

## REVIEW ARTICLE

### Risk Reduction of Alzheimer's Disease by Coffee and Caffeine

Saranyapin Potikanond, Chaichan Sangdee

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Chiang Mai University

#### Abstract

Alzheimer's disease, a neurodegenerative disease, usually attack susceptible elderly individuals and it accounts for the majority of people with dementia. At present, although drugs for the treatment of Alzheimer's disease are available, but they are low in efficacy, their usefulness lasts only for 3-5 years. These drugs offer only symptomatic treatment and cannot even slow the disease progression. For the last 2 decades, epidemiological studies indicate that coffee and caffeine consumption can slow down the cognitive decline and dementia and reduce the risk of Alzheimer's disease. Recently, case-control and cohort studies and meta-analysis support and extend the results of earlier studies that coffee and caffeine can prevent or reduce the risk of dementia and Alzheimer's disease in humans. Surprisingly, caffeine consumption has been found to be more efficacious to reduce cognitive decline and lower the risk of Alzheimer's disease in women than in men. The active substance in coffee to exert protective effects on cognition, dementia and Alzheimer's disease is caffeine and supportive evidence derives from studies of direct effect of caffeine in several animal models of Alzheimer's disease. It is well accepted that caffeine acts as adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> receptors antagonist in the brain. In the brain of patients with Alzheimer's disease, certain elderly, and insults to the brain including ischemia, neuro-inflammation, and amyloid  $\beta$  deposition, all lead to over expression of A<sub>2A</sub> receptors and increased adenosine levels. Abnormally high levels of adenosine in these settings in turn overly activates A<sub>2A</sub> receptors that results in increased levels of glutamate, pro-inflammatory factors, and amyloid  $\beta$  that finally cause brain damage and is implicated in the basis of pathogenesis of dementia and Alzheimer's disease. Caffeine, by blocking the over expression of A<sub>2A</sub> receptors, therefore renders its protective effects against dementia and Alzheimer's disease. In addition to A<sub>2A</sub> receptors antagonism, caffeine has been found to protect against blood-barrier disruption and to increase excretion of brain amyloid  $\beta$  by increasing cerebrospinal fluid synthesis and to increase expression of P-glycoprotein in the endothelial membrane of brain blood vessels. From the above mentioned beneficial effects of caffeine lead to the phase 2-3 clinical trial of newly developed selective A<sub>2A</sub> receptor antagonist for the treatment dementia and Alzheimer's disease.

## กาแฟและแคฟเฟอีนลดความเสี่ยงการเป็นโรคอัลไซท์เมอร์

พญ. ศรัณย์ภิกขุ โพธิกานนท์ และ รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่

### บทคัดย่อ

โรคอัลไซท์เมอร์เป็นโรคที่มักเกิดกับผู้สูงอายุ และเป็นโรคความจำเสื่อมที่เกิดมากที่สุดและมีสาเหตุจากการโรคเสื่อมฝ่อของสมอง ขณะนี้แม้ว่าจะมียาที่ช่วยบรรเทาอาการของโรคอัลไซท์เมอร์ แต่ใช้ได้ผลไม่ดีนักเนื่องจากมีประสิทธิภาพต่ำและใช้ได้ผลเพียง 3-5 ปี และยังไม่มียาที่รักษาให้หายขาดหรือแม้กระทั่งช่วยชะลอการดำเนินของโรค ในช่วง 2 ทศวรรษที่ผ่านมา การศึกษาทางระบาดวิทยาส่วนใหญ่ชี้ว่าการดื่มกาแฟหรือการบริโภคแคฟเฟอีนช่วยชะลอการเสื่อมถอยของสติปัญญาและความจำ และลดความเสี่ยงต่อการเป็นโรคอัลไซท์เมอร์ได้ ผลการศึกษาในระยะหลังทั้งแบบ case-control หรือการติดตามผลไปข้างหน้า (prospective หรือ cohort studies) และ meta-analysis ต่างสนับสนุนและขยายผลว่าการดื่มกาแฟหรือการบริโภคแคฟเฟอีนสามารถชะลอ ป้องกัน หรือลดความเสี่ยงการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์ในคนได้ ที่น่าแปลกใจคือการดื่มกาแฟหรือการบริโภคแคฟเฟอีนสามารถลดความจำเสื่อมและป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์ในสตรีได้ดีกว่าในผู้ชาย สารที่ออกฤทธิ์ในการป้องกันความจำเสื่อมและโรคอัลไซท์เมอร์คือแคฟเฟอีน ซึ่งหลักฐานที่สนับสนุนได้จากการศึกษาผลของแคฟเฟอีนโดยตรงในรูปแบบจำลองต่างๆของอัลไซท์เมอร์ในสัตว์ทดลอง เป็นที่ยอมรับกันทั่วไปว่าแคฟเฟอีนออกฤทธิ์ในการสกัดกั้น adenosine  $A_1$  และ  $A_{2A}$  receptors ในสมอง ในสมองของผู้ป่วยโรคอัลไซท์เมอร์ ผู้สูงอายุ และสภาวะที่เกิดภัยอันตรายต่อสมองรวมทั้งการขาดออกซิเจน การอักเสบของสมอง การมี amyloid  $\beta$  ตกตะกอนในสมอง จะทำให้มีการแสดงออกของ  $A_{2A}$  receptors มากขึ้นร่วมกับการมีระดับของ adenosine สูงขึ้น Adenosine ที่สูงขึ้นในภาวะเหล่านี้จะกระตุ้น  $A_{2A}$  receptors ทำให้มีระดับของ glutamate สารตั้งต้นการอักเสบ และ amyloid  $\beta$  มากขึ้น ซึ่งเป็นสาเหตุให้เกิดการทำลายสมอง ซึ่งเชื่อว่าเป็นรากฐานของพยาธิกำเนิดของความจำเสื่อมและเกิดโรคอัลไซท์เมอร์ขึ้นได้ จากการศึกษาที่แคฟเฟอีนสามารถสกัดกั้น  $A_{2A}$  receptors จึงทำให้แคฟเฟอีนสามารถป้องกันความจำเสื่อมและการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์ได้ นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าแคฟเฟอีนป้องกันการทำลาย blood-brain barrier ช่วยเร่งการกำจัด amyloid  $\beta$  ออกจากสมองโดยเพิ่มการสร้าง cerebrospinal fluid และเพิ่มการแสดงออกของ P-glycoprotein ที่ผนังด้านในของหลอดเลือดของสมอง จากผลดีของแคฟเฟอีนดังกล่าวทำให้ขณะนี้มีการศึกษาสารที่ออกฤทธิ์สกัดกั้น  $A_{2A}$  receptors อย่างจำเพาะใน phase 2-3 clinical trial เพื่อพัฒนาเป็นยาที่ช่วยรักษาภาวะความจำเสื่อมและโรคอัลไซท์เมอร์

## บทนำ

เครื่องดื่มที่มีแคลเฟอีน รวมถึงกาแฟ ชา และเครื่องดื่มผสมแคลเฟอีนเป็นเครื่องดื่มที่ดื่มกันมากที่สุดรองจากน้ำ แนวปฏิบัติที่ยืดถือและเตือนกันมานานจนถึงปัจจุบันว่าการดื่มกาแฟและเครื่องดื่มที่มีแคลเฟอีนอื่นๆเป็นอันตรายต่อสุขภาพ แต่แนวคิดนี้อาจจะต้องมีการปฏิรูปเมื่อมีหลักฐานใหม่ทางวิทยาศาสตร์การแพทย์ที่ชี้ไปในทิศทางที่ไม่สอดคล้องกับความเชื่อเดิม เนื่องจากใน 2 ทศวรรษที่ผ่านมา มีหลักฐานจากงานวิจัยจำนวนมากที่ชี้ว่ากาแฟสามารถลดความเสี่ยงการเป็นโรคเบาหวานชนิดที่ 2 (type 2 diabetes mellitus) ตับอักเสบ มะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งตับ นอกจากนี้ ยังมีรายงานวิจัยจำนวนมากที่ชี้ว่ากาแฟและเครื่องดื่มที่มีแคลเฟอีนสามารถลดความเสี่ยงในการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์ (Alzheimer's disease) และพาร์กินสัน (Parkinson's disease) ได้

ขณะนี้ โรคอัลไซท์เมอร์เป็นปัญหาทางสาธารณสุขที่สำคัญของทุกประเทศรวมทั้งประเทศไทย เนื่องจากทุกประเทศมีประชากรสูงอายุมากขึ้น โรคอัลไซท์เมอร์เป็นโรคที่มักเกิดกับผู้สูงอายุ และเป็นโรคความจำเสื่อมที่ เกิดมากที่สุดและมีสาเหตุจากการโรคเสื่อมฝ่อของสมอง (neurodegenerative disease) โดยเฉพาะส่วนของสมองที่เกี่ยวข้องกับความจำและสติปัญญา ด้านความนึกคิดและเรียนรู้ ผู้ที่เป็นโรคนี้อาจจะมีการเสื่อมฝ่อของสมองส่วน hippocampus, amygdale, temporal lobe ผลจากการฝ่อของสมองส่วนดังกล่าวทำให้ร่องของเนื้อสมองกว้างขึ้น (sulci widening) รอยหยักในสมองลดลง (shrinkage of gyri)

โพรงในสมองขยายกว้างออก (enlargement of ventricles) การเปลี่ยนแปลงทางชีวเคมีของสมองคือมีสารสื่อประสาท acetylcholine (ACh) และ choline acetyltransferase (ซึ่งเป็นเอนไซม์ที่ช่วยการสังเคราะห์ ACh) ลดลง นอกจากนี้ เมื่อชันสูตรศพผู้ป่วยหลังเสียชีวิต จะพบว่ามี amyloid plaque และ neurofibrillary tangles จำนวนมากในสมองส่วน hippocampus และ cortex ซึ่งเป็นหลักฐานที่บ่งชี้ชัดว่าผู้ป่วยเป็นโรคอัลไซท์เมอร์จริง มีใช้โรคความจำเสื่อมอื่นๆ

อาการที่สำคัญของโรคอัลไซท์เมอร์คือความจำเสื่อม โดยเริ่มจากความจำระยะสั้น (recent memory) เสื่อม แต่ความจำระยะยาว (long-term memory) มักจะยังดีอยู่และจะค่อยๆเสื่อมลงทีละน้อยเมื่อสมองฝ่อมากขึ้น จนในที่สุดจะสูญเสียความจำทั้งหมด รวมทั้งจำสิ่งของหรือสถานที่ไม่ได้ ผู้ป่วยมักมีสติปัญญาลดลง ทักษะการพูดและการใช้คำพูด จะเสื่อมลงทำให้ไม่มีประสิทธิภาพในการสื่อสาร และมีการใช้คำพูดก้าวร้าวหยาบคาย ผู้ป่วยอาจนอนไม่หลับ อาจมีอาการของโรคซึมเศร้า และโรคทางจิตเวชอื่นๆ ท้ายที่สุด ผู้ป่วยจะไม่สามารถดำรงชีวิตตามลำพังได้ จึงต้องมีผู้ดูแลตลอดเวลา ดังนั้น โรคนี้อาจทำให้เกิดความสูญเสียต่อทั้งผู้ป่วยเนื่องจากไม่สามารถทำงานหรือพึ่งพาตนเองได้ เกิดความสูญเสียต่อครอบครัวเนื่องจากค่าใช้จ่ายในการรักษาและดูแลผู้ป่วยทั้งในด้านสุขภาพทั่วไปและการดำรงชีวิตประจำวันค่อนข้างสูง โดยทั่วไป ถ้าผู้ป่วยโรคอัลไซท์เมอร์เกิดขึ้นเมื่ออายุน้อยมักมีสาเหตุจากความผิดปกติที่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม

ส่วนผู้ป่วยเมื่ออายุมากมักมีสาเหตุจากปัจจัยทางสิ่งแวดล้อม เช่น การได้รับสารพิษ การมีสารอนุมูลอิสระมากเกินไป ปัจจัยเสี่ยงทางพันธุกรรม การเป็นโรคบางชนิด (ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดในสมอง โรคเบาหวานชนิดที่ 2 เป็นต้น) ประมาณร้อยละ 5-10 ของผู้ป่วยจะมีอาการเมื่ออายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป และอุบัติการณ์จะเพิ่มมากขึ้นตามอายุที่เพิ่มขึ้น สตรีมีความเสี่ยงต่อโรคนี้สูงกว่าผู้ชายประมาณ 2 เท่า ขณะนี้แม้ว่าจะมียาที่ช่วยบรรเทาอาการของโรคอัลไซเมอร์ แต่ใช้ได้ผลไม่ดีนักเนื่องจากมีประสิทธิผลต่ำและใช้ได้ผลเพียง 3-5 ปี และยังไม่มียาที่รักษาให้หายขาดหรือแม้กระทั่งช่วยชะลอการดำเนินของโรค ดังนั้น ถ้าทราบสาเหตุหรือพยาธิกำเนิดของโรค อาจช่วยให้สามารถป้องกันหรือลดความความเสี่ยงของโรคนี้ลงได้

รายงานวิจัยส่วนใหญ่ในระยะ 10 กว่าปีที่ผ่านมาว่า การดื่มกาแฟหรือการบริโภคกาแฟอื่นสามารถลดความเสี่ยงการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้ รายงานวิจัยที่ศึกษาความเชื่อมโยงระหว่างการดื่มชายังมีค่อนข้างน้อยและแม้ว่ามีหลายรายงานที่ชี้ว่าการดื่มชาช่วยป้องกันการเป็นโรคอัลไซเมอร์ได้ แต่มีบางรายงานที่พบว่าการดื่มชาไม่สามารถลดความเสี่ยงนี้ได้ อย่างไรก็ตาม ยังไม่มีการศึกษาถึงผลโดยตรงของกาแฟอื่นต่ออุบัติการณ์ของการเกิดโรคอัลไซเมอร์ในคนเนื่องจากผู้ที่บริโภคกาแฟอื่นเดี่ยว ๆ เป็นประจำมีน้อยมาก

**หลักฐานที่แสดงว่าการดื่มกาแฟหรือการบริโภคกาแฟอื่นช่วยลดความเสี่ยงการเกิดโรคอัลไซเมอร์**

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาส่วนใหญ่ชี้ว่าการดื่มกาแฟช่วยชะลอการเสื่อมถอยของสติปัญญาและความจำ และผลการศึกษาในระยะหลังทั้งแบบ case-control หรือการติดตามผลไปข้างหน้า (prospective หรือ cohort studies) และ meta-analysis ต่างสนับสนุนและขยายผลว่าการดื่มกาแฟสามารถชะลอ ป้องกัน หรือลดความเสี่ยงการเกิดโรคอัลไซเมอร์ในคนได้<sup>1-16</sup> อย่างไรก็ตาม มีบางการศึกษาที่ไม่พบว่าการดื่มกาแฟช่วยป้องกันการเกิดโรคอัลไซเมอร์<sup>17-19</sup> ขณะนี้เริ่มมีการวิจัยผลของการดื่มชาต่อความเสี่ยงของการเกิดโรคอัลไซเมอร์และพบว่าการดื่มชาอาจสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้เช่นเดียวกับการดื่มกาแฟ

งานวิจัยถึงความสัมพันธ์ของการดื่มกาแฟและชาเป็นประจำกับสมรรถนะของสติปัญญาที่ศึกษาในผู้ใหญ่ชาวอังกฤษ 9,003 คน (ในโครงการการสำรวจสุขภาพและพฤติกรรมการดำรงชีวิต) โดยมีทดสอบความเร็วการตอบสนองอย่างง่ายและชนิดที่มีตัวเลือก (simple reaction time and choice reaction time) ความจำของคำแบบไม่ได้เตรียมตัวล่วงหน้า (incidental verbal memory) และการให้เหตุผลต่อการเรียงตัวของวัตถุที่เห็น (visuo-spatial reasoning) ผลการศึกษาพบว่า การดื่มกาแฟสามารถเพิ่มสมรรถนะของการทดสอบทั้ง 4 แบบอย่างมีนัยสำคัญสูง ( $p < 0.001$ ) ตามปริมาณของกาแฟที่ดื่ม การดื่มชาได้ผลน้อยกว่าโดยเพิ่มสมรรถนะของการทดสอบความเร็วการตอบสนองอย่างง่าย ( $p < 0.02$ ) และการให้เหตุผลต่อการเรียงตัวของวัตถุที่เห็น ( $p < 0.013$ ) การแปลงผลการดื่มกาแฟและชา มา

อยู่ในรูปของปริมาณแคฟเฟอีนก็จะได้ผลแบบเดียวกันและเทียบเท่ากับการดื่มกาแฟ ผลของกาแฟในการเพิ่มสมรรถนะด้านสติปัญญาตามแบบการทดสอบนี้จะเห็นผลชัดในผู้สูงอายุมากกว่าในผู้ใหญ่ที่อายุน้อย<sup>1</sup>

การศึกษาความสัมพันธ์ของการดื่มกาแฟที่มีแคฟเฟอีนและกาแฟที่สกัดแคฟเฟอีนออกกับสมรรถนะของสติปัญญาในผู้สูงอายุสตรี 890 คนที่มีอายุเฉลี่ย 72.6 ปีและผู้สูงอายุชาย 638 คนที่มีอายุเฉลี่ย 73.3 ปีของ Rancho Bernardo ที่ทำระหว่างปี 1988-1992 ผู้วิจัยกลุ่มนี้รายงานว่า สตรีที่ดื่มกาแฟมากตลอดชีวิตจะมีสมรรถนะทางสติปัญญาดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ 6 การทดสอบจาก 12 การทดสอบมาตรฐาน และมีแนวโน้มว่าดีขึ้นในอีก 2 การทดสอบ การดื่มกาแฟของผู้ชายหรือการดื่มกาแฟสกัดแคฟเฟอีนออกของทั้งสองเพศไม่ทำให้สมรรถนะทางสติปัญญาดีขึ้น ดังนั้น จึงชี้ว่าแคฟเฟอีนเป็นสารสำคัญที่ออกฤทธิ์ทำให้สติปัญญาของสตรีดีขึ้น โดยเฉพาะสตรีที่มีอายุมากกว่า 80 ปีขึ้นไป<sup>2</sup>

Maia และ de Mendonca (2002) รายงานการศึกษาที่เปรียบเทียบผู้ป่วยที่เป็นโรคอัลไซเมอร์และผู้ที่ความจำปกติอย่างละ 54 รายที่มีอายุและเพศไม่แตกต่างกัน 20 ปีก่อนได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นโรคอัลไซเมอร์ ผู้ป่วยโรคอัลไซเมอร์เฉลี่ยวันละ 73.9 ± 97.9 มก ส่วนกลุ่มความจำปกติโรคอัลไซเมอร์เฉลี่ยวันละ 198.7 ± 135.7 มก เมื่อคำนวณความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์และควบคุมปัจจัยกวนต่างๆ (เช่น โรคเบาหวาน ความดันโลหิตสูง stroke อาการบาดเจ็บของศีรษะ ฯลฯ) พบว่าผู้ที่บริโภคกาแฟ-เพอีนมีโอกาสเกิดโรคนี้น้อยลง

ประมาณ 60% (odd ratio 0.4, 95% confidence interval [CI] = 0.25-0.67) นักวิจัยกลุ่มนี้เป็นกลุ่มแรกที่สรุปว่าการบริโภคแคฟเฟอีนลดความเสี่ยงการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้<sup>3</sup>

การศึกษาแบบติดตามผลไปข้างหน้าภายใต้โครงการการศึกษาด้านสุขภาพและความชราภาพในประเทศแคนาดา โดยมีอาสาสมัคร 6,434 คน อายุ 65 ปีหรือมากกว่า ในปี 1991 อาสาสมัครเหล่านี้มีสติปัญญาปกติในขณะที่ตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับปัจจัยเสี่ยงต่างๆ อีก 5 ปีต่อมา มีการประเมินสถานะทางสติปัญญาของอาสาสมัครอีกครั้ง และถ้าจำเป็นอาจมีการตรวจทางคลินิกยืนยันด้วย การวิเคราะห์พบผู้ป่วยเป็นโรคอัลไซเมอร์ 194 รายและผู้ที่มีสติปัญญาปกติ 3,894 ราย ปัจจัยเสี่ยงต่อการเป็นโรคอัลไซเมอร์ได้แก่ การมีอายุมากขึ้น การศึกษาน้อย และมี apolipoprotein E epsilon 4 นอกจากนี้ ยังพบว่า การดื่มกาแฟจะลดความเสี่ยงต่อการเป็นโรคนี้<sup>4</sup>

การศึกษาในฝรั่งเศสเพื่อตรวจสอบความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคแคฟเฟอีนกับการลดลงของสติปัญญาและความจำเสื่อมในอาสาสมัครสตรี 4,197 คนและชาย 2,820 คนอายุ 65 ปีหรือมากกว่า และติดตามผล 2 และ 4 ปี ผลการศึกษาพบว่าอาสาสมัครสตรีที่ดื่มกาแฟมากกว่าวันละ 3 ถ้วยสามารถจำคำและจำการจัดเรียงของวัตถุที่เห็นได้ดีกว่าสตรีที่ดื่มกาแฟวันละ 1 ถ้วยหรือน้อยกว่า 1 ถ้วย และฤทธิ์นี้ยิ่งชัดมากขึ้นในสตรีที่อายุมาก อย่างไรก็ตาม การดื่มกาแฟไม่สามารถป้องกันการเสื่อมลงของสติปัญญาในอาสาสมัครชายได้ และการดื่มกาแฟไม่สามารถลดความเสี่ยงต่อความจำ

เสื่อมในอาสาสมัครทั้งสองเพศ<sup>5</sup> ส่วนการศึกษาที่ทำร่วมกัน 3 ประเทศคือ ฟินแลนด์ อิตาลี และเนเธอร์แลนด์ โดยมีอาสาสมัครชายทั้งหมด 676 คนและติดตามผลนาน 10 ปี การดื่มกาแฟวันละ 3 ถ้วยสามารถป้องกันการลดลงของสติปัญญาที่ดีที่สุด แต่ถ้าดื่มมากหรือน้อยกว่าวันละ 3 ถ้วย ฤทธิ์ป้องกันนี้จะน้อยลง ดังนั้น ความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟและการลดลงของสติปัญญาจะเป็นแบบรูปตัว U<sup>6</sup>

กลุ่มนักวิจัยนำโดย ดร. Barranco Quintana และคณะ (2007) รายงานผลการวิเคราะห์ของ 4 การศึกษาที่ทำระหว่างปี 1990-2002 เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟกับความเสี่ยงต่อการเป็นโรคอัลไซเมอร์ โดย 2 การศึกษาเป็นแบบ case-control และอีก 2 การศึกษาเป็นแบบ cohort ผลการประเมินความเสี่ยงพบว่า การดื่มกาแฟเกิดความเสี่ยงต่อการเป็นโรคอัลไซเมอร์ 0.73 (95% CI = 0.58-0.92) แต่ 4 การศึกษาที่นำมาวิเคราะห์นี้มีความแตกต่างกันในวิธีการศึกษาและวิธีประเมินผล<sup>7</sup> ส่วน ดร. Rosso (2008) และคณะวิจัยจากคณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัย Drexel ของมลรัฐ Philadelphia รายงานในบทความปริทัศน์ (review article) ทบทวนวรรณกรรมที่ประเมินความเสี่ยงของปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมรวมทั้งอาหารและเครื่องดื่มกับโรคอัลไซเมอร์ นักวิจัยคณะนี้พบว่าการบริโภคกาแฟอื่นอาจลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซเมอร์ได้<sup>8</sup>

ดร. Eskallinen และคณะจากประเทศฟินแลนด์ (2009) ศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มกาแฟและชาในขณะที่อยู่ในวัยกลางคนกับความเสี่ยงต่อ

ความจำเสื่อมเมื่ออยู่ในวัยสูงอายุ หลังติดตามผลโดยเฉลี่ยนาน 21 ปี มีอาสาสมัคร 1409 รายอายุ 65-79 ปีที่ยังอยู่ในการศึกษา และมี 61 รายที่ได้รับการประเมินว่าเป็นโรคความจำเสื่อม (โดย 48 รายเป็นอัลไซท์เมอร์) หลังจากปรับปัจจัยในด้านวิถีการดำรงชีวิต (lifestyle) โรคของหลอดเลือด อากาศโรคซึมเศร้า และ apolipoprotein E epsilon 4 allele พบว่า การดื่มกาแฟเมื่ออยู่ในวัยกลางคนสามารถลดความเสี่ยงต่อความจำเสื่อมและโรคอัลไซท์เมอร์เมื่อสูงอายุเทียบกับผู้ที่ไม่ดื่มหรือดื่มน้อย โดยการดื่มกาแฟวันละ 3-5 ถ้วยจะลดความเสี่ยงได้สูงสุดถึง 65% เนื่องจากชาวฟินแลนด์ดื่มชาน้อยมาก จึงไม่พบความสัมพันธ์ระหว่างการดื่มชากับความจำเสื่อมหรือการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์<sup>9</sup>

ดร. Rahman (2009) จาก R.S Dow Neurobiology Laboratories, Portland, Oregon ประเทศสหรัฐอเมริกา รายงานในบทความปริทัศน์ว่า การศึกษาทางระบาดวิทยาชี้ว่าการดื่มกาแฟสัมพันธ์กับการทำให้สติปัญญาของผู้ป่วยอัลไซท์เมอร์และผู้สูงอายุดีขึ้น ส่วนการให้แคฟเฟอีนในระยะยาวแก่สัตว์ทดลองที่ได้รับการปลูกถ่ายพันธุกรรมให้มีอาการคล้ายอัลไซท์เมอร์ (transgenic APP<sub>sw</sub> model of Alzheimer's disease) พบว่าทำให้ปริมาณ amyloid  $\beta$  ในสมองลดลงและทำให้สัตว์ทดลองเหล่านี้มีสมรรถนะทางสติปัญญาดีขึ้นกว่ากลุ่มที่ไม่ได้รับแคฟเฟอีน<sup>10</sup>

การศึกษาทางระบาดวิทยาส่วนใหญ่ที่ติดตามผลไปข้างหน้ายืนยันว่าการดื่มกาแฟหรือการบริโภคแคฟเฟอีนช่วยต้านการลดลงของสติปัญญา การเกิดความจำเสื่อม หรือการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์ได้ ผู้ที่ดื่มทั้งกาแฟและ

ซาก็ได้รับผลดีเช่นนี้ด้วย แต่การดื่มชาอย่างเดียวได้ผลไม่แน่นอนและไม่ดีเท่ากับการดื่มกาแฟเพียงอย่างเดียวหรือการดื่มกาแฟร่วมกับการดื่มชา<sup>11</sup>

กลุ่มนักวิจัยจากโปรตุเกส (Santos และคณะ, 2010) ศึกษาโดยติดตามผลไปข้างหน้านาน ประมาณ 5 ปีในชาวโปรตุเกส 648 คนที่มีอายุมากกว่า 65 ปี เพื่อประเมินผลความสัมพันธ์ระหว่างการบริโภคกาแฟอื่นกับการเสื่อมลงของความจำ ผลจากการศึกษาคือ การบริโภคกาแฟอื่นมากกว่า 62 มก./วันทำให้ความจำเสื่อมลดลงได้อย่างมีนัยสำคัญในสตรี (RR = 0.49, 95% CI = 0.29-0.97) แต่ลดลงอย่างไม่มีนัยสำคัญในผู้ชาย<sup>12</sup> ในปีเดียวกัน นักวิจัยเดียวกันกลุ่มนี้ได้ศึกษาโดยการทบทวนอย่างเป็นระบบและวิเคราะห์ผลโดยรวมจากการศึกษา ซึ่งรวม 9 การศึกษาที่ติดตามผลไปข้างหน้าและ 2 การศึกษาเป็นแบบ case-control ผลการศึกษาโดยรวมพบว่าการบริโภคกาแฟอื่นช่วยลดความจำเสื่อมลงได้อย่างมีนัยสำคัญ (0.84, 95% CI = 0.72-0.99) เมื่อพิจารณาเฉพาะผลการศึกษาที่ติดตามผลไปข้างหน้า การบริโภคกาแฟอื่นจะลดความเสี่ยงต่อความจำเสื่อมลงได้อย่างมีนัยสำคัญเช่นเดียวกัน (0.77, 95% CI = 0.63-0.95) ซึ่งยืนยันว่าการบริโภคกาแฟอื่นมีแนวโน้มที่จะป้องกันความจำเสื่อมได้<sup>13</sup>

การศึกษาของ Arab และคณะ<sup>14</sup> เมื่อเร็ว ๆ นี้ที่ติดตามผลไปข้างหน้าประมาณ 7.9 ปีในอาสาสมัคร 4,809 คนที่มีอายุ 65 ปีหรือมากกว่านี้ เพื่อตรวจสอบความสัมพันธ์ของการดื่มชาและกาแฟกับการเปลี่ยนแปลงของสติปัญญา ปริมาณการดื่มชาหรือกาแฟได้มาจากการตอบแบบสอบถามเกี่ยวกับ

อาหารที่บริโภค สมรรถนะของสติปัญญา ประเมินตาม Modified Mini-Mental State examinations และมีการปรับผลตามอายุ ระดับการศึกษา การสูบบุหรี่ ตำแหน่งของคลินิกที่อาสาสมัครได้รับการตรวจ เบาหวาน ความดันโลหิตสูง โรคหลอดเลือดหัวใจ โรคซึมเศร้า ผลการศึกษาพบว่า สตรีที่ดื่มกาแฟหรือชาหรือบริโภคกาแฟอื่นกาแฟอื่นจะมีการลดลงของสติปัญญาน้อยกว่าผู้ที่ไม่ดื่มกาแฟหรือชาหรือไม่บริโภคกาแฟอื่น แต่ผลที่ได้นี้ไม่สัมพันธ์ตามปริมาณที่ดื่มหรือบริโภค ส่วนผลที่เกิดกับผู้ชายไม่คงที่แน่นอน

งานวิจัยล่าสุดในสตรีที่มีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือดจำนวน 2,475 รายที่อายุมากกว่า 65 ปีขึ้นไป โดยติดตามผลเฉลี่ยนานประมาณ 54 ปีชี้ว่า การบริโภคกาแฟอื่นช่วยชะลอการเกิดความจำเสื่อมลงได้ตามปริมาณของกาแฟอื่นที่บริโภค แม้ว่าสตรีเหล่านี้จะมีความเสี่ยงต่อโรคหัวใจและหลอดเลือด ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงของโรคความจำเสื่อมและโรคอัลไซท์เมอร์อยู่ก่อนหน้านี้แล้วก็ตาม<sup>16</sup>

ในทางตรงข้าม มีงานวิจัยที่ชี้ว่ากาแฟหรือกาแฟอื่นไม่ลดความจำเสื่อมหรือป้องกันโรคอัลไซท์เมอร์ได้ Van Boxtel และคณะ (2003) รายงานหลังจากการติดตามผลมา 6 ปีว่ากาแฟอื่นจากกาแฟหรือชาไม่ลดความจำเสื่อมที่เกิดจากการสูงวัยได้<sup>17</sup> ซึ่งสอดคล้องกับผลงานวิจัยของ Laitala และคณะ (2009) ที่ติดตามผลของการดื่มกาแฟนานประมาณ 28 ปีพบว่าการดื่มกาแฟไม่สัมพันธ์กับสมรรถนะของด้านความจำเมื่ออายุมากขึ้น<sup>18</sup> อีกรายงานหนึ่งโดย Corey และคณะ (2010) ที่พบว่าการบริโภคกาแฟอื่นสามารถเพิ่มสติปัญญาและความจำได้ แต่เมื่อวิเคราะห์

ผลตาม intelligence quotient (IQ) เมื่ออายุ 11 ปีแล้วกลับไม่พบผลดีของแคฟเฟอีนดังกล่าว จึงสรุปว่าผู้ที่บริโภคแคฟเฟอีนแล้วมีสติปัญญาและความจำที่ดีเมื่ออายุมากขึ้นนั้นมีสาเหตุจากการที่บุคคลผู้นั้นมีสติปัญญาที่ดีตั้งแต่เมื่ออายุน้อย มิใช่ผลจากแคฟเฟอีน<sup>19</sup>

**กาแฟ/แคฟเฟอีนสามารถป้องกันความจำเสื่อม/โรคอัลไซท์เมอร์ได้แตกต่างกันในสตรีและผู้ชาย**

ผลการศึกษาทั้งในแบบ case-control หรือ cohort ชี้ว่า การดื่มกาแฟหรือการบริโภคแคฟเฟอีนสามารถลดความจำเสื่อมและป้องกันความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์ในสตรีได้ดีกว่าในผู้ชาย<sup>2,5,12-14</sup> ขณะนี้ยังไม่ทราบสาเหตุแน่ชัดว่าเหตุใดผลของกาแฟ/แคฟเฟอีนจึงแตกต่างกันในสองเพศนี้ มีรายงานทางวิทยาศาสตร์ว่าฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) สามารถช่วยป้องกันการเสื่อมถอยของความจำ<sup>16,20</sup> นอกจากนี้ ปริมาตรของสมองส่วน hippocampus ของสตรีวัยหมดประจำเดือนที่ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนจะมีขนาดใหญ่กว่าสตรีที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมนทดแทน แสดงว่ามีการเสื่อมฝ่อของสมองน้อยกว่า<sup>21</sup> มีรายงานวิจัยจำนวนมากที่แสดงว่าเอสโตรเจนสามารถป้องกันการเป็นโรคอัลไซท์เมอร์ได้<sup>22-29</sup> ซึ่งผลของเอสโตรเจนในการป้องกันโรคอัลไซท์เมอร์จะเห็นได้ชัดในสตรีที่วัยหมดประจำเดือนที่ไม่ได้ใช้ฮอร์โมนเอสโตรเจนทดแทนหรือเมื่อหยุดใช้ฮอร์โมนทดแทนแล้ว<sup>22-29</sup> โดยทั่วไป สตรีมีโอกาสเป็นโรคอัลไซท์เมอร์สูงกว่าผู้ชาย และในรายงานวิจัยที่แสดงว่ากาแฟหรือแคฟเฟอีนช่วยป้องกัน

โรคอัลไซท์เมอร์ในสตรีได้นั้นมักได้ผลในสตรีสูงอายุที่หยุดการใช้ฮอร์โมนทดแทนไปแล้วและยิ่งอายุมาก กาแฟและแคฟเฟอีนยังสามารถป้องกันความเสี่ยงต่อโรคนี้มากขึ้น เนื่องจากไม่มีฮอร์โมนจากธรรมชาติมาช่วยปกป้องหรือหยุดใช้ฮอร์โมนทดแทนไปแล้ว มีหลักฐานว่าฮอร์โมนเพศชาย (แอนโดรเจน [androgen]) ก็มีฤทธิ์ป้องกันการเกิดอัลไซท์เมอร์ได้เช่นเดียวกับเอสโตรเจน<sup>30-32</sup> และฮอร์โมนเพศชายยังคงอยู่ในระดับใกล้เคียงปกติได้นานกว่าเอสโตรเจนในสตรีแม้ผู้ชายจะมีอายุมากขึ้น นี่จึงอาจเป็นสาเหตุที่มีความแตกต่างกันระหว่างเพศในการตอบสนองต่อฤทธิ์ป้องกันอัลไซท์เมอร์ แต่เมื่อชราภาพมากขึ้น แคฟเฟอีนสามารถป้องกันการเสื่อมของ ความจำและการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์ของทั้งสองเพศได้ใกล้เคียงกัน

**แคฟเฟอีนป้องกันการเกิดอัลไซท์เมอร์ในรูปแบบจำลองของสัตว์ทดลอง**

หลังจากที่พบว่าการดื่มกาแฟหรือการบริโภคแคฟเฟอีนสามารถป้องกันความจำเสื่อมและการเกิดอัลไซท์เมอร์ในคนได้ จึงมีความพยายามที่จะพิสูจน์และยืนยันความสัมพันธ์นี้ในสัตว์ทดลองเนื่องจากสามารถปรับเปลี่ยนสถานะและปัจจัยต่างๆในสัตว์ทดลองให้ตอบคำถามทางงานวิจัยได้ตรงเป้า ใช้เวลาและค่าใช้จ่ายน้อยกว่าการศึกษาในคน รูปแบบจำลองในสัตว์ทดลองที่เหนี่ยวนำให้เกิดอาการคล้ายหรือมีพยาธิสภาพเหมือนกับอัลไซท์เมอร์ในคนที่นิยมมีอยู่ 2 รูปแบบคือ รูปแบบจำลองในหนูถีบจักรที่ได้รับการปลูกถ่ายสารพันธุกรรม (APP<sub>sw</sub>) ที่ทำให้เกิดอาการของอัลไซท์เมอร์ (transgenic



mouse model of Alzheimer) หนูถีบจักรนี้จะมีพยาธิสภาพบางอย่างของอัลไซท์เมอร์ เช่น พบ plaque มีการตายของเซลล์ประสาท และความจำเสื่อม<sup>33</sup> ส่วนอีกรูปแบบจำลองในสัตว์ทดลองคือการเหนี่ยวนำให้เกิดพยาธิสภาพของอัลไซท์เมอร์ขึ้นด้วยการฉีด streptozotocin (เป็นสารที่เมื่อให้สัตว์ทดลองแล้วจะทำให้เกิดโรคเบาหวานขึ้นได้) เข้าไปในโพรงน้ำของสมอง (intracerebroventricular injection) ของหนูขาว<sup>34-36</sup> ซึ่งรูปแบบจำลองนี้ทำให้สัตว์ทดลองมีการสันดาปในสมองลดลง<sup>36-38</sup> เพิ่มการสังเคราะห์สาร amyloid  $\beta$ <sup>39</sup>, tau hyperphosphorylation<sup>40</sup> และสูญเสียความจำ<sup>34,41,42</sup> ซึ่งเป็นลักษณะเดียวกับ sporadic Alzheimer ที่เกิดพยาธิสภาพจากการเหนี่ยวนำจากสารพิษจากสิ่งแวดล้อมและแสดงพยาธิสภาพออกมาเมื่ออายุมาก

มีงานวิจัยที่แสดงว่า แคลเพอีนสามารถต้านภาวะความจำเสื่อมของหนูขาวหรือหนูถีบจักรที่อายุมาก<sup>43-45</sup> หรือที่เกิดจากการชัก<sup>46</sup> หรือใน transgenic mouse model ของอัลไซท์เมอร์<sup>47-50</sup> หรือในสัตว์ทดลองที่ฉีด streptozotocin เข้าไปในโพรงน้ำของสมอง<sup>51-53</sup> หรือได้รับ amyloid  $\beta$  หรือชิ้นส่วน amyloid  $\beta$  ในตำแหน่งที่ 25-35<sup>47-50,54-60</sup> หรือจากภาวะอื่นๆ

### บทบาทของ adenosine และ adenosine receptors ในโรคอัลไซท์เมอร์

Adenosine ซึ่งเป็นสารปรับการส่งกระแสประสาท (neuromodulator) ที่สำคัญมากในสมอง ทำหน้าที่ควบคุม บูรณาการ และปรับแต่งกิจกรรมของเซลล์ประสาทและมีบทบาทที่สำคัญต่อการทำงานของสมองหลาย

ด้าน เช่น การหลับและตื่น สติปัญญาและความจำ การบาดเจ็บของเซลล์ประสาทและการเสื่อมฝ่อของสมอง<sup>61-63</sup> Adenosine receptors ได้แก่ adenosine  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ , และ  $A_3$ <sup>64</sup> แต่ adenosine receptors ที่มีบทบาทสำคัญในสมองคือ  $A_1$  ซึ่งทำหน้าที่ยับยั้งการหลั่งสารสื่อประสาท (neurotransmitters) และ adenosine  $A_{2A}$  ซึ่งทำหน้าที่กระตุ้นการหลั่งสารสื่อประสาท การกระจายตัวที่แตกต่างกันของ  $A_1$  และ  $A_{2A}$  receptors ในสมองและบทบาทที่ตรงกันข้าม ทำให้ adenosine สามารถควบคุมการหลั่งของสารสื่อประสาทได้อย่างซับซ้อนในสภาวะต่างๆ การทำงานของ adenosine และ adenosine receptors ที่ผิดปกติอาจส่งผลให้เกิดโรคของระบบประสาทขึ้นได้ มีบทความปริทัศน์ที่รายงานบทบาทของ adenosine ในพยาธิสภาพต่างๆ ของสมอง เช่น โรคลมชัก stroke ความเจ็บปวดเรื้อรัง โรคพาร์คินสัน และโรคอัลไซท์เมอร์ เป็นต้น<sup>65</sup>

Adenosine กัดการส่งสัญญาณประสาทและการหลั่งสารสื่อประสาทหลายชนิดโดยการกระตุ้น  $A_1$  receptors<sup>66,67</sup> Adenosine ยับยั้งการหลั่ง acetylcholine (ACh) และ glutamate ใน hippocampus<sup>66,68,69</sup> ซึ่ง ACh มีบทบาทสำคัญในด้านความจำโดยที่ผู้ป่วยอัลไซท์เมอร์จะมี ACh ในสมองส่วน hippocampus ลดน้อยลงกว่าปกติมากจากสาเหตุของการตายและเสื่อมฝ่อของเซลล์ประสาท cholinergic<sup>(67)</sup> ส่วน glutamate และ glutamate receptors ก็มีส่วนเกี่ยวข้องกับพยาธิกำเนิดและอาการแสดงของโรคอัลไซท์เมอร์<sup>71,72</sup>

ในสภาวะปกติ จะมี adenosine  $A_1$  receptors จำนวนมากกระจายทั่วไปในสมอง<sup>73</sup> เพื่อควบคุมและปรับการหลั่งสารสื่อประสาทให้เหมาะสมกับการทำงานของสมองในขณะนั้นๆ

เมื่อ adenosine ไปกระตุ้น  $A_1$  receptors จะทำให้ลดการหลั่งของสารสื่อประสาทหลายชนิด เช่น ACh, glutamate เป็นต้น<sup>66,68,69</sup> เป็นต้น ดังนั้น การได้รับแคฟเฟอีนแบบเฉียบพลันซึ่งไปสกัดกั้น  $A_1$  receptors จึงทำให้มีการหลั่ง ACh เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจช่วยให้มีความจำที่ดีขึ้น และการเพิ่มการหลั่งของ glutamate จะทำให้ไม่่วงนอน มีรายงานวิจัยที่แสดงว่าการกระตุ้น  $A_1$  receptors สามารถลดการเกิด long-term potentiation ใน hippocampus ซึ่งเป็นกระบวนการที่ทำให้เกิดการเรียนรู้และความจำขึ้น<sup>(74)</sup> ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยที่รายงานว่า การได้รับยาที่กระตุ้น  $A_1$  receptors สามารถรบกวนการเรียนรู้และความจำในสัตว์ทดลองได้<sup>75</sup> ใน hippocampus ของผู้ป่วยอัลไซท์เมอร์พบว่า มี  $A_1$  receptors ลดลง<sup>76,77</sup> ซึ่งอาจเป็นเพราะมีการตายของเซลล์ประสาท cholinergic พร้อมทั้งสูญเสีย  $A_1$  receptors ไปเป็นจำนวนมาก โดยเฉพาะในรายที่เป็นโรคมานานแล้ว การลดลงของ  $A_1$  receptors เชื่อว่าเป็นสาเหตุหนึ่งของการตายของเซลล์ประสาทใน hippocampus<sup>78</sup> แต่จริงๆแล้วการลดลงของ  $A_1$  receptors น่าจะเป็นผลสืบเนื่องจากการตายของเซลล์ประสาทมากกว่า มีรายงานในทางตรงกันข้ามว่าปริมาณของ  $A_1$  receptors กลับเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยอัลไซท์เมอร์<sup>79</sup> และในหนูถีบจักร transgenic APP<sub>sw</sub><sup>47</sup> และมีงานวิจัยที่ทำในเซลล์ประสาท neuroblastoma cell line ที่ชี้ว่าการกระตุ้น  $A_1$  receptors ทำให้มีการสังเคราะห์ soluble amyloid precursor peptide (APP) มากขึ้นในสมองและเพิ่มการเติมกลุ่มฟอสเฟตให้แก่โปรตีน tau มากผิดปกติ (tau protein hyperphosphorylation) และเพิ่มการเคลื่อนย้าย hyperphosphorylated tau protein นี้เข้าไปที่โครงสร้างในเซลล์ประสาทซึ่งทำให้เห็นเป็น

neurofibrillary tangles<sup>(79)</sup> ผู้วิจัยกลุ่มนี้ยังพบปริมาณ  $A_1$  receptors มากขึ้นร่วมกับการมี neurofibrillary tangles ในเซลล์ประสาทที่มีการเสื่อมฝ่อ และพบ amyloid  $\beta$  plaques ในเซลล์ประสาทที่มีกิ่งแขนงที่ผิดปกติใน hippocampus และใน frontal cortex ของผู้ป่วยอัลไซท์เมอร์ นอกจากนี้ ยังพบ  $A_1$  receptors อยู่ร่วมกับ amyloid  $\beta$  plaques และพบ  $A_1$  receptors อยู่ร่วมกับเซลล์ประสาทที่มี neurofibrillary tangles ซึ่งทำให้เชื่อว่า  $A_1$  receptors อาจมีบทบาทในด้านพยาธิกำเนิดของโรคอัลไซท์เมอร์<sup>79</sup> และเมื่อเซลล์ประสาทตายและสมองเสื่อมฝ่อไปมาก ปริมาณของ  $A_1$  receptors จึงลดลงมากในภายหลัง

ตรงข้ามกับ  $A_1$  receptors ในคนปกติ จะพบ adenosine  $A_{2A}$  receptors ค่อนข้างน้อยใน hippocampus, cortex และสมองส่วนอื่น แต่เมื่อมีพยาธิสภาพของสมองเกิดขึ้น จะกระตุ้นให้มีการแสดงออกเพื่อเพิ่มจำนวนและ activity ของ adenosine  $A_{2A}$  receptors ขึ้นได้มาก โดยเฉพาะที่เซลล์ประสาท glutamate ใน hippocampus และ cerebral cortex ของผู้ป่วยอัลไซท์เมอร์<sup>80</sup> หรือในรูปแบบจำลองโรคพาร์คินสันในสัตว์ทดลอง<sup>81</sup> หรือในสัตว์ทดลองที่มีอายุมาก<sup>82</sup> นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าเมื่อมีความผิดปกติของสมองอย่างเรื้อรัง จะมีการเพิ่มขึ้นของ  $A_{2A}$  receptors ร่วมกับการลดลงของ  $A_1$  receptors<sup>83</sup> ในสภาพปกติ การกระตุ้น  $A_{2A}$  receptors จะเพิ่มการหลั่งของ glutamate ในสมองส่วนต่างๆ เช่น cortex, basal ganglia และ hippocampus<sup>84,85</sup> แต่ในภาวะที่มีปริมาณของ  $A_{2A}$  receptors เพิ่มมากขึ้นผิดปกติ เช่นเมื่ออายุมากขึ้นหรือเมื่อเกิดพยาธิสภาพของสมอง (โรคอัลไซท์เมอร์) ร่วมกับการที่มีระดับ adenosine มากขึ้น จะกระตุ้นให้มีการหลั่ง

glutamate มากผิดปกติในสมองที่สามารถกระตุ้นจนฆ่าเซลล์ประสาทได้ ซึ่งอาจเป็นสาเหตุหนึ่งของการตายของเซลล์ประสาท cholinergic ในผู้ป่วยอัลไซท์เมอร์

นอกจากจะพบ  $A_{2A}$  receptors มีจำนวนมากขึ้นในเซลล์ประสาทแล้ว ยังพบว่าปริมาณของ  $A_{2A}$  receptors มากขึ้นในเซลล์ glia (microglia และ astrocytes) ของสมองที่มีพยาธิสภาพด้วย<sup>80</sup> ปกติ เซลล์ glia ทำหน้าที่เป็นเซลล์ภูมิคุ้มกันในสมอง และเมื่อ  $A_{2A}$  receptors ของเซลล์ glia ถูกกระตุ้นจะเปลี่ยนสภาพไปเป็นเซลล์คล้าย macrophage และหลั่งสารตั้งต้นการอักเสบ (pro-inflammatory factors) และสารพิษต่อเซลล์ประสาทต่างๆ เช่น tumor necrosis factor  $\alpha$ , interleukin I, reactive oxygen species, eicosanoids และ glutamate<sup>86,87</sup> ดังนั้น เซลล์ glia จึงทำหน้าที่ปกป้องเซลล์ประสาทและกำจัดสิ่งแปลกปลอมรวมทั้งสารอนุมูลอิสระที่จะเป็นอันตรายต่อสมอง<sup>88,89</sup> นอกจากนี้ ยังพบว่าการกระตุ้น  $A_{2A}$  receptors บนเซลล์ glia จะเพิ่มการหลั่ง glutamate และยับยั้งการนำ glutamate กลับเข้าสู่เซลล์ glia<sup>90,91</sup> แต่การที่มี  $A_{2A}$  receptors เพิ่มขึ้นผิดปกติเมื่อเริ่มมีการดำเนินของโรค ทำให้สมองมีการอักเสบ การดำเนินของโรคจึงเกิดอย่างต่อเนื่องและในสมองบริเวณที่มีการอักเสบพบมีการหลั่ง adenosine มากขึ้น ดังนั้น  $A_{2A}$  receptors จึงถูกกระตุ้นด้วย adenosine มากเกินไป และทำให้สารตั้งต้นการอักเสบ สารพิษต่อเซลล์ประสาทต่างๆ รวมทั้ง glutamate ที่หลั่งจากเซลล์ glia มีมากเกินไปจนสามารถย้อนกลับมาทำลายเซลล์ประสาทได้ ซึ่งวงจรนี้จะเกิดอย่างต่อเนื่อง การทำลายเซลล์ประสาทจึงดำเนินต่อไปถ้าวงจรนี้ไม่ถูกสกัดกั้น

มีอีกทฤษฎีหนึ่งที่เสนอว่า  $A_{2A}$  receptors มีส่วนเกี่ยวข้องกับการที่ amyloid  $\beta$  ทำลายเซลล์ประสาทอย่างต่อเนื่อง ขณะนี้ยอมรับกันแล้วว่า amyloid plaque เป็นสาเหตุสำคัญในการทำให้การสื่อสารระหว่างเซลล์ประสาทถูกขัดขวาง เกิดการทำลายเซลล์ประสาทและการเสื่อมฝ่อของสมอง และมีหลักฐานที่แสดงว่า amyloid  $\beta$  มีบทบาทสำคัญของพยาธิกำเนิดในโรคอัลไซท์เมอร์ การให้ amyloid  $\beta$  แก่สัตว์ทดลองจะทำให้สูญเสียความจำ<sup>55,56</sup> และทำลายเซลล์ประสาทได้<sup>55</sup> และเมื่อให้ amyloid  $\beta$  ลงไปในภาชนะเลี้ยงเซลล์เนื้อเยื่อสามารถทำลายเซลล์ประสาทที่เลี้ยงไว้ได้<sup>54</sup> ในทางตรงข้าม ยาหรือสารที่สามารถสกัดกั้น  $A_{2A}$  receptors จะป้องกันการเสื่อมลงของความจำและพิษจาก amyloid  $\beta$  ได้<sup>54-56</sup> ดังที่ได้กล่าวมาแล้วว่าในสมองของผู้ป่วยอัลไซท์เมอร์พบมีการแสดงออกของ  $A_{2A}$  receptors มากขึ้นผิดปกติ ดังนั้น ถ้าพิษของ amyloid  $\beta$  เกิดผ่าน  $A_{2A}$  receptors ดังนั้น การที่มี  $A_{2A}$  receptors มากขึ้นก็ทำให้พิษของ amyloid  $\beta$  รุนแรงขึ้นและอาจเป็นสาเหตุของการตายของเซลล์ประสาท โดยเฉพาะเซลล์ประสาท cholinergic หลักฐานที่สนับสนุนความเชื่อมโยงพิษของ amyloid  $\beta$  ที่เกิดผ่าน  $A_{2A}$  receptors ให้แน่นหนาขึ้นคือ ในหนูถีบจักรที่ไม่มี  $A_{2A}$  receptors ( $A_{2A}$  receptors knockout mice) การให้ amyloid  $\beta$  จะไม่ทำให้สูญเสียความจำหรือมีการทำลายเซลล์ประสาทขึ้น<sup>55</sup> จากความเชื่อมโยงระหว่าง amyloid  $\beta$ ,  $A_{2A}$  receptors และโรคอัลไซท์เมอร์ ทำให้เชื่อว่าถ้ามีการปรับกิจกรรมของ  $A_{2A}$  receptors ให้เหมาะสมอาจทำให้สามารถป้องกันสมองของผู้สูงอายุหรือผู้ป่วยอัลไซท์เมอร์จากการเสื่อมฝ่อและช่วย

เพิ่มความต้านทานของเซลล์ประสาทต่อ  
ภัยอันตรายต่าง ๆ

### กลไกของแอฟเฟอีนในการป้องกันการเกิด โรคอัลไซเมอร์

ในสัตว์ทดลองที่มีอายุมากจะมีการทำงานของระบบประสาท cholinergic ลดลง การหลั่ง ACh ลดลงร่วมกับมีสติปัญญาและความจำเสื่อมลง<sup>92</sup> ความสัมพันธ์ระหว่างระบบประสาท cholinergic และ adenosine ในสมองของสัตว์ทดลองที่มีอายุมากจะเป็นแบบผกผัน โดยที่จะมีการหลั่งของ ACh ลดลงในขณะที่มีปริมาณของ adenosine มากขึ้น<sup>93</sup> ดังที่ได้กล่าวมาแล้วข้างต้นว่า adenosine สามารถยับยั้งการหลั่งของ ACh โดยการกระตุ้นที่ A<sub>1</sub> receptors ดังนั้น การที่มี adenosine เพิ่มขึ้นในสมองเมื่ออายุมากขึ้นจึงอาจเป็นสาเหตุที่ทำให้ความจำเสื่อมลง

เป็นที่ยอมรับกันแล้วว่ากลไกการออกฤทธิ์ของแอฟเฟอีนในขนาดปกติที่บริโภคกันทั่วไปคือการสกัดกั้น adenosine A<sub>1</sub> และ adenosine A<sub>2A</sub> receptors ดังนั้นการได้รับแอฟเฟอีนซึ่งสกัดกั้น A<sub>1</sub> receptors จึงทำให้มีการหลั่ง ACh เพิ่มขึ้น ซึ่งอาจเป็นกลไกหนึ่งที่ช่วยให้มีความจำดีขึ้นได้โดยเฉพาะผู้สูงอายุ แต่ฤทธิ์ของแอฟเฟอีนในการสกัดกั้น A<sub>1</sub> receptors และช่วยให้มีความจำดีขึ้นนี้คาดว่าเป็นผลที่เกิดกับผู้ที่มีความจำเสื่อมอยู่ก่อนแล้ว เช่น สูงอายุหรือเป็นโรคที่เป็นปัจจัยเสี่ยงของความจำเสื่อมหรืออัลไซเมอร์ การดื่มกาแฟในวัยกลางคนต่อเนื่องจนถึงวัยชรามีความเสี่ยงต่อความจำเสื่อมและโรคอัลไซเมอร์ลดลงเมื่อเทียบกับผู้ที่ไม่ดื่มหรือดื่มน้อย โดยการดื่มกาแฟวันละ 3-5 ถ้วยจะลดความเสี่ยงได้สูงสุดถึง 65%<sup>9</sup> ฤทธิ์

ของแอฟเฟอีนในการลดภาวะความจำเสื่อมในสัตว์ทดลองอายุมากเชื่อว่าเกิดจากการสกัดกั้น A<sub>2A</sub> receptors ด้วย<sup>43-48</sup>

ฤทธิ์ที่สำคัญในการป้องกันการเกิดอัลไซเมอร์ของแอฟเฟอีนเชื่อว่าเกิดจากการสกัดกั้น A<sub>2A</sub> receptors ในสมอง ในสภาพปกติ A<sub>2A</sub> receptors ในสมองจะมีจำนวนไม่มาก แต่ receptors นี้จะถูกเหนี่ยวนำให้เพิ่มจำนวนมากขึ้นในภาวะที่เกิดภัยอันตรายของสมองหรือเมื่ออายุมากขึ้น การเพิ่มขึ้นของ A<sub>2A</sub> receptors เชื่อว่าเป็นพยาธิกำเนิดที่สำคัญของโรคอัลไซเมอร์ ดังที่ได้กล่าวมาโดยละเอียดข้างต้น นอกจากนั้นยังพบการเพิ่มขึ้นของ A<sub>2A</sub> receptors ในโรคสมองเสื่อมฝ่ออื่น ๆ เช่น โรคพาร์กินสัน โรคฮันติงตัน (huntington's disease) ฯลฯ หรือการเหนี่ยวนำให้เกิดอันตรายต่อสมอง เช่น การทำให้สมองขาดออกซิเจน การให้สารพิษ 3-nitropropionic acid ซึ่งเป็นพิษต่อ mitochondria หรือการให้สารพิษ (quinolinic acid และ kainite) ที่กระตุ้นสมองอย่างรุนแรง ในภาวะเหล่านี้ ความเป็นพิษที่เกิดกับสมองสามารถต้านหรือป้องกันได้ในสัตว์ทดลองที่ทำให้ปราศจาก A<sub>2A</sub> receptors หรือด้วยยาหรือสารที่สกัดกั้น A<sub>2A</sub> receptors<sup>55,94-98</sup> ดังนั้น A<sub>2A</sub> receptors จึงสัมพันธ์โดยตรงกับการเกิดพยาธิสภาพของสมอง และการปรับเพิ่มขึ้นของ A<sub>2A</sub> receptors และการเพิ่มระดับ adenosine ในสมองอาจเป็นรากฐานร่วมของโรคสมองเสื่อมฝ่อหรือโรคเรื้อรังในสมองหลายชนิด

แม้จะมีผลจากงานวิจัยที่ชี้ว่าการเพิ่มขึ้นของ adenosine และจำนวน A<sub>2A</sub> receptors ทั้งที่เซลล์ประสาทและเซลล์ glia ในภาวะผิดปกติต่างๆของสมองที่ทำให้เพิ่มการระดับของ glutamate จนกระทั่งทำให้เซลล์ประสาทตายได้<sup>96,99</sup> แต่ความเชื่อมโยงระหว่าง

การเกิดพิษจาก glutamate ที่หลั่งมากเกินไป  
โรคอัลไซเมอร์นั้นยังไม่มีหลักฐานที่แน่ชัด แต่  
ที่มีความสัมพันธ์กันก็คือยาที่สกัดกัน  $A_{2A}$   
receptors สามารถต้านความเป็นพิษต่อสมอง  
จากการเพิ่มขึ้นของ glutamate ได้

กลไกของแอฟเฟอีนและยาสกัดกัน  
 $A_{2A}$  receptors อื่น ๆ ที่ได้รับการยอมรับมากที่สุด  
คือการลดความเป็นพิษของ amyloid  $\beta$  ที่  
เกิดขึ้นในสมองผู้ป่วยอัลไซเมอร์ หรือที่ให้  
จากภายนอกแก่สัตว์ทดลอง หรือที่เหนี่ยวนำใน  
หนูถีบจักร transgenic ( $APP_{sw}$ )<sup>47-49,54-57</sup> การ  
ให้แอฟเฟอีนแก่หนูถีบจักร transgenic  
( $APP_{sw}$ ) เป็นเวลานานทำให้พฤติกรรมที่  
เกี่ยวข้องกับความจำที่เคยเรียนรู้ดีขึ้นกว่าหนู  
ถีบจักรที่ไม่ได้รับแอฟเฟอีน<sup>47</sup> มีหลาย  
การศึกษารายงานว่า การได้รับแอฟเฟอีนทำให้  
ความจำในหนูถีบจักร transgenic ( $APP_{sw}$ ) ดี  
ขึ้นเนื่องจากแอฟเฟอีนยับยั้ง  $\beta$ -secretase และ  
 $\gamma$ -secretase ซึ่งเป็นเอนไซม์หลักในการ  
สังเคราะห์ amyloid  $\beta$  ส่งผลให้ลดการ  
สังเคราะห์ amyloid  $\beta$  ระดับ amyloid  $\beta$  ใน  
สมองจึงลดลง<sup>47-49</sup> Amyloid  $\beta$  ทั้งในรูปที่  
ตกตะกอนและในรูปที่เป็นสารละลายจะอยู่ใน  
สภาวะสมดุลตลอดเวลา เมื่อการสังเคราะห์  
amyloid  $\beta$  ในสมองลดลง amyloid  $\beta$  ที่  
ตกตะกอนอยู่ในสมองจะละลายออกมาอยู่ในรูป  
ที่เป็นสารละลายและถูกขับออกจากสมอง และ  
เมื่อเวลาผ่านไป ปริมาณและความเป็นพิษของ  
amyloid  $\beta$  ในสมองจะค่อย ๆ ลดลง ทำให้  
ความจำค่อย ๆ กลับดีขึ้นได้ กลไกในการลด  
ปริมาณ amyloid  $\beta$  มิใช่มีเพียงการลดการ  
สังเคราะห์สารนี้เท่านั้นเนื่องจากมีรายงานว่า การ  
oxygen species) และสารตั้งต้นของการอักเสบ  
ต่าง ๆ<sup>86,87</sup> ดังนั้น การที่แอฟเฟอีนสามารถสกัด

สร้าง cerebrospinal fluid (CSF) จะลดลงเมื่อ  
เกิดโรคอัลไซเมอร์และเมื่อมีอายุมากขึ้น<sup>100-  
102</sup> และมีงานวิจัยพบว่าแอฟเฟอีนสามารถเพิ่ม  
การสร้าง CSF<sup>103</sup> จึงทำให้แอฟเฟอีนสามารถ  
เร่งการขับ amyloid  $\beta$  ออกจากสมองมากขึ้นได้  
<sup>104</sup> นอกจากนี้ ผลของแอฟเฟอีนในการเพิ่มการ  
ขับ amyloid  $\beta$  ออกจากสมองมากขึ้นนี้อาจจะ  
เกิดจากการที่แอฟเฟอีนสามารถเหนี่ยวนำให้มี  
การแสดงออกของ P-glycoprotein ( $P_{gp}$ ) ที่เม  
มเบรนของ choroids plexus มากขึ้น ซึ่ง  $P_{gp}$  ทำ  
หน้าที่ในการขับสารต่าง ๆ รวมทั้ง amyloid  $\beta$   
ออกจากสมอง จึงทำให้แอฟเฟอีนสามารถเร่ง  
การขับ amyloid  $\beta$  ออกจากสมอง<sup>105,106</sup>

นอกจากนี้ ยังมีรายงานว่าโรคอัลไซเมอร์  
อาจเกิดจากการทำลาย blood-brain  
barrier (BBB) ทำให้มีการรั่วซึมของสารทั้งจาก  
CSF ออกไปนอกสมองและไม่สามารถสกัดกัน  
สารที่ไม่พึงประสงค์เข้าไปในสมองได้ การ  
ปกป้องสมองจึงเสียไป<sup>107</sup> งานวิจัยระยะหลัง  
พบว่าแอฟเฟอีนสามารถป้องกันการทำลาย  
BBB และทำให้ BBB สามารถกลับมาทำงานได้  
ตามปกติ จึงเสนอว่าการปกป้อง BBB เป็น  
กลไกหนึ่งของแอฟเฟอีนในการป้องกันการเกิด  
โรคอัลไซเมอร์<sup>108,109</sup> เมื่อเร็ว ๆ นี้ มีการศึกษา  
ที่รายงานว่าแอฟเฟอีนสามารถป้องกันอาการ  
อักเสบของสมองที่เกิดจากการให้สารก่อการ  
อักเสบ lipopolysaccharide โดยหยดเข้าทาง  
fourth ventricle ของสมองอย่างต่อเนื่องเป็น  
เวลา 2-4 สัปดาห์<sup>110</sup> ดังที่กล่าวมาข้างต้นแล้ว  
ว่า ในภาวะอักเสบจะกระตุ้น  $A_{2A}$  receptors ที่  
แสดงออกมากขึ้นบนเซลล์ glia ให้หลั่ง  
glutamate, อนุมูลอิสระของออกซิเจน (reactive  
กัน  $A_{2A}$  receptors บนเซลล์ glia จึงช่วยลดภาวะ  
อักเสบของสมองและลดการทำลายสมอง ซึ่ง

เป็นอีกกลไกหนึ่งซึ่งส่งผลให้ลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์ได้

ผลของการได้รับแคฟเฟอีนในการทำให้ความจำดีขึ้นดังที่ได้กล่าวมาข้างต้นนั้นจะเกิดเฉพาะกับความจำเสื่อมที่ค่อยเป็นค่อยไป เช่น เมื่ออายุมากขึ้น<sup>43-48</sup> หรือในรูปแบบจำลองของโรคอัลไซท์เมอร์ของหนูถีบจักร transgenic (APP<sub>sw</sub>)<sup>44-46</sup> หรือได้รับ streptozotocin<sup>50-52</sup> หรือ การได้รับพิษจาก amyloid  $\beta$ <sup>47-49</sup> หรือในผู้ป่วยโรคอัลไซท์เมอร์<sup>1-15</sup> แต่จะไม่ได้ผลดีในความจำเสื่อมแบบเฉียบพลัน<sup>57</sup> จากผลของแคฟเฟอีนในการทำให้ความจำที่เสื่อมลงในภาวะต่างๆกลับดีขึ้น รวมทั้งสามารถลดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์ทั้งในคนและในสัตว์ทดลองทำให้แคฟเฟอีนอาจใช้เป็นยาที่ป้องกันการเกิดโรคอัลไซท์เมอร์และเป็นยาที่รักษาภาวะความจำเสื่อมที่เกิดจากภาวะเสื่อมของสมองและจากโรคอัลไซท์เมอร์ได้ ขนาดของแคฟเฟอีนที่ใช้ป้องกันสมองนี้ค่อนข้างต่ำ ดังนั้นจึงเสี่ยงต่อการเกิดผลไม่พึงประสงค์ของ

แคฟเฟอีนได้น้อย<sup>111</sup> ในขณะนี้ ยาที่ใช้รักษาโรคอัลไซท์เมอร์นั้นเป็นยาที่เพียงบรรเทาอาการหรือช่วยชะลอการดำเนินของโรค โดยไม่สามารถรักษาให้ความจำหรือพยาธิสภาพของสมองกลับคืนมาใกล้เคียงหรือกลับสู่สภาพปกติได้ ดังนั้น ประโยชน์ของแคฟเฟอีนที่พบจากงานวิจัยเหล่านี้จึงส่งผลให้มีการค้นหาและศึกษาที่สกัดกัน A<sub>2A</sub> receptors ได้อย่างจำเพาะ ขณะนี้ ยาเหล่านี้กำลังศึกษาทางคลินิกอยู่ในขั้นที่ 2-3 (phase 2-3 clinical trial) ความหวังที่ว่าในอนาคตอันใกล้นี้อาจมียาที่สามารถใช้รักษาผู้ป่วยเหล่านี้ได้เพื่อที่จะได้มีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นและช่วยลดภาระทั้งด้านการเงินและเวลาของผู้ที่ดูแลผู้ป่วยและของสังคมโดยรวม ในขณะนี้ ผู้ป่วยเหล่านี้อาจมีทางเลือกที่จะบริโภคแคฟเฟอีนในรูปของเครื่องดื่มและอาหารต่างๆเพื่อป้องกันความเสี่ยงที่จะเกิดภาวะความจำเสื่อมหรือจากโรคอัลไซท์เมอร์เนื่องจากราคาถูกกว่าและเคยหรือนิยมบริโภคมาเป็นทุนเดิมอยู่แล้ว

## เอกสารอ้างอิง

- Jarvis MJ. Does caffeine intake enhance absolute levels of cognitive performance. *Psychopharmacology* 1993; 110:45-52.
- Johnson-Kozlow M, Kritiz-Silverstein D, Barrett-Connor E, et al. Coffee consumption and cognitive function among older adults. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 842-50.
- Maia L, de Mendonca A. Does caffeine intake protect against Alzheimer's disease? *Eur J Neurol* 2002; 9:377-82.
- Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: A prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 445-53.
- Ritchie K, Carriere I, de Mendonca A, et al. The neuroprotective effects of caffeine: A prospective population study (the Three City Study). *Neurology* 2007; 69: 536-45.
- van Gelder BM, Buijsse B, Tijhuis M, Kalmijin S, Giampaoli S, Nissinen A, Kromhout D. Coffee consumption is inversely associated with cognitive decline in elderly European men. The FINE study. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 226-32.
- Barranco Quintana JL, Allam MF, Serrano Del Castillo A, et al. Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. *Neurol Res* 2007; 29: 91-5.

8. Rosso A, Mossey J, Lipka CF. Caffeine: Neuroprotective functions in cognition and Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2008; 23: 417-22. doi:10.1177/1533317508320083.
9. Eskellinen MH, Ngandu T, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M. Midlife coffee and tea drinking and the risk of late-life dementia: a population-based CAIDE study. *J Alzheimer's Dis* 2009; 16: 85-91.
10. Rahman A. The role of adenosine in Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7: 207-16.
11. Eskelinen MH, Kivipelto M. Caffeine as a protective factor in dementia and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 (Suppl 1): S167-74
12. Santos C, Lunet N, Azevedo A, de Mondoca A, Ritchie K, Barros J. Caffeine intake is associated with a lower risk of cognitive decline: a cohort study from Portugal. *J Alzheimer's Dis* 2010; 20 (Suppl 1): S175-85.
13. Santos C, Costa J, Santos J, Xaz-Carneiro A, Lunet N. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis* 2010; 20 (Suppl 1): S187-204.
14. Arab L, Biggs ML, O'Meara ES, Longstreth WT, Crane PK, Fitzpatrick AL. Gender differences in tea, coffee, and cognitive decline in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Alzheimers Dis* 2011; 26: 1-14.
15. Vercambre MN, Berr C, Ritchie K, Kang JH. Caffeine and cognitive decline in elderly women at high vascular risk. *J Alzheimer's Dis* 2013; 35: 413-21.
16. Rosenberg I, Park S. Verbal and spatial functions across the menstrual cycle in healthy young women. *Psychoneuroendocrinology* 2002; 27: 835-41.
17. Van Boxtel MP, Schmitt JA, Bosma H, Jolles J. The effects of habitual caffeine use on cognitive change: a longitudinal perspective. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 75: 921-7.
18. Laitala VS, Kaprio J, Koskenvuo M, Raiha I, Rinne I, Silventoinen K. Coffee drinking in middle age is not associated with cognitive performance in old age. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1-7.
19. Corey J, Jia X, Kyle JAM, Gow AJ, Brett CE, Starr JM, McNeil G, Deary IJ. Caffeine consumption and cognitive function at age 70: The Lothian Birth Cohort 1936 study. *Psychosom Med* 2010; 72: 206-14.
20. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Endocr Rev* 2003; 24: 133-51.
21. Lord C, Buss C, Lupien SJ, Pruessner JC. Hippocampal volumes are larger in postmenopausal women using estrogen therapy compared to past users, never users and men: a possible window of opportunity effect. *Neurobiol Aging* 2008; 29:95-101.
22. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 256-61.
23. Ohkura T, Isse K, Akazawa K, Hamamoto M, et al. Long-term estrogen replacement therapy in female patients with dementia of Alzheimer type: 7 case reports. *Dementia* 1995; 6: 99-107.
24. Paganini-Hill A. Oestrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103(Suppl 13): 80-6.
25. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, Andrews H, Mayeux R. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348: 429-32.
26. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-95.
27. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, Elble RJ, Reyes PF, Shoupe D, McCleary CA, Klein RA, Hake AM, Farlow MR. Estrogen for Alzheimer's disease in women: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2000; 54:295-301.
28. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a metaanalysis. *Neuroscience* 2000; 101:485-512.

29. Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, Mahesh VB, Khan MM. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. *Steroids* 2007; 72:381-405.
30. Gouras GK, Xu H, Gross RS, Greenfield JP, Hai B, Wang R, Greengard P. Testosterone reduces neuronal secretion of Alzheimer's  $\beta$ -amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 1202-5.
31. Pike CJ, Carroll JC, Rosario ER, Barron A. Protective actions of sex steroid hormones in Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol* 2009; 30: 239-58.
32. Rosario ER, Chang L, Head EH, Stanczyk FS, Pike CJ. Brain levels of sex steroidal hormones in men and women during normal aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2011; 32:604-13.
33. Ashe KH, Zahs RR. Probing the biology of Alzheimer's disease in mice. *Neuron* 2010; 66: 631-45.
34. Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci* 1998; 112: 1199-208.
35. de la monte SM, Tong M, Lester-Coll N, Plater M Jr, Wands JR. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: Relavance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 10: 89-109.
36. Salkovic-Petrisic M, Osmanovic J, Graunblatt E, Reiderer P, Hoyer S. Modeling sporadic Alzheimer's disease: The insulin resistant brain state generates multiple long-term morphological abnormalities including hyperphosphorylated tau protein and amyloid beta. *J Alzheimers Dis* 2009; 18: 729-50.
37. Duelli R, Schrock H, Kuschinsky W, Hoyer S. Intracerebroventricular injection of streptozotocin induces discrete local changes in cerebral glucose utilization in rats. *Int J Dev Neurosci* 1994; 12: 737-43.
38. Heo JH, Lee SR, Lee ST, Lee KM, Oh JH, Jang DP, Chang KT, Cho ZH. Spatial distribution of glucose hypometabolism induced by intracerebroventricular streptozotocin in monkeys. *J Alzheimers Dis* 2011; 25: 517-23.
39. Salkovic-Petrisic M, Osmanovic-Barilar J, Bruckner MK, Hoyer S, Arendt T, Riederer P. Cerebral amyloid angiopathy in streptozotocin rat model of sporadic Alzheimer's disease: A long-term follow up study. *J Neural Transm* 2011; 118: 765-72.
40. Grunblatt E, Salkovic--Petrisic M, Osmanovic J, Riederer P, Hoyer S. Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricular treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J Neurochem* 2007; 101: 757-70.
41. Shoham S, Bejar C, Kovalev E, Weinstock M. Intracerebroventricular injection of streptozotocin causes neurotoxicity to myelin that contributes to spatial memory deficits in rats. *Exp Neurol* 2003; 184: 1043-52.
42. Shoham S, Bejar C, Kovalev E, Schorer-Apelbaum D, Weinstock M. Ladostigil prevents gliosis, oxidative-nitrative stress and memory deficits induced by intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats. *Neuropharmacology* 2007; 52: 836-43.
43. Prediger RD, Batista LC, Takahashi RN. Caffeine reverses age-related deficits in olfactory discrimination and social recognition memory in rats: Involvement of adenosine A1 and A2A receptors. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 957-64.
44. Sallaberry C, Nunes F, Costa MS, Fioreze GT, Ardais AP, Botton PH, Klaudat B, Forte T, Souza DO, Elisabetsky E, Porciuncula LO. Chronic caffeine prevents changes in inhibitory avoidance memory and hippocampal BDNF immuncontent in middle-aged rats. *Neuropharmacology* 2013; 64: 153-9.
45. Costa MS, Botton PH, Mioranza S, Souza DO, Porciuncula LO. Caffeine prevents age-associated recognition memory decline and changes brain-derived neurotrophic factor and tyrosine kinase receptor (TrkB) content in mice. *Neuroscience* 2008; 153:1071-8.



46. Cognato GP, Agostinho PM, Hockemeyer J, et al. Caffeine and an adenosine A<sub>2A</sub> receptor antagonist prevent memory impairment and synaptotoxicity in adult rats triggered by a convulsive episode in early life. *J Neurochem* 2010; 112: 453-62.
47. Arendash GW, Schleif W, Rezai-Zadeh K, Jackson EK, Zacharia LC, Cracchiolo JR, Shippy D, Tan J. Caffeine protects Alzheimer's mice against cognitive impairment and reduces brain beta-amyloid production. *Neuroscience* 2006; 142: 941-52.
48. Arendash GW, Mori T, Cao C, et al. Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid- $\beta$  levels in aged Alzheimer's disease mice. *J Alzheimer's Dis* 2009; 17: 661-80
49. Cao C, Cirrito JR, Lin X, et al. Caffeine suppresses amyloid-beta levels in plasma and brain of Alzheimer's disease transgenic mice. *J Alzheimer's Dis* 2009; 17: 681-97.
50. Cao C, Wang L, Lin X, et al. Caffeine synergizes with another coffee component to increase plasma GCSF: linkage to cognitive benefits in Alzheimer's mice. *J Alzheimer's Dis* 2011; 25: 323-35.
51. Duarte JM, Carvalho RA, Cunha RA, Gruetter R. Caffeine consumption attenuates neurochemical modifications in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Neurochem* 2009; 111: 368-79.
52. Duarte JM, Agostinho PM, Carvalho RA, Cunha RA. Caffeine consumption prevents diabetes-induced memory impairment and synaptotoxicity in the hippocampus of NON-cZNO10/LTJ mice. *PLoS One*. 2012; 7(4):e21899. doi: 10.1371/journal.pone.0021899. Epub 2012 Apr 13.
53. Espinosa J, Rocha A, Nunes F, Costa MS, Schein V, Kazlauckas V, Kalinine E, Souza DO, Cunha RA, Porciuncula LO. Caffeine consumption prevents memory impairment, neuronal damage, and adenosine A<sub>2A</sub> receptors upregulation in the hippocampus of a rat model of sporadic dementia. *J Alzheimer's Dis* 2013; 34(2): 509-18.
54. Dall'Igna OP, Porciuncula LO, Souza DO, Cunha RA, Lara DR. Neuroprotection by caffeine and adenosine A<sub>2A</sub> receptor blockade of  $\beta$ -amyloid neurotoxicity. *Br J Pharmacol* 2003; 138:1207-1209. Erratum in *Br J Pharmacol* 2003; 139: 1571.
55. Cunha GMA, Canas PM, Chen JF, et al. Blockade of adenosine A<sub>2A</sub> receptors prevents amyloid (A $\beta$ <sub>1-42</sub>)-induced synaptotoxicity and memory impairment in rodents. *Purinergic Signal* 2006; 2: 135-6.
56. Dall'Igna O, Fett P, Gomes MW, Souza DO, Cunha RA, Lara DR. Caffeine and adenosine A<sub>2A</sub> receptor antagonists prevent  $\beta$ -amyloid (25-35)-induced cognitive deficits in mice. *Exp Neurol* 2007; 203: 241-5.
57. Cunha GMA, Canas PM, Melo CS, Hockemeyer J, Muller CE, Oliveira CR, Cunha RA. Adenosine A<sub>2A</sub> receptor blockade prevents memory dysfunction caused by  $\beta$ -amyloid peptides but not by scopolamine or MK-801. *Exp Neurol* 2008; 210: 776-81.
58. Cunha RA, Agostinho PM. Chronic caffeine consumption prevents memory disturbance in different animal models of memory decline. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 (Suppl 1): S95-116.
59. Arendash GW, Cao C. Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 (Suppl 1): S117-26.
60. Stoppelkamp S, Bell HS, Palkacios-Filardo J, Shewan DA, Riedel G, Platt B. *In vitro* modeling of Alzheimer's disease: Degeneration and cell death induced by viral delivery of amyloid and tau. *Exp Neurol* 2011; 229: 226-37.
61. Pokka-Heinskannen T. Adenosine in sleep and wakefulness. *Ann Med* 1999; 31: 125-9.
62. de Mendonca A, Ribeiro JA. Adenosine and synaptic plasticity. *Drug Dev Res* 2001; 52: 283-90.
63. Ribeiro JA, Sebastiao AM, de Mendonca A. Adenosine receptors in the nervous system: pathophysiological implication. *Prog Neurobiol* 2002; 68: 377-92.

64. Fredholm BB, Cunha RA, Svenningsson P. Pharmacology of adenosine A<sub>2A</sub> receptors and therapeutic applications. *Curr Top Med Chem* 2002; 3: 1349-64.
65. Boison D. Adenosine as a neuromodulator in neurological diseases. *Curr Neuropharmacol* 2008; 8: 2-7.
66. Fredholm BB, Dunwiddie TV. How does adenosine inhibit transmitter release? *Trends Pharmacol Sci* 1988; 9: 130-4.
67. Jackisch R, Strittmatter H, Kasakov L, Hertting G. Endogenous adenosine as a modulator of hippocampal acetylcholine release. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1984; 327: 319-25.
68. Corradetti R, Lo Conte G, Moroni F, Passani MB, Pepeu G. Adenosine decreases aspartate and glutamate release from rat hippocampal slices. *Eur J Pharmacol* 1984; 104: 19-26.
69. Dunwiddie TV, Fredholm BB. Adenosine A<sub>1</sub> receptors inhibit adenylate cyclase activity and neurotransmitter release and hyperpolarize pyramidal neurons in rat hippocampus. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 249: 31-7.
70. Perry EK. The cholinergic hypothesis—ten years on. *Br Med Bull* 1986; 42: 63-9.
71. Cotman CW, Geddes JW, Bridges RJ, Monaghan DT. N-methyl-D-aspartate receptors and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1989; 10: 603-5.
72. Greenamyre JT, Young AB. Excitatory amino acids and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1989; 10: 593-602.
73. Fastbom J, Pazos A, Probst A, Palacios JM. Adenosine A<sub>1</sub> receptors in the human brain: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience* 1987; 22: 827-39.
74. de Mendonca A, Ribeiro JA. Endogenous adenosine modulates long-term potentiation in the hippocampus. *Neuroscience* 1994; 62: 385-90.
75. Ohno M, Watanabe S. Working memory failure by stimulation of hippocampal adenosine A<sub>1</sub> receptors in rats. *Neuroreport* 1996; 7: 3013-6.
76. Kalaria RN, Sromek S, Wilcox BJ, Unnerstall JR. Hippocampal adenosine A<sub>1</sub> receptors are decreased in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1990; 118: 257-60.
77. Ulas J, Brunner LC, Nguyen L, Cotman CW. Reduced density of adenosine A<sub>1</sub> receptors and preserved coupling of adenosine A<sub>1</sub> receptors to G proteins in Alzheimer hippocampus: a quantitative autoradiographic study. *Neuroscience* 1993; 52: 843-54.
78. Rudolph KA, Keil M, Fastbom J, Fredholm BB. Ischemic damage in gerbil hippocampus is reduced following upregulation of adenosine (A<sub>1</sub>) receptors by caffeine treatment. *Neurosci Lett* 1989; 103: 275-80.
79. Angulo E, Casado V, Mallol J, Canela EI, Vinals F, Ferrer L, Lluís C, Franco R. A<sub>1</sub> receptors accumulate in neurodegenerative structures in Alzheimer's disease and mediate both amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation and translocation. *Brain Pathol* 2003; 13: 440-51.
80. Albasanz JL, Perez S, Barrachina M, Ferrer I, Martin M. Up-regulation of adenosine receptors in the frontal cortex in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2008; 18: 211-9.
81. Pinna A, Corsi C, Carta AR, Valentini V, Pedata F, Morelli M. Modification of adenosine extracellular levels and adenosine A<sub>2A</sub> receptor mRNA by dopamine denervation. *Eur J Pharmacol* 2002; 446: 75-82.
82. Lopez LV, Cunha RA, Ribeiro JA. Increase in the number, G protein coupling, and efficiency of facilitatory adenosine A<sub>2A</sub> receptors in the limbic cortex, but not striatum, of aged rats. *J Neurochem* 1999; 73: 1733-8.
83. Rebola N, Porciuncula LO, Lopes LV, Oliveira CR, Soares-da-Silva P, Cunha RA. Long-term effect of convulsive behavior on the density of adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> receptors in the rat cerebral cortex. *Epilepsia* 2005.
84. Popoli P, Betto P, Reggio R, Ricciarello G. Adenosine A<sub>2A</sub> receptor stimulation enhances striatal extracellular glutamate levels in rats. *Eur J Pharmacol* 1995; 287: 215-7.

85. Sebastiao AM, Ribeiro JA. Adenosine A<sub>2A</sub> receptor-mediated excitatory actions on the nervous system. *Prog Neurobiol* 1996; 48: 167-89.
86. Merrill JE, Benveniste EN. Cytokines in inflammatory brain lesions: helpful and harmful. *Trends Neurosci* 1996; 19: 331-8.
87. Liu B, Hong JS. Role of microglia in inflammatory-mediated neurodegenerative diseases: mechanisms and strategies for therapeutic intervention. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 304: 1-7.
88. Mayne M, Fotheringham J, Yan HJ, Power C, Del Bigio MR, Peeling J, et al. Adenosine A<sub>2A</sub> receptors activation reduces proinflammatory events and decreases cell death following intracerebral hemorrhage. *Ann Neurol* 2001; 49: 727-35.
89. Ohta A, Sitkovsky M. Role of G-protein coupled adenosine receptors in downregulation of inflammation and protection from tissue damage. *Nature* 2001; 414: 916-20.
90. Li XX, Nomura T, Aihara H, Nishizaki T. Adenosine enhances glial glutamate efflux via A<sub>2a</sub> receptor. *Life Sci* 2001; 68: 1343-50.
91. Lopes LV, Cunha RA, Kull B, Fredholm BB, Ribeiro JA. Adenosine A<sub>2A</sub> receptor facilitation of hippocampal synaptic transmission is dependent on tonic A<sub>1</sub> receptor inhibition. *Neuroscience*. 2002;112(2):319-29.
92. Herzog CD, Nowak KA, Sarter M, Bruno JP. Microdialysis without acetylcholinesterase inhibition reveals an age-related attenuation in stimulated cortical acetylcholine release. *Neurobiol Aging* 2003; 24: 861-3.
93. Cunha RA, Almeida T, Ribeiro JA. Parallel modification of adenosine extracellular metabolism and modulatory actions in the hippocampus of aged rats. *J Neurochem* 2001; 76: 372-82.
94. Fink JS, Kalda A, Ruu H, Stack EC, Schwarzschild MA, Chen JF, et al. Genetic and pharmacological inactivation of the adenosine A<sub>2A</sub> receptor attenuates 3-nitropropionic acid-induced striatal damage. *J Neurochem* 2004; 88: 538-44.
95. Von Lubitz DK, Lin RC, Jacobson KA. Central ischemia in gerbils: effects of acute and chronic treatment with adenosine A<sub>2A</sub> receptor agonist and antagonist. *Eur J Pharmacol* 1995; 287: 295-302.
96. Popoli P, Pintor A, Domenici MR, Frank C, Tebano MT, Pezzola A, et al. Blockade of striatal adenosine A<sub>2A</sub> receptor reduces, through a presynaptic mechanism, quinolinic acid-induced excitotoxicity: possible relevance to neuroprotective interventions in neurodegenerative diseases of the striatum. *J neurosci* 2002; 22: 1967-75.
97. Jones PA, Smith RA, Stone TW. Protection against hippocampal kainite excitotoxicity by intracerebral administration of an adenosine A<sub>2A</sub> receptor antagonist. *Brain Res* 1998; 800: 328-35.
98. Yu L, Huang Z, Mariani J, Wang Y, Moskowitz M, Chen JF. Selective inactivation or reconstitution of adenosine A<sub>2A</sub> receptors in bone marrow cells reveals their significant contribution to the development of ischemic brain injury. *Nat Med* 2004; 10: 1081-7.
99. Marcoli M, Raiteri L, Bonfanti A, Monopoli A, Ongini E, Raiteri M, et al. Sensitivity to selective adenosine A<sub>1</sub> and A<sub>2A</sub> receptor antagonists of the release of glutamate induced by ischemia in rat cerebrocortical slices. *Neuropharmacology* 2003; 45: 201-10.
100. Han ME, Kim HJ, Lee YS, Kim DH, Choi JT, Pan CS, Yoon S, Baek SY, Kim BS, Kim JB, Oh SO. Regulation of cerebrospinal fluid production by caffeine consumption. *BMC Neuroscience* 2009; 10: article 110, 12 pages.
101. Serot JM, Bene MC, Foliguet B, Faure GC. Morphological alterations of the choroids plexus in late-onset Alzheimer's disease. *Acta neuropathol* 2000; 99: 105-8.
102. Serot JM, Bene MC, Faure GC. Choroid plexus, ageing of the brain, and Alzheimer's disease. *Frontier Biosci* 2003; 8: s515-21.

103. Silversberg GS, Mayo M, Saul T, Rubenstein E, McGuire D. Alzheimer's disease, normal-pressure hydrocephalus, and senescent changes in CSF circulatory physiology: a hypothesis. *Lancet Neurol* 2003; 2: 506-11
104. Wostyn P, Van Dam D, Audenaert K, De Deyn PP. Increased cerebrospinal fluid production as a possible mechanism underlying caffeine's protective effect against Alzheimer's disease. *Int J Alzheimer's Dis* 2011; 2011: 617420; doi:10.4061/2011/617420.
105. Abuznait AH, Cain C, Ingram D, Burk D, Kaddoumi A. Up-regulation of P-glycoprotein reduces intracellular accumulation of beta amyloid: investigation of P-glycoprotein as a novel therapeutic target for Alzheimer's disease. *J Pharm Pharmacol* 2011; 63: 1111-8.
106. Qosa H, Abuznait AH, Hill RA, Kaddoumi A. Enhanced brain amyloid- $\beta$  clearance by rifampicin and caffeine as a possible protective mechanism against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2012; 31: 151-65.
107. Ujiie M, Dickstein DL, Carlow DA, Jefferies WA. Blood-brain barrier permeability precedes senile plaque formation in an Alzheimer's disease model. *Microcirculation* 2003; 10: 463-70.
108. Chen X, Gawryluk JW, Wagener JF, Ghribi O, Geiger JD. Caffeine blocks disruption of blood-brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflam* 2008; 5: 12, doi:10.1186/1742-2094-5-12
109. Chen X, Ghribi O, Geiger JD. Caffeine protects against disruptions of the blood-brain barrier in animal models of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Alzheimer's Dis* 2010; 20 (Suppl 1): S127-41.
110. Brothers HM, Marchalant Y, Wenk GL. Caffeine attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation. *Neurosci Lett* 2010; 480: 97-100.
111. Fredholm BB, Chen JF, Cunha RA, Svenningsson P, Vaugeois JM. Adenosine and brain function. *Int Rev Neurobiol* 2005; 63: 265-71