ สามารถเพิ่มความจำ (-2.86, 95%CI -3.18; -2.54) เพิ่ม activities in daily living (ADLs) scores (-0.36, 95% CI -0.44; -0.28) และ สามารถเปลี่ยนแปลง Clinicians' Global Impression of Change (CGIC) scale (1.88, 95%CI 1.54; 2.29) ดังนั้นการได้รับ EGb761 240 mg/day สามารถช่วยชะลอหรือลดการเสื่อมถอยในด้านความจำ ความคิด (cognitive function) และด้านพฤติกรรม (behavioral function) ของผู้ป่วยภาวะรู้คิดบกพร่องและภาวะสมองเสื่อมได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ยาหลอก (Tan MS et al., 2015)

ในปัจจุบันได้มีการนำสารสกัดแปะก๊วยตามมาตรฐาน มาพัฒนาเป็นยา เช่น EGb 761[®] (Tanakan[®]) ซึ่งเป็นสารสกัดจากใบแปะก๊วย ที่ได้รับการรับรองในบางประเทศ โดยมีข้อบ่งใช้ในการรักษาผู้ใหญ่ที่มีอาการภาวะรู้คิดบกพร่องและภาวะสมองเสื่อมที่ระดับความรุนแรงเล็กน้อยถึงปานกลาง (mild to moderate dementia) (McKeage K et al., 2018)

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาการใช้สารกลุ่มฟลาโวนอยด์ร่วมกับสารอาหารชนิดอื่น ๆ เช่น Beta-carotene ร่วมกับ lurotin, ascorbic acid และ multivitamin อย่างไรก็ตามไม่พบข้อมูลในด้านการเพิ่มความจำ ความคิด (Grodstein F et al., 2013) ทั้งนี้ Steffany S และคณะ ได้ทำการศึกษาเกี่ยวกับผลของอาหารหรือสารอาหารชนิดต่าง ๆ ในการรักษาผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่มีระดับความรุนแรงแตกต่างกันโดยใช้รูปแบบ Systematic review with network meta-analysis พบว่าทั้ง single antioxidant และ composite antioxidants (antioxidants มากกว่า 1 ชนิด) ไม่มีความแตกต่างในเรื่องความจำ (Munoz Fernandez SS et al., 2017)

โดยสรุปคือสารต้านอนุมูลอิสระที่ได้กล่าวไปข้างต้นนั้น มีเพียงสารสกัดมาตรฐานจากใบแปะก๊วย (Ginkgo biloba EGb761) ขนาด 240 mg/day ที่มีการศึกษาสนับสนุนว่าสามารถลดการดำเนินไปของโรคหรือชะลอการเกิดภาวะรู้คิดบกพร่องและภาวะสมองเสื่อมได้

6.3 Omega-3

Omega-3 จัดเป็นกรดไขมันจำเป็นประเภทหนึ่ง ที่อยู่ในรูป polyunsaturated fatty acids ซึ่งเป็นกรดไขมันที่ร่างกายไม่สามารถที่จะผลิต หรือสังเคราะห์ได้เอง ซึ่งอนุพันธ์ของ Omega-3 ชนิดหนึ่งที่น่าสนใจคือ สาร docosahexaenoic acid (DHA) (Andrade C et al., 2009) ที่พบมากในอาหารทะเล เช่น สาหร่ายทะเล สัตว์จำพวกหอย หมึก กุ้ง ปู และปลาทะเลน้ำลึก เป็นต้น (Horrocks LA et al., 2004) โดย DHA เป็นโครงสร้างที่เป็นส่วนประกอบของ Phospholipid ที่บริเวณเยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งจะมีผลต่อการทำงานของเซลล์ประสาทในการทำหน้าที่ต่าง ๆ ไม่ว่าจะเป็นการเพิ่มการทำงานของสารสื่อประสาท (Calder PC, 2016)



Araya-Quintanilla F และคณะ ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของ Omega-3 ในผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์ โดยการทบทวนวรรณกรรมอย่างเป็นระบบและการวิเคราะห์อภิมาน (systematic review and meta-analysis) พบว่าการใช้ Omega-3 ไม่ได้มีผลต่อการเพิ่มด้านความจำ ความคิด (cognitive function) ในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ (Araya-Quintanilla F et al., 2020) ซึ่งต่างจากการศึกษาของ Freund-Levi และคณะ พบว่าผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยมาก (very mild Alzheimer) ที่ได้รับ DHA 1.7 g ร่วมกับ Eicosapentaenoic acid (EPA) ขนาด 0.6 mg และ Vitamin E ขนาด 4 mg ติดต่อกันเป็นระยะเวลา 1 ปี พบว่าด้านความจำ ความคิด (cognitive function) มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุมเมื่อประเมินโดยใช้ MMSE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.05) (Freund-Levi Y et al., 2006)

6.4 Mediterranean diet

อาหารเมดิเตอร์เรเนียน (Bach-Faig A et al.) เป็นอาหารที่คนในแถบเมดิเตอร์เรเนียนนิยมรับประทาน ประเทศในแถบเมดิเตอร์เรเนียน เช่น ประเทศโปรตุเกส สเปน ฝรั่งเศส อิตาลี เป็นต้น สำหรับอาหารเมดิเตอร์เรเนียน จะประกอบไปด้วย วัตถุดิบหลายชนิด และได้มีการแนะนำให้รับประทานในสัดส่วนที่เหมาะสมดังนี้ รวมทั้งได้แสดงในภาพที่ 2

1. อาหารที่แนะนำให้รับประทานเป็นหลักหรือสัดส่วนที่มาก ได้แก่ ธัญพืชที่ไม่ได้ผ่านการขัดสี ผัก ผลไม้ ถั่วเมล็ดต่าง ๆ และ น้ำมันมะกอก
2. อาหารที่แนะนำให้รับประทานพอประมาณ ได้แก่ ปลาและอาหารทะเลอื่น ๆ ไข่ ผลิตภัณฑ์จากนม เช่น ชีส และโยเกิร์ต ไวน์แดง
3. อาหารที่แนะนำให้รับประทานในแต่ละวันน้อย ได้แก่ ไข่ เนื้อแดง เนื้อแปรรูป และของหวาน (Bach-Faig A et al., 2011)

พบว่ามีการศึกษาเกี่ยวกับการรับประทานอาหารเมดิเตอร์เรเนียนว่า อาจมีผลต่อการป้องกันการเกิดภาวะสมองเสื่อมหรือภาวะที่การทำงานของสมองเสื่อมถอยลง (cognitive decline) และช่วยลดการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้ (Scarmeas N et al., 2006, Gu Y et al., 2010, van den Brink AC et al., 2019, Vlachos GS et al., 2019)

6.5 Polymetric formula

จากการศึกษาของ Scheltens และคณะ ในปี ค.ศ. 2014 เรื่อง The Souvenir II study ซึ่งศึกษาเกี่ยวกับผลของอาหารทางการแพทย์สูตรหนึ่ง ที่ประกอบด้วย EPA 300 mg, DHA 1200 mg, phospholipids 106 mg, choline 400 mg, uridine monophosphate (UMP) 625 mg, vitamin E 40 mg, vitamin C 80 mg, selenium 60 mg, vitamin B12 3 mg, Vitamin B6 1 mg และ folic acid 400 μ g) ได้ทำการศึกษาแบบ double-blind randomized controlled trial parallel-group ในหลายประเทศ ได้แก่ เนเธอร์แลนด์ เยอรมนี เบลเยียม สเปน อิตาลี และฝรั่งเศส โดยศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยอัลไซเมอร์ที่มีความรุนแรงระดับเล็กน้อยที่ยังไม่เคยได้รับการรักษามาก่อน เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ โดยเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการโรคอัลไซเมอร์ที่มีความรุนแรงระดับเล็กน้อยมีความจำที่ดีขึ้น (improves memory performance) (Scheltens P et al., 2012)



6.6 Polypeptide

Bilikiewicz และ Gaus ได้ศึกษาเรื่อง การใช้ colostrinin ในการรักษาผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลางในประเทศโปแลนด์ ศึกษาแบบ randomized controlled trial โดยกลุ่มทดลองได้รับ colostrinin 100 mcg ซึ่งเป็นโปรตีนในน้ำนมเหลืองจากน้ำนมวัว (bovine colostrum protein) เทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 15 สัปดาห์ พบว่า colostrinin สามารถช่วยด้านความจำ ความคิด (cognitive function) เมื่อวัดผลโดย ADAS-cog ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.02) และสามารถรักษาสถานภาพการทำกิจวัตรประจำวัน เมื่อวัดผลโดย IADL ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value <0.02) (Bilikiewicz A et al., 2004)

6.7 น้ำมันมะพร้าว (Coconut oil)

Chan SC และคณะ ทำการศึกษาผลของน้ำมันมะพร้าวสกัดเย็นต่อการความจำและพฤติกรรมของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ ในประเทศมาเลเซีย ทั้งที่ไม่เคยได้รับการรักษา หรือได้รับการรักษาด้วย cholinesterase inhibitors หรือ memantine เป็นเวลาอย่างน้อย 3 เดือน และมี MMSE อยู่ในช่วง 10-24 คะแนน จำนวน 40 คน (ช่วงอายุ 70-79 ปี) รูปแบบงานวิจัยแบบ double-blind randomized controlled trial โดยติดตาม cognitive outcome (MMSE และ CLOX-1) เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่าคะแนน MMSE ของกลุ่มที่ได้รับน้ำมันมะพร้าวสกัดเย็นและกลุ่มควบคุมไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (Chan SC et al., 2017)

6.8 โสม (Gingseng)

โสมและสารสกัดจากโสมมีความนิยมเป็นอย่างมากในทวีปเอเชีย เพราะเชื่อว่ามีส่วนในการเพิ่มความจำ โสมมีสารสำคัญในกลุ่ม ginsenosides ที่มีฤทธิ์ปกป้องเซลล์ประสาท จึงอาจมีส่วนช่วยในโรคที่เกิดจากความเสื่อมของเซลล์ประสาทได้ มีหลายการวิจัยที่ศึกษาผลของโสมและสารสกัดโสมทางคลินิก ตัวอย่างเช่นการศึกษาต่อไปนี้

Lee และคณะ ได้ทำการศึกษาผลทางคลินิกของโสมเกาหลี (*Panax ginseng*) ต่อความจำของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ จำนวน 97 คน รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบ open randomized controlled trial กลุ่มที่ได้รับโสมเกาหลี ในรูปแบบผง 4.5 g/day จำนวน 58 คน และกลุ่มควบคุม จำนวน 39 คน เป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ ติดตามผลโดยใช้ MMSE และ ADAS ประเมินที่ 12 สัปดาห์หลังการได้โสมเกาหลี และติดตามอีกครั้งเมื่อหยุดการให้โสมเกาหลีแล้ว 12 สัปดาห์ ผลการศึกษา MMSE และ ADAS ของกลุ่มที่ได้รับโสมเกาหลี เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในช่วง 12 สัปดาห์ พบว่าแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value =0.029 และ p-value =0.009) ส่วน MMSE และ ADAS ของกลุ่มคนที่ได้รับโสมเกาหลีเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมในช่วงที่หยุดการให้ไปแล้ว 12 สัปดาห์ พบว่าไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ดังนั้นการศึกษานี้สรุปได้ว่า โสมเกาหลีมีผลทางคลินิกต่อความจำของผู้ป่วยอัลไซเมอร์ (Lee ST et al., 2008)



Heo JH และคณะ ได้ทำการศึกษาประสิทธิผลของสารสกัด SG-135 (potent ginsenosides) จากโสม เพื่อใช้ในการรักษาความจำเสื่อมในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ความรุนแรงระดับปานกลาง จำนวน 40 คน รูปแบบงานวิจัยเป็นแบบ open randomized controlled trial โดยติดตาม ADAS และ MMSE เป็นเวลา 24 สัปดาห์ ผลการศึกษาพบว่า ADAS และ MMSE ของกลุ่มที่ได้รับ SG-135 ปริมาณ 4.5 g/day ที่ 12 สัปดาห์ และ 24 สัปดาห์ พบว่ามีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญเมื่อเทียบกับก่อนได้รับ SG-135 การศึกษานี้สรุปว่าสารสกัด SG-135 จากโสมมีประสิทธิผลในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ความรุนแรงระดับปานกลาง (Heo JH et al., 2012)

Yuyi Wang และคณะ ได้ทำการศึกษาแบบ Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials เพื่อประเมินประสิทธิผลของโสมในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ โดยมีงานวิจัย RCT จำนวน 4 การศึกษา ผู้เข้าร่วมการศึกษา จำนวน 259 คน ผลการศึกษาพบว่า MMSE, ADAS-cog, ADAS-noncog และ CDR ไม่สอดคล้องกัน จึงยังไม่สามารถสรุปประสิทธิผลของโสมได้อย่างแน่ชัด รวมทั้งมีข้อจำกัดของแต่ละการศึกษา เช่น กลุ่มตัวอย่างน้อย (Wang Y et al., 2016)

6.9 Probiotic

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษากลไกที่แน่ชัดในการที่ probiotic ช่วยป้องกันการเกิด Alzheimer's Disease แต่มีข้อสันนิษฐานของกลไกหลัก 2 กลไก ดังนี้

- กระตุ้นภูมิคุ้มกันในร่างกาย โดย probiotic จะช่วยให้ร่างกายกระตุ้นภูมิคุ้มกัน โดยมีการกระตุ้นการหลั่ง cytokines เพิ่มการทำงานของเซลล์เม็ดเลือดขาว ไม่ว่าจะเป็น natural killer cells, macrophages, granulocytes และ T cells ซึ่งการกระตุ้นภูมิคุ้มกันพบว่ามีผลต่อการดำเนินไปของโรคอัลไซเมอร์ที่ดีขึ้น (Kobayashi Y et al., 2017)

- ลดการเกิด oxidative stress จากการศึกษาของ Bonfili และคณะ ได้มีการศึกษาการใช้ probiotic ในหนูทดลอง ผลการศึกษาพบว่าการทำลายเซลล์โดยผ่านกระบวนการเกิด oxidative stress ลดลง (Bonfili L et al., 2018) และการศึกษาของ Akbari และคณะในปี 2016 ที่ศึกษาผลของการใช้ probiotic โดยให้กลุ่มทดลอง ได้รับนมที่มี probiotic 200 ml (probiotic group) ซึ่งประกอบไปด้วย *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus fermentum* เปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุมที่ได้รับนมธรรมดา โดยประเมินผลการศึกษาที่ระยะเวลา 12 สัปดาห์ พบว่ากลุ่มทดลองมีการเพิ่มขึ้นของ MMSE อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่อย่างไรก็ตามการศึกษานี้ ยังมีความแตกต่างกันในกลุ่มตัวอย่างที่ศึกษา เช่น ระดับของ triglyceride, high density lipoprotein (HDL) และ very low density lipoprotein (VLDL) ดังนั้นอาจจะยังไม่สามารถสรุปได้ว่า การใช้ probiotic จะสามารถเพิ่ม MMSE ได้ (Akbari E et al., 2016)



6.10 Plasmalogens

Plasmalogens เป็น phospholipid ชนิดหนึ่ง ที่เป็นส่วนประกอบของเยื่อหุ้มเซลล์ โดยสาร ethanolamine plasmalogens (PlsEtNs) เป็น phospholipid ที่พบได้มากในสมอง ไต ปอด และกล้ามเนื้อ (Braverman NE et al., 2012)

Plasmalogens มีความสัมพันธ์กับการเกิดโรคอัลไซเมอร์ โดยพบว่าผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์จะมีระดับของ plasmalogen ทั้งในเลือด น้ำไขสันหลัง และบริเวณเนื้อเยื่อสมอง ซึ่ง PlsEtNs จะทำหน้าที่เป็นตัวช่วยในการค้าจุนโครงสร้างของเยื่อหุ้มเซลล์ และมีความเกี่ยวข้องกับคุณสมบัติต่าง ๆ ของเยื่อหุ้มเซลล์ เช่น การลดการเกิด oxidative stress และลดกระบวนการในการเกิดอักเสบของเยื่อหุ้มเซลล์ได้ (Mandel H et al., 1998, Farooqui AA et al., 2000, Messias MCF et al., 2018) Su และคณะ โดยการศึกษาในหลอดทดลอง พบว่า plasmalogens จะสามารถลดการทำงานของเอนไซม์ gamma-secretase ได้ซึ่งเอนไซม์ดังกล่าวจะมีผลต่อการตัด A β peptides (Su XQ et al., 2019) ปัจจุบันมีผลิตภัณฑ์เสริมอาหาร Plasmalogens ที่สกัดจากหอยเชลล์ (Fujino T et al., 2017)

Fujino T และคณะ ศึกษาถึงประสิทธิผลของ plasmalogens ต่อด้านความคิด ความจำ (cognitive function) ทำการศึกษาในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยและภาวะรู้คิดบกพร่องระดับเล็กน้อย รูปแบบงานวิจัยแบบ multicenter, double-blind randomized placebo-controlled trial โดยกลุ่มทดลองได้รับ plasmalogens รูปแบบรับประทาน 1 mg/day เปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอก เป็นระยะเวลา 24 สัปดาห์ พบว่าผลการทดสอบโดยใช้ MMES ระหว่างกลุ่มทดลองกับกลุ่มที่ได้รับยาหลอกไม่แตกต่างกัน แต่เมื่อวิเคราะห์กลุ่มย่อย (subgroup-analysis) พบว่า plasmalogen มีประสิทธิผลดีในผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์ที่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อย ที่กลุ่มที่เป็นเพศหญิงอายุน้อยกว่า 77 ปี อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ (p-value =0.017) (Fujino T et al., 2017)

7. สรุป

โรคอัลไซเมอร์เป็นภาวะสมองเสื่อมที่พบได้กับผู้สูงอายุและมีแนวโน้มที่พบมากขึ้นในอนาคต ปัจจัยเสี่ยงของโรคมักเปลี่ยนแปลงไม่ได้และเปลี่ยนแปลงได้ ซึ่งมีแนวความคิดว่าอาหารและสารอาหารอาจช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคได้ จึงมีการศึกษาวิจัยต่าง ๆ แต่ผลการศึกษาส่วนใหญ่ยังมีหลักฐานที่ขัดแย้งกันหรือไม่เพียงพอที่สามารถสนับสนุนว่าช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคได้ ดังนั้นในการพิจารณาการใช้อาหารหรือสารอาหารเพื่อช่วยป้องกันหรือชะลอการเกิดโรค ยังต้องมีการติดตามผลของการศึกษาเกี่ยวกับอาหารหรือสารอาหารที่มีผลในการป้องกันหรือชะลอการเกิดโรคอัลไซเมอร์ต่อไป



เอกสารอ้างอิง (References)

- Aisen PS, Schneider LS, Sano M, Diaz-Arrastia R, Van Dyck CH, Weiner MF, et al. (2008). High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 300(15): 1774-1783.
- Akbari E, Asemi Z, Daneshvar Kakhaki R, Bahmani F, Kouchaki E, Tamtaji OR, et al. (2016). Effect of Probiotic Supplementation on Cognitive Function and Metabolic Status in Alzheimer's Disease: A Randomized, Double-Blind and Controlled Trial. *Front Aging Neurosci* 8: 256.
- Andrade C, Radhakrishnan R (2009). The prevention and treatment of cognitive decline and dementia: An overview of recent research on experimental treatments. *Indian J Psychiatry* 51(1): 12-25.
- Araya-Quintanilla F, Gutierrez-Espinoza H, Sanchez-Montoya U, Munoz-Yanez MJ, Baeza-Vergara A, Petersen-Yanjari M, et al. (2020). Effectiveness of omega-3 fatty acid supplementation in patients with Alzheimer disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurologia* 35(2): 105-114.
- Aree-Ue S, Youngcharoen P (2020). The 6 item cognitive function test-Thai version: psychometric property testing. *Rama Nurs J* 26: 188-202.
- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. (2011). Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 14(12A): 2274-2284.
- Bilikiewicz A, Gaus W (2004). Colostrinin (a naturally occurring, proline-rich, polypeptide mixture) in the treatment of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 6(1): 17-26.
- Bonfili L, Cecarini V, Cuccioloni M, Angeletti M, Berardi S, Scarpona S, et al. (2018). SLAB51 Probiotic Formulation Activates SIRT1 Pathway Promoting Antioxidant and Neuroprotective Effects in an AD Mouse Model. *Mol Neurobiol* 55(10): 7987-8000.
- Braverman NE, Moser AB (2012). Functions of plasmalogen lipids in health and disease. *Biochim Biophys Acta* 1822(9): 1442-1452.
- Calder PC (2016). Docosahexaenoic Acid. *Ann Nutr Metab* 69 Suppl 1: 7-21.
- Chan SC, Esther GE, Yip HL, Sugathan S, Chin PS (2017). Effect of cold pressed coconut oil on cognition and behavior among patients with Alzheimer's disease—A pilot intervention study. *Natl. J. Physiol. Pharm. Pharmacol* 7: 1432-1435.
- De Waal H, Stam CJ, Lansbergen MM, Wieggers RL, Kamphuis PJ, Scheltens P, et al. (2014). The effect of souvenaid on functional brain network organisation in patients with mild Alzheimer's disease: a randomised controlled study. *PLoS One* 9(1): e86558.
- Department of Mental Health and Substance Use WHO. (2019). Global Dementia Observatory (GDO) country profiles. from https://www.who.int/docs/default-source/mental-health/dementia/gdo-country-profiles/gdo-thailand.pdf?sfvrsn=cba79bb7_6&ua=1.
- Devore EE, Kang JH, Stampfer MJ, Grodstein F (2013). The association of antioxidants and cognition in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 177(1): 33-41.
- Eric B Larson STD, Janet L Wilterdink (2019). Risk factors for cognitive decline and dementia. Waltham, MA, UpToDate.
- Farina N, Isaac MG, Clark AR, Rusted J, Tabet N (2012). Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 11: CD002854.



- Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T (2000). Glycerophospholipids in brain: their metabolism, incorporation into membranes, functions, and involvement in neurological disorders. *Chem Phys Lipids* 106(1): 1-29.
- Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jonhagen M, Cederholm T, Basun H, Faxen-Irving G, Garlind A, et al. (2006). Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 63(10): 1402-1408.
- Fujino T, Yamada T, Asada T, Tsuboi Y, Wakana C, Mawatari S, et al. (2017). Efficacy and Blood Plasmalogen Changes by Oral Administration of Plasmalogen in Patients with Mild Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *EBioMedicine* 17: 199-205.
- Grodstein F, O'Brien J, Kang JH, Dushkes R, Cook NR, Okereke O, et al. (2013). Long-term multivitamin supplementation and cognitive function in men: a randomized trial. *Ann Intern Med* 159(12): 806-814.
- Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, Scarmeas N (2010). Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 22(2): 483-492.
- Heo JH, Lee ST, Chu K, Oh MJ, Park HJ, Shim JY, et al. (2012). Heat-processed ginseng enhances the cognitive function in patients with moderately severe Alzheimer's disease. *Nutr Neurosci* 15(6): 278-282.
- Horrocks LA, Farooqui AA (2004). Docosahexaenoic acid in the diet: its importance in maintenance and restoration of neural membrane function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 70(4): 361-372.
- Johnson KC, Margolis KL, Espeland MA, Colenda CC, Fillit H, Manson JE, et al. (2008). A prospective study of the effect of hypertension and baseline blood pressure on cognitive decline and dementia in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *J Am Geriatr Soc* 56(8): 1449-1458.
- Joseph Dipiro RT, Robert Talbert, Barbara Wells Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach 9th Edition McGraw-Hill Education
- Kobayashi Y, Sugahara H, Shimada K, Mitsuyama E, Kuhara T, Yasuoka A, et al. (2017). Therapeutic potential of Bifidobacterium breve strain A1 for preventing cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Sci Rep* 7(1): 13510.
- Kulkantrakorn K (2014). The evaluation and diagnosis of dementia and Alzheimer's disease: the update *Thammasat Medical Journal*, 14(1): 97-101.
- Kulkantrakorn K (2561). Dementia and Alzheimer's disease. *Thammasat Medical Journal* 18(3): 442-468.
- Kumar A, Sidhu J, Goyal A, Tsao JW (2021). Alzheimer Disease. StatPearls. Treasure Island (FL).
- Lee ST, Chu K, Sim JY, Heo JH, Kim M (2008). Panax ginseng enhances cognitive performance in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 22(3): 222-226.
- Mandel H, Sharf R, Berant M, Wanders RJ, Vreken P, Aviram M (1998). Plasmalogen phospholipids are involved in HDL-mediated cholesterol efflux: insights from investigations with plasmalogen-deficient cells. *Biochem Biophys Res Commun* 250(2): 369-373.
- Mao P (2013). Oxidative Stress and Its Clinical Applications in Dementia. *J Neurodegener Dis*: <https://doi.org/10.1155/2013/319898>.
- Matthew Prina EA, Maëlénn Guerchet, Martin Prince (2014). Nutrition and dementia. Nutritional factors and dementia prevention, Alzheimer's Disease International (ADI), London: 34-36.



- Mckeage K, Lyseng-Williamson KA (2018). Ginkgo biloba extract EGb 761((R)) in the symptomatic treatment of mild-to-moderate dementia: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect* 34(8): 358-366.
- Messias MCF, Mecatti GC, Priolli DG, De Oliveira Carvalho P (2018). Plasmalogen lipids: functional mechanism and their involvement in gastrointestinal cancer. *Lipids in Health and Disease* 17(1): 41.
- Muangpaisan W. (2021). Risk factors of dementia. Retrieved 26 Sep, 2021, from https://www.si.mahidol.ac.th/project/geriatrics/network_title1_4.html.
- Munoz Fernandez SS, Ivanauskas T, Lima Ribeiro SM (2017). Nutritional Strategies in the Management of Alzheimer Disease: Systematic Review With Network Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 18(10): 897 e813-897 e830.
- Nogueira J, Freitas S, Duro D, Almeida J, Santana I (2018). Validation study of the Alzheimer's disease assessment scale-cognitive subscale (ADAS-Cog) for the Portuguese patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *The Clinical Neuropsychologist* 32(sup1): 46-59.
- Scarmeas N, Stern Y, Tang M-X, Mayeux R, Luchsinger JA (2006). Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of neurology* 59(6): 912-921.
- Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, Von Arnim CA, Bongers A, et al. (2012). Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimers Dis* 31(1): 225-236.
- Su XQ, Wang J, Sinclair AJ (2019). Plasmalogens and Alzheimer's disease: a review. *Lipids Health Dis* 18(1): 100.
- Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, et al. (2015). Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 43(2): 589-603.
- Tantirittisak T (2557). Clinical practice guidelenes: dementia. Bangkok, Neurological Institute of Thailand.
- Turongkaravee S, Chaikledkaew U, Teerawattananon Y, Chansirikarnjana S (2011). Cost-utility analysis of acetylcholinesterase inhibitors in the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. Nonthaburi, Ministry of Public Health.
- Van Den Brink AC, Brouwer-Brolsma EM, Berendsen AaM, Van De Rest O (2019). The Mediterranean, Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH), and Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay (MIND) Diets Are Associated with Less Cognitive Decline and a Lower Risk of Alzheimer's Disease-A Review. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 10(6): 1040-1065.
- Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al. (2012). Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 11(10): 851-859.
- Vlachos GS, Scarmeas N (2019). Dietary interventions in mild cognitive impairment and dementia. *Dialogues Clin Neurosci* 21(1): 69-82.
- Wang Y, Yang G, Gong J, Lu F, Diao Q, Sun J, et al. (2016). Ginseng for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Curr Top Med Chem* 16(5): 529-536.
- กรมสุขภาพจิต. (2563). ก้าวอย่างของประเทศไทย ผู้ 'สังคมผู้สูงอายุ' อย่างสมบูรณ์แบบ. Retrieved 4 เม.ย 2564, from <https://www.dmh.go.th/news-dmh/view.asp?id=30476>.