

AVALIANDO O IMPACTO DOS TRANSTORNOS DE HUMOR NA PROGRESSÃO DE DOENÇAS NEURODEGENERATIVAS

Davi Fagundes Viana¹
Larissa Barros Miranda²
Giovanna Hellen Chaves Rocha³
Maria Eduarda Pinelli Siqueira⁴
Enrico Belmonte⁵

RESUMO: Os transtornos de humor, como a depressão e o transtorno bipolar, têm sido reconhecidos não apenas por seus efeitos imediatos na saúde mental, mas também por seu potencial impacto sobre o curso de doenças neurodegenerativas. Esta interação complexa tem despertado interesse crescente na comunidade científica, devido à possibilidade de que sintomas depressivos e maníacos possam influenciar negativamente a progressão de condições como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla. Compreender como esses transtornos podem acelerar ou intensificar processos degenerativos do sistema nervoso central é crucial para desenvolver estratégias de intervenção mais eficazes e abrangentes. **Objetivo:** Investigar o impacto dos transtornos de humor na progressão de doenças neurodegenerativas através de uma análise crítica da literatura recente. **Metodologia:** Utilizou-se o checklist PRISMA para orientar a revisão sistemática. As bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science foram pesquisadas utilizando os descritores "mood disorders", "neurodegenerative diseases", "impact", "progression", e "association". Foram incluídos estudos publicados nos últimos 10 anos que exploraram diretamente a relação entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas. Critérios de inclusão consideraram estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises. Critérios de exclusão incluíram estudos com amostras não representativas, foco exclusivo em tratamento farmacológico, e falta de análise estatística robusta. **Resultados:** A análise revelou uma conexão significativa entre transtornos de humor e a progressão de doenças neurodegenerativas, destacando mecanismos potenciais como neuroinflamação, estresse oxidativo e disfunção neuronal. Estudos frequentemente relataram que sintomas depressivos e episódios maníacos podem exacerbam os sintomas motores e cognitivos em pacientes com doenças neurodegenerativas, contribuindo para uma piora do prognóstico geral. **Conclusão:** Esta revisão sublinha a importância de uma abordagem integrada na gestão de pacientes com transtornos de humor e doenças neurodegenerativas. Intervenções que visam tanto a saúde mental quanto a neuroproteção podem ser essenciais para melhorar a qualidade de vida e desacelerar o avanço dessas condições multifacetadas.

Palavras-chave: Mood disorders. Neurodegenerative diseases. Impact. Progression e association.

¹ Acadêmico de Medicina, Centro Universitário de Valença – UNIFAA.

² Acadêmica de Medicina, Faculdade de Medicina de Barbacena (FAME) Barbacena - Minas Gerais.

³ Acadêmica de Medicina, Faculdade de Minas (Faminas- BH).

⁴ Acadêmica de Medicina, Centro Universitário de Valença- UNIFAA.

⁵ Acadêmico de Medicina, Centro Universitário de Valença-UNIFAA

INTRODUÇÃO

Transtornos de humor, como a depressão e o transtorno bipolar, não se restringem apenas aos sintomas psiquiátricos isolados; eles também desencadeiam uma série de repercussões complexas no corpo, particularmente no contexto das doenças neurodegenerativas. A interseção entre esses transtornos psiquiátricos e condições como Alzheimer e Parkinson tem sido um campo de intensa investigação. Estudos contemporâneos têm revelado uma associação significativa entre sintomas depressivos e maníacos e a progressão dessas doenças neurodegenerativas, sugerindo um impacto bidirecional entre a saúde mental e o estado neurológico dos pacientes.

Além dos correlatos clínicos observados, pesquisas têm se voltado para elucidar os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essa interação complexa. Mecanismos como inflamação crônica, estresse oxidativo e disfunção mitocondrial emergem como pontos centrais de convergência entre transtornos de humor e neurodegeneração. A inflamação, por exemplo, desempenha um papel crucial tanto na patogênese dos transtornos de humor quanto na progressão de doenças neurodegenerativas, exacerbando processos degenerativos e comprometendo a função neuronal.

Esses avanços científicos não apenas enfatizam a importância de uma abordagem integrada no tratamento clínico, mas também oferecem insights promissores para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas. Compreender melhor como os transtornos de humor influenciam o curso das doenças neurodegenerativas não apenas melhora a qualidade de vida dos pacientes, mas também pode orientar políticas de saúde pública voltadas para intervenções preventivas mais eficazes e personalizadas.

Os transtornos de humor não apenas exacerbam os sintomas motores e cognitivos em pacientes com doenças neurodegenerativas, mas também têm um impacto substancial na qualidade de vida desses indivíduos. A presença de depressão e episódios maníacos está intimamente associada a uma maior deterioração funcional e a um aumento da incapacidade, tornando o manejo clínico dessas condições complexo e multifacetado. Nesse sentido, abordagens terapêuticas integradas que considerem tanto os aspectos psiquiátricos quanto neurológicos tornam-se essenciais para melhorar os resultados clínicos e funcionais dos pacientes.

Além das implicações diretas no bem-estar dos indivíduos, a literatura atual oferece insights valiosos para o desenvolvimento de diretrizes de manejo mais eficazes. Estratégias que combinam tratamentos farmacológicos, psicoterapia e intervenções neuroprotetoras

têm mostrado potencial para mitigar os sintomas depressivos e maníacos, ao mesmo tempo em que retardam a progressão das doenças neurodegenerativas. A abordagem multidisciplinar, envolvendo profissionais de saúde mental e neurologistas, é fundamental para garantir uma avaliação holística e integrada das necessidades dos pacientes.

Além disso, as implicações clínicas dessas descobertas têm influenciado a formulação de políticas de saúde mais abrangentes. A necessidade de diretrizes específicas que abordem a comorbidade entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas tem se tornado uma prioridade, visando melhorar a coordenação do cuidado e otimizar os recursos disponíveis. Essas iniciativas visam não apenas melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas também reduzir o ônus econômico e social associado ao manejo dessas condições complexas e inter-relacionadas.

OBJETIVO

Investigar, através de uma revisão sistemática da literatura atual, o impacto dos transtornos de humor na progressão de doenças neurodegenerativas. O objetivo é analisar criticamente os estudos recentes para identificar padrões consistentes de associação entre sintomas depressivos, transtorno bipolar e a evolução de condições como Alzheimer, Parkinson e esclerose múltipla. Além disso, busca-se compreender os mecanismos fisiopatológicos subjacentes a essa interação complexa, explorando como os transtornos de humor podem influenciar negativamente os processos neurodegenerativos. A revisão visa fornecer uma síntese atualizada das evidências científicas disponíveis, destacando implicações clínicas e potenciais direções para futuras pesquisas e intervenções terapêuticas.

METODOLOGIA

Para realizar esta revisão sistemática de literatura, foi seguido o checklist PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Inicialmente, foram selecionadas as bases de dados PubMed, Scielo e Web of Science para a pesquisa dos estudos relevantes. Os descritores utilizados foram "mood disorders", "neurodegenerative diseases", "impact", "progression", e "association". Os critérios de inclusão foram os seguintes: estudos originais que investigaram a relação entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas; estudos publicados nos últimos 10 anos para garantir a relevância atual das informações; artigos que exploraram mecanismos fisiopatológicos subjacentes à associação entre transtornos de humor e progressão de doenças

neurodegenerativas; revisões sistemáticas e meta-análises que forneceram uma visão abrangente do estado atual da pesquisa; e estudos que incluíram análise estatística robusta para avaliação dos resultados.

Por outro lado, os critérios de exclusão foram os seguintes: estudos que não abordaram diretamente a relação entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas; artigos focados exclusivamente em tratamento farmacológico sem considerar os aspectos etiopatogênicos das condições estudadas; estudos com amostras não representativas ou de pequeno porte, que poderiam comprometer a generalização dos resultados; artigos que não apresentaram análise estatística adequada para sustentar as conclusões; e publicações duplicadas ou com dados insuficientes para extrair informações relevantes.

RESULTADOS

Foram selecionados 15 artigos. Estudos contemporâneos revelam que transtornos de humor, como depressão e transtorno bipolar, exercem um impacto significativo na progressão das doenças neurodegenerativas. Essa relação complexa não se limita apenas à coexistência de sintomas psiquiátricos e neurológicos, mas sugere uma interação bidirecional que pode intensificar os sintomas e a deterioração funcional em pacientes. Pacientes com Alzheimer, por exemplo, frequentemente apresentam sintomas depressivos que não apenas comprometem sua qualidade de vida, mas também estão associados a um declínio cognitivo mais rápido. Em casos de Parkinson, a depressão não apenas acompanha os sintomas motores, mas também pode precedê-los, desencadeando um ciclo de progressão da doença. Além disso, episódios de mania no transtorno bipolar podem exacerbar sintomas como tremores e rigidez, complicando o manejo clínico e aumentando a carga sobre os pacientes e cuidadores.

A influência dos transtornos de humor na neurodegeneração pode ser explicada por diversos mecanismos fisiopatológicos compartilhados. A inflamação crônica, por exemplo, é um processo comum tanto nos transtornos de humor quanto nas doenças neurodegenerativas, exacerbando a resposta imunológica e contribuindo para o dano neuronal progressivo. O estresse oxidativo também desempenha um papel crucial, levando à deterioração celular e à morte neuronal em condições como Alzheimer e Parkinson. Além disso, a disfunção neuronal, caracterizada por alterações na transmissão sináptica e na conectividade neural, é frequentemente observada em pacientes com transtornos de humor e pode potencializar os efeitos degenerativos das doenças neurodegenerativas. Compreender

esses mecanismos não apenas aprofunda nossa compreensão da patogênese dessas condições, mas também abre caminho para estratégias terapêuticas mais direcionadas e eficazes, que visem não apenas controlar os sintomas psiquiátricos, mas também retardar a progressão das doenças neurodegenerativas.

A presença de transtornos de humor em pacientes com doenças neurodegenerativas frequentemente está associada a uma significativa deterioração na qualidade de vida e um aumento substancial na incapacidade funcional. Indivíduos que lidam com Alzheimer, por exemplo, enfrentam não apenas os desafios cognitivos característicos da doença, mas também a carga emocional e comportamental da depressão, que pode intensificar sintomas como desorientação e agitação. Esses sintomas psiquiátricos não apenas exacerbam o sofrimento pessoal, mas também impõem um fardo adicional aos cuidadores e ao sistema de saúde como um todo. Em casos de Parkinson, a presença de depressão pode ser especialmente debilitante, afetando não apenas o movimento e a coordenação, mas também a motivação e o bem-estar geral do paciente.

Para mitigar esses impactos adversos, intervenções terapêuticas integradas são essenciais. Estratégias que combinam abordagens farmacológicas para o controle dos sintomas psiquiátricos com terapias ocupacionais e de suporte psicológico têm demonstrado eficácia em melhorar a qualidade de vida e reduzir a incapacidade funcional em pacientes com comorbidades de transtornos de humor e doenças neurodegenerativas. Além disso, programas de exercícios físicos adaptados não apenas ajudam a manter a função motora, mas também têm efeitos positivos na saúde mental, proporcionando um suporte integral ao bem-estar dos pacientes. A abordagem multidisciplinar, envolvendo equipes médicas especializadas e cuidadores treinados, é crucial para proporcionar um suporte holístico e personalizado, que aborde tanto as necessidades físicas quanto emocionais desses indivíduos complexos.

No contexto das comorbidades entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas, intervenções terapêuticas integradas desempenham um papel fundamental na melhoria dos resultados clínicos e funcionais dos pacientes. A combinação de tratamentos farmacológicos, psicoterapia e intervenções neuroprotetoras não apenas visa aliviar os sintomas psiquiátricos como também retardar a progressão das doenças neurodegenerativas subjacentes. Por exemplo, em pacientes com Alzheimer e depressão, a utilização de antidepressivos específicos pode não apenas melhorar o estado de ânimo, mas

também potencialmente influenciar positivamente a progressão da deterioração cognitiva, proporcionando uma melhoria na qualidade de vida a longo prazo.

Além dos benefícios clínicos diretos, abordagens integradas ajudam a reduzir o impacto econômico e social dessas condições complexas. Ao oferecer suporte abrangente e contínuo, essas intervenções não apenas promovem a independência e a autonomia dos pacientes, mas também aliviam a carga emocional e financeira sobre suas famílias e cuidadores. A implementação de diretrizes de manejo baseadas em evidências, que enfatizam a colaboração entre diferentes especialidades médicas e a personalização do cuidado, é essencial para maximizar os resultados positivos e garantir um suporte contínuo e eficaz aos pacientes com comorbidades de transtornos de humor e doenças neurodegenerativas.

No contexto clínico, uma abordagem multidisciplinar facilita a identificação precoce de sintomas psiquiátricos em pacientes com doenças neurodegenerativas, permitindo intervenções oportunas que podem melhorar significativamente a qualidade de vida e retardar a progressão da doença. Por exemplo, equipes multidisciplinares podem desenvolver planos de tratamento personalizados que combinam terapias farmacológicas para o controle dos sintomas depressivos e ansiosos com estratégias não farmacológicas, como terapia ocupacional e reabilitação cognitiva. Além disso, a coordenação entre especialidades permite uma monitorização contínua da evolução clínica dos pacientes, ajustando o plano de cuidados conforme necessário para otimizar os resultados a longo prazo.

Outrossim, a abordagem multidisciplinar não se limita apenas ao tratamento direto dos sintomas, mas também promove a educação contínua de pacientes, cuidadores e familiares sobre as complexidades das comorbidades entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas. Essa educação ajuda a aumentar a compreensão sobre o manejo das condições, melhorando a adesão ao tratamento e proporcionando suporte emocional crucial para todos os envolvidos. Em última análise, uma abordagem integrada e colaborativa não apenas melhora os resultados clínicos e funcionais dos pacientes, mas também fortalece a rede de apoio ao seu redor, promovendo um cuidado mais compassivo e eficaz.

Atualmente, diretrizes de manejo clínico específicas são essenciais para orientar o tratamento integrado de pacientes com comorbidades de transtornos de humor e doenças neurodegenerativas. Estas diretrizes são desenvolvidas com base em evidências científicas robustas e visam otimizar os cuidados prestados aos pacientes, garantindo uma abordagem

holística e personalizada. Por exemplo, diretrizes recentes destacam a importância de uma avaliação inicial abrangente que considere não apenas os sintomas psiquiátricos e neurológicos, mas também os fatores de risco individuais e a resposta ao tratamento prévio. Isso permite aos profissionais de saúde formular planos de cuidados adaptados às necessidades específicas de cada paciente, melhorando assim a eficácia dos tratamentos e reduzindo complicações decorrentes da interação entre as condições.

Além disso, as diretrizes de manejo clínico enfatizam a importância da colaboração interdisciplinar entre diversos profissionais de saúde, incluindo psiquiatras, neurologistas, fisioterapeutas e assistentes sociais. Esta abordagem colaborativa não só promove a comunicação eficaz e a troca de conhecimentos, mas também facilita a coordenação do cuidado ao longo do curso da doença. Por exemplo, equipes multidisciplinares podem trabalhar em conjunto para monitorar de perto a resposta ao tratamento, ajustando estratégias conforme necessário e garantindo uma continuidade de cuidados que é essencial para otimizar os resultados a longo prazo. Em suma, diretrizes de manejo clínico são ferramentas fundamentais para garantir a qualidade e a consistência dos cuidados prestados a pacientes com transtornos de humor e doenças neurodegenerativas, promovendo uma abordagem integrada que prioriza o bem-estar global dos indivíduos afetados.

As comorbidades entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas não apenas têm um impacto significativo na saúde física e mental dos pacientes, mas também geram consequências socioeconômicas substanciais. Em termos econômicos, o manejo dessas condições complexas pode resultar em altos custos diretos e indiretos, incluindo despesas com tratamentos médicos, hospitalizações prolongadas e perda de produtividade no trabalho. Além disso, os cuidadores muitas vezes enfrentam desafios financeiros e emocionais consideráveis ao fornecer suporte contínuo a pacientes com necessidades de cuidados complexos.

Do ponto de vista social, as comorbidades entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas podem impactar significativamente a dinâmica familiar e as relações interpessoais. O estigma associado a transtornos mentais frequentemente amplifica os desafios enfrentados pelos pacientes e suas famílias, levando a uma maior isolamento social e dificuldade em acessar redes de apoio. Além disso, questões como acessibilidade a serviços de saúde mental e neurologia, assim como a capacitação de profissionais de saúde para lidar com essas condições complexas, emergem como áreas críticas que necessitam de intervenções políticas e sociais adequadas. Portanto, compreender as implicações sociais e

econômicas das comorbidades entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas é essencial para desenvolver estratégias eficazes que não só melhorem os resultados de saúde, mas também promovam um ambiente de apoio e inclusão para todos os indivíduos afetados.

A integração de intervenções psicossociais nos cuidados de saúde é sustentada por evidências que demonstram benefícios significativos em termos de adesão ao tratamento e resultados funcionais. Por exemplo, programas de reabilitação neuropsicológica podem melhorar a funcionalidade cognitiva e a independência dos pacientes, mesmo em estágios avançados de doenças como a doença de Alzheimer. Da mesma forma, iniciativas de apoio psicossocial, como grupos de suporte e educação para pacientes e familiares, promovem a resiliência emocional e a capacidade de adaptação diante dos desafios impostos pela progressão das doenças. Em suma, intervenções psicossociais representam uma abordagem integral e humanizada no cuidado de pacientes com comorbidades de transtornos de humor e doenças neurodegenerativas, contribuindo para uma melhoria significativa na qualidade de vida e no bem-estar geral dos indivíduos afetados.

Estratégias de prevenção e promoção da saúde desempenham um papel fundamental na gestão das comorbidades entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas, enfatizando a importância da intervenção precoce e da mitigação de fatores de risco modificáveis. A promoção de hábitos de vida saudáveis, como dieta equilibrada e atividade física regular, não apenas beneficia a saúde física geral, mas também pode ter um impacto positivo na saúde mental e na progressão das doenças neurodegenerativas. Estudos mostram que a adoção de estilos de vida saudáveis pode reduzir o risco de desenvolver transtornos de humor e pode até mesmo retardar o início e a progressão de doenças como a doença de Alzheimer.

Além disso, programas de educação pública e conscientização são essenciais para aumentar a compreensão sobre a interação entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas, bem como para reduzir o estigma associado a essas condições. A educação contínua de profissionais de saúde também é crucial para melhorar o reconhecimento precoce dos sintomas psiquiátricos em pacientes com doenças neurodegenerativas, permitindo intervenções oportunas que podem melhorar significativamente os resultados de saúde. Em última análise, estratégias de prevenção e promoção da saúde não apenas oferecem benefícios individuais aos pacientes, mas também contribuem para a redução do ônus socioeconômico associado ao manejo das comorbidades, promovendo assim uma sociedade mais saudável e resiliente.

À medida que avançamos na compreensão das comorbidades entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas, surgem desafios significativos que demandam atenção e investigação contínuas. Um dos principais desafios reside na identificação de biomarcadores precoces e específicos que possam prever o desenvolvimento e a progressão dessas condições complexas. Biomarcadores como proteínas específicas no líquido cefalorraquidiano ou alterações neuroquímicas no cérebro podem oferecer insights valiosos sobre a interação entre transtornos de humor e neurodegeneração, facilitando diagnósticos mais precisos e intervenções terapêuticas mais direcionadas.

Porntanto, a personalização do tratamento emerge como uma necessidade premente. Cada indivíduo afetado por essas comorbidades apresenta um perfil único de sintomas e respostas ao tratamento, o que requer abordagens terapêuticas adaptadas às suas necessidades específicas. A medicina personalizada, que utiliza informações genéticas e biomarcadores para guiar decisões terapêuticas, representa uma promissora fronteira de pesquisa nesse campo. Com isso, é essencial também explorar novas modalidades terapêuticas que possam não apenas aliviar os sintomas, mas também modular os processos patológicos subjacentes, retardando assim a progressão das doenças neurodegenerativas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes a longo prazo. Investimentos contínuos em pesquisa básica e clínica são fundamentais para enfrentar esses desafios e promover avanços significativos no manejo e tratamento das comorbidades entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas.

CONCLUSÃO

Ao revisar o impacto dos transtornos de humor na progressão de doenças neurodegenerativas, observou-se uma interação complexa e bidirecional entre essas condições. Estudos indicam que sintomas como depressão e ansiedade não apenas coexistem com doenças como Alzheimer e Parkinson, mas também podem acelerar sua progressão e aumentar a incapacidade funcional dos pacientes. Por exemplo, a presença de sintomas depressivos tem sido associada a um declínio cognitivo mais rápido em pacientes com Alzheimer, exacerbando significativamente o ônus da doença. Além disso, a inflamação crônica e o estresse oxidativo, compartilhados entre transtornos de humor e neurodegeneração, parecem desempenhar papéis cruciais nessa interação patológica.

A abordagem multidisciplinar emergiu como um componente essencial no manejo clínico dessas comorbidades complexas, facilitando não apenas o diagnóstico precoce e a

intervenção terapêutica, mas também a coordenação de cuidados contínuos ao longo do tempo. Diretrizes de manejo clínico baseadas em evidências enfatizam a importância da colaboração entre diferentes especialidades médicas, visando não apenas controlar os sintomas psiquiátricos, mas também retardar a progressão das doenças neurodegenerativas subjacentes. Além disso, o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas personalizadas, que consideram as características individuais dos pacientes, representa uma promissora direção futura para melhorar os resultados de saúde e qualidade de vida.

No entanto, apesar dos avanços, há desafios significativos a serem enfrentados. A identificação de biomarcadores específicos que possam prever a progressão dessas condições e a necessidade de estratégias terapêuticas mais eficazes são áreas críticas de pesquisa em curso. Superar esses desafios exigirá um esforço contínuo de colaboração entre pesquisadores, clínicos e formuladores de políticas de saúde. Ao integrar conhecimentos e inovações emergentes, podemos esperar avançar na compreensão e no tratamento das comorbidades entre transtornos de humor e doenças neurodegenerativas, proporcionando melhores cuidados e resultados para os pacientes afetados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MENTZELOU M, Dakanalis A, Vasios GK, Gialeli M, Papadopoulou SK, Giaginis C. The Relationship of Ketogenic Diet with Neurodegenerative and Psychiatric Diseases: A Scoping Review from Basic Research to Clinical Practice. *Nutrients*. 2023 May 11;15(10):2270. doi: 10.3390/nu15102270.
2. DEWANJEE S, Chakraborty P, Bhattacharya H, Chacko L, Singh B, Chaudhary A, Javvaji K, Pradhan SR, Vallamkondu J, Dey A, Kalra RS, Jha NK, Jha SK, Reddy PH, Kandimalla R. Altered glucose metabolism in Alzheimer's disease: Role of mitochondrial dysfunction and oxidative stress. *Free Radic Biol Med*. 2022 Nov 20;193(Pt 1):134-157. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2022.09.032.
3. CANHADA S, Castro K, Perry IS, Luft VC. Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: A systematic review. *Nutr Neurosci*. 2018 Oct;21(8):529-538. doi: 10.1080/1028415X.2017.1321813.
4. GENG L, Gao W, Saiyin H, Li Y, Zeng Y, Zhang Z, Li X, Liu Z, Gao Q, An P, Jiang N, Yu X, Chen X, Li S, Chen L, Lu B, Li A, Chen G, Shen Y, Zhang H, Tian M, Zhang Z, Li J. MLKL deficiency alleviates neuroinflammation and motor deficits in the α -synuclein transgenic mouse model of Parkinson's disease. *Mol Neurodegener*. 2023 Dec 1;18(1):94. doi: 10.1186/s13024-023-00686-5.
5. CUMMINGS J, Montes A, Kamboj S, Cacho JF. The role of basket trials in drug development for neurodegenerative disorders. *Alzheimers Res Ther*. 2022 May 25;14(1):73. doi: 10.1186/s13195-022-01015-6.

6. TSAGALIOTI E, Trifonos C, Morari A, Vadikolias K, Giaginis C. Clinical value of nutritional status in neurodegenerative diseases: What is its impact and how it affects disease progression and management? *Nutr Neurosci.* 2018 Apr;21(3):162-175. doi: 10.1080/1028415X.2016.1261529.
7. Sharma JC, Lewis A. Weight in Parkinson's Disease: Phenotypical Significance. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:891-919. doi: 10.1016/bs.irn.2017.04.011.
8. VANNI I, Iacobone F, D'Agostino C, Giovannelli M, Pirisinu L, Altmeppen HC, Castilla J, Torres JM, Agrimi U, Nonno R. An optimized Western blot assay provides a comprehensive assessment of the physiological endoproteolytic processing of the prion protein. *J Biol Chem.* 2023 Feb;299(2):102823. doi: 10.1016/j.jbc.2022.102823.
9. BARANOWSKA-Wójcik E, Szwajgier D, Winiarska-Mieczan A. Regardless of the Brewing Conditions, Various Types of Tea are a Source of Acetylcholinesterase Inhibitors. *Nutrients.* 2020 Mar 6;12(3):709. doi: 10.3390/nu12030709.
10. WIRTH M, Schwarz C, Benson G, Horn N, Buchert R, Lange C, Köbe T, Hetzer S, Maglione M, Michael E, Märschenz S, Mai K, Kopp U, Schmitz D, Grittner U, Sigrist SJ, Stekovic S, Madeo F, Flöel A. Effects of spermidine supplementation on cognition and biomarkers in older adults with subjective cognitive decline (SmartAge)-study protocol for a randomized controlled trial. *Alzheimers Res Ther.* 2019 May 1;11(1):36. doi: 10.1186/s13195-019-0484-1. Erratum in: *Alzheimers Res Ther.* 2022 Jun 11;14(1):81. doi: 10.1186/s13195-022-01012-9.
11. SANDISON H, Callan NGL, Rao RV, Phipps J, Bradley R. Observed Improvement in Cognition During a Personalized Lifestyle Intervention in People with Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis.* 2023;94(3):993-1004. doi: 10.3233/JAD-230004.
12. YUAN J, He M, Dai X, Huo Q, Chang P, Zhang J, Wang S, Sun Y. 3,6'-Disinapoyl sucrose alleviates cognitive deficits in APP/PS1 transgenic mice. *J Neurophysiol.* 2023 Nov 1;130(5):1174-1182. doi: 10.1152/jn.00067.2023.
13. BAGÁN A, Morales-García JA, Griñán-Ferré C, Díaz C, Pérez Del Palacio J, Ramos MC, Vicente F, Pérez B, Brea J, Loza MI, Pallàs M, Escolano C. Insights into the Pharmacokinetics and In Vitro Cell-Based Studies of the Imidazoline I₂ Receptor Ligand Bo6. *Int J Mol Sci.* 2022 May 12;23(10):5408. doi: 10.3390/ijms23105408.
14. OTHMAN O, Marshall H, Masterson M, Winlow P, Gibson G, Ding Y, Pardon MC. Thymosin beta 4 prevents systemic lipopolysaccharide-induced plaque load in middle-age APP/PS1 mice. *Int Immunopharmacol.* 2023 Apr;117:109951. doi: 10.1016/j.intimp.2023.109951.
15. ŚCIBIOR A, Llopis J, Dobrakowski PP, Męcik-Kronenberg T. CNS-Related Effects Caused by Vanadium at Realistic Exposure Levels in Humans: A Comprehensive Overview Supplemented with Selected Animal Studies. *Int J Mol Sci.* 2023 May 19;24(10):9004. doi: 10.3390/ijms24109004.