

Modyfikowalne czynniki stylu życia modulujące ryzyko rozwoju chorób neurodegeneracyjnych w wieku starszym. Część I: Aktywność fizyczna

The modifiable lifestyle factors modulating the risk of neurodegenerative disorders in the elderly. Part I. Physical activity

Barbara Macura, Marian Szczepaniak

Katedra Nauk Biomedycznych, Wydział Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Streszczenie

Liczba osób starszych na świecie gwałtownie wzrasta. Według szacunków WHO pomiędzy 2015 a 2050 rokiem populacja ludzi powyżej 60 roku życia prawie podwoi się, z 12% do 22%. Co więcej, około 15% osób w wieku 60 lat i powyżej cierpi na różnego typu zaburzenia o podłożu psychicznym [1]. Niestety, w chwili obecnej dostępne terapie nie są w pełni skuteczne. Czynniki chroniącymi o pewnym stopniu przed rozwojem zaburzeń demencyjnych mogą być pewne elementy stylu życia. Szczególną rolę w zapobieganiu demencji odgrywa aktywność fizyczna, między innymi poprzez stymulację neurogenety, regulację poziomu neuroprzekaźników, hamowanie rozwoju stanu zapalnego, obniżenie akumulacji nieprawidłowych białek w mózgu, osłabienie reakcji na stres oraz redukcję stresu oksydacyjnego. Zagadnienie to zostanie przedstawione w pierwszej części artykułu. (*Gerontol Pol* 2022; 30; 238-244) doi: 10.53139/GP.20223030

Słowa kluczowe: choroby neurodegeneracyjne, starość, aktywność fizyczna

Abstract

The number of the elderly across the globe increases rapidly. According to WHO, between 2015 and 2050, the proportion of the world's population over 60 years will nearly double, from 12% to 22%. Moreover, approximately 15% of adults aged 60 and over suffer from various mental disorders [1]. Unfortunately, currently available therapies are not fully effective. However, some lifestyle modulators are known which act as preventive factors against dementia. Physical activity is one of the factors affecting the development of dementia – by neurogenesis stimulation, regulation of neurotransmitter levels, suppression of inflammatory reaction, decrease in improper protein accumulation in the brain, alleviation of stress reaction and antioxidant protection. This issue is discussed in the first part of this article. (*Gerontol Pol* 2022; 30; 238-244) doi: 10.53139/GP.20223030

Keywords: neurodegenerative disorders, elderliness, physical activity

Wstęp

Dane szacunkowe wskazują, że do 2050 roku liczba osób starszych na całym świecie wyniesie około 2,1 miliarda [2]. Starzenie się jest procesem, w czasie którego dochodzi do fizjologicznego wyczerpywania się rezerw biologicznych organizmu. Proces ten prowadzi do stopniowych zmian w funkcjonowaniu organizmu, które często stają się sprzyjającym podłożem dla rozwoju typowych chorób wieku starszego [3]. Jednym z najczęściej występujących problemów zdrowotnych seniorów

jest pogorszenie funkcji poznawczych, a w dalszej perspektywie rozwój różnego typu demencji i chorób neurodegeneracyjnych. Właściwie brak jest skutecznych terapii farmakologicznych do łagodzenia tego typu zaburzeń, stąd poszukiwanie czynników profilaktycznych, mogących opóźnić ich pojawienie się [2]. Warto podkreślić, że jedynymi niemodyfikowalnymi czynnikami ryzyka rozwoju choroby Alzheimera są wiek oraz obciążenie rodzinne [4]. W niniejszej pracy podjęto próbę przedstawienia, w jaki sposób aktywność fizyczna może przyczynić się do obniżenia ryzyka rozwoju chorób neurodegeneracyjnych.

Aktywność fizyczna stymuluje sygnalizację neurotroficzną i neurogenezę

Czynniki neurotroficzne (CN) stanowią grupę czynników wzrostu komórek nerwowych. Czynniki te wpływają na neurogenezę, czyli na dojrzewanie, różnicowanie oraz przeżywanie neuronów, a także na tworzenie synaps. Neurotrofiny są niezbędnymi modulatorami plastyczności neuronalnej, indukowanej przez aktywność fizyczną. Efektem działania czynników neurotroficzych jest wytworzenie złożonej sieci neuronalnej [2,5].

Do rodziny klasycznych neurotrofin zaliczane są: BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*; neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego), NGF (*nerve growth factor*; czynnik wzrostu nerwów), NT-3 (*neurotrophin 3*, neurotrofina-3) oraz NT-4/5 (*neurotrophin 4/5*, neurotrofina 4/5). Neurotrofiny te są syntetyzowane przez neurony mózgu i rdzenia kręgowego. Ponadto substancje te są produkowane przez komórki tkanek unerwianych przez nerwy obwodowe. Neurotrofiny wykazują wielokierunkowe działanie, nie tylko w stosunku do tkanki nerwowej. Rodzina GFL (*glial-derived family of ligands*, w tym GDNF – *glial cell line-derived neurotrophic factor*; czynnik neurotroficzny pochodzenia glijowego) wykazuje szczególne znaczenie dla przeżywalności neuronów dopaminergicznych, podobnie jak niedawno odkryte białka: MANF (*mesencephalic astrocyte-derived neurotrophic factor*; śródmózgowiowy czynnik neurotroficzny pochodzenia astrocytarnego) oraz CDNF (*cerebral dopamine neurotrophic factor*; mózgowy dopaminowy czynnik neurotroficzny) [5].

Wśród czynników, których stężenie w mózgu rośnie w odpowiedzi na trening fizyczny, znajdują się: BDNF, NGF, GDNF, a także FGF-2 (*fibroblast growth factor 2*; czynnik wzrostu fibroblastów), IGF-1 (*insulin-like growth factor 1*; insulinopodobny czynnik wzrostu 1) oraz VEGF (*vascular endothelial growth factor*; czynnik wzrostu śródbłonna naczyń) [5].

Warto zaznaczyć, że neurotrofiny hamują procesy prowadzące do degeneracji i śmierci neuronów. Zmniejszenie ekspresji neurotrofin, a zwłaszcza BDNF, zaobserwowano w procesie starzenia oraz w chorobach neurodegeneracyjnych, co może prowadzić do wzmożonej neurodegeneracji [6]. Większość neuronów powstaje w okresie życia płodowego. Mózg zachowuje jednak pewne zdolności do neurogenezy, a więc powstawania nowych neuronów przez całe życie w określonych obszarach, między innymi w hipokampie. Fakt, że aktywność fizyczna (AF) zwiększa neurogenezę i plastyczność neuronalną można wykorzystać do utrzymania objętości hipokampa w zdrowych, ale starzejących się populacjach [2,7].

BDNF jest szczególnie często wymieniany jako związek, którego obniżony poziom jest powiązany z wystąpieniem chorób neurodegeneracyjnych. Głównym źródłem BDNF są dopaminergiczne neurony istoty czarnej i prądkowia. BDNF wpływa na rozwój neuronów serotoninergicznych, dopaminergicznych, noradrenergicznych i cholinergicznych [8]. Neurotrofiny poprzez aktywację szlaku IP3K/Akt kinazy hamują procesy prowadzące do śmierci komórek. Obniżone stężenie BDNF zaobserwowano między innymi u pacjentów z chorobą Parkinsona (PD) i chorobą Alzheimera (AD), co jest powiązane z neurodegeneracją neuronów, poprzez aktywację szlaku apoptozy. Aktywność fizyczna może opóźnić wystąpienie chorób neurodegeneracyjnych u osób starszych oraz zmniejszyć ich natężenie. Poziom BDNF po zakończeniu AF szybko wraca do wartości wyjściowych, a po kilku godzinach po zakończeniu AF może nawet zmaleć poniżej poziomu sprzed wysiłku. Może to być spowodowane nasilonym wychwytem BDNF z krwi do tkanek obwodowych. Sugeruje się, że BDNF produkowany w mięśniach pochodzi z neuronów znajdujących się w obrębie mięśni i nie przechodzi do krwiobiegu. To z kolei może oznaczać, że podwyższony poziom BDNF po wysiłku jest pochodzenia mózgowego lub płytkowego (gdzie BDNF może być przechowywany) [8].

BDNF jest produkowany w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym oraz m.in. w mięśniach, limfocytach T, limfocytach B, monocytach i trombocytach. BDNF może pokonywać barierę krew-mózg w obu kierunkach. IGF-1 reguluje działanie BDNF, prawdopodobnie poprzez promowanie neurogenezy indukowanej zwiększoną ekspresją BDNF. Wspólne działanie IGF-1 oraz VEGF (które są produkowane centralnie i obwodowo) wpływa na neurogenezę i angiogenezę [5,8]. Badania na ludziach wykazały, że AF jest odwrotnie skorelowana z ryzykiem upośledzenia funkcji poznawczych i demencji poprzez mechanizm obejmujący działanie BDNF. Stwierdzono również, że poziom BDNF naturalnie spada w zaburzeniach związanych z wiekiem, takich jak AD [2]. Prace eksperymentalne, prowadzone głównie na modelach zwierzęcych, wykazały działanie ochronne na neurony dopaminergiczne czynników BDNF i GDNF. Z kolei ekspresja GDNF i BDNF jest obniżona w mózgach chorych na PD [5].

W przebiegu AD charakterystyczna jest obecność w mózgu pozakomórkowych blaszek amyloidowych oraz wewnątrzkomórkowych spletków neurofibrylarnych (NFTs). Blaszkami amyloidowe zbudowane są głównie ze złogów białka amyloidowego (A β). Powstają one w wyniku nieprawidłowego cięcia enzymatycznego białka prekursorowego β -amyloidu (APP), co prowadzi do powstania nierozpuszczalnych złogów amyloidu. We-

wnątrzkomórkowe splątki neurofibrylarne są zbudowane głównie z białka tau. Białko tau występuje w neuronach i komórkach mikrogleju. Charakterystyczną cechą tego białka w AD jest jego hiperfosforylacja [9].

Zaobserwowano, że wzrost objętości hipokampa wywołany aktywnością fizyczną jest skorelowany z wyższymi poziomami BDNF w surowicy krwi, a te są powiązane z niskim ryzykiem rozwoju AD [9]. AF stymuluje również uwalnianie iryzyny z mięśni. Co ciekawe, działanie iryzyny można było również przypisać słabszemu uwalnianiu cytokin prozapalnych przez astrocyty. Wykazano, że iryzyna działa ochronnie na hodowle neuronów hipokampa traktowanych peptydem A β tylko wtedy, gdy jest podawana razem z podłożem kondycjonowanym astrocytami. Innym czynnikiem spowalniającym progresję AD, o którym wiadomo, że jest wytwarzany podczas aktywności fizycznej i który może przekraczać barierę krew-mózg, jest IGF-1. Czynniki te działają poprzez aktywację ekspresji BDNF. Zmiany proces metaboliczny w AD prowadzi do powstania kinureniny, której katabolizm generuje neurotoksyczne metabolity związane z patogenezą tej choroby. Kinureina może swobodnie przechodzić przez barierę krew-mózg. AF stymuluje tworzenie aminotransferazy w mięśniach, która katalizuje obwodową przemianę kinureiny w kwas kynurenowy. Z kolei kwas kynurenowy jest mniej szkodliwy, ponieważ nie jest w stanie przejść przez barierę krew-mózg [10].

PD jest drugim najczęstszym zaburzeniem neurodegeneracyjnym i obejmuje maszyną degenerację neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej w śródmózgowiu. Niektóre rodzinne przypadki wykazują mutacje w genie kodującym α -synukleinę, białko znajdujące się głównie w zakończeniach presynaptycznych. Zmutowane białko ma skłonność do agregacji i tworzenia tzw. ciał Lewiego, które przyczyniają się do degeneracji neuronów [10]. Obniżenie poziomu BDNF w PD może przyczyniać się do wzmożonej ekspresji alfa-synukleiny i spadku syntezy dopaminy [6,8]. Zwierzęce modele PD wykazały, że ćwiczenia fizyczne indukują działanie neuroprotektcyjne poprzez ekspresję niektórych neurotroficznych czynników mózgu, w tym BDNF i GDNF. Obserwacje te sugerują, że pozytywne efekty AF zależą od regulacji epigenetycznej genów kodujących neurotrofiny. Inne efekty ćwiczeń fizycznych w zwierzęcych modelach PD obejmują zwiększoną proliferację komórek i migrację komórek progenitorowych neuronalnych oraz wyhamowanie pogorszenia unaczynienia istoty czarnej, prawdopodobnie poprzez ekspresję VEGF. AF może przynosić korzyści kliniczne specyficzne dla PD, ale tylko wtedy, gdy jest regularnie powtarzana [10].

Badania na ludziach wykazały, że u pacjentów z PD poddanych intensywnemu, rozciągniętemu w czasie treningowi doszło do wzrostu poziomu BDNF w surowicy krwi wraz ze zmniejszeniem poziomu cytokin prozapalnych. Zaobserwowano również u tych pacjentów obniżenie patologicznie podwyższonej spoczynkowej sztywności mięśniowej. Doszło także do wzbudzenia korzystnych dla pacjentów mechanizmów neuroplastyczności, których konsekwencją była poprawa w działaniu układu nerwowo-mięśniowego. Niejasne pozostaje jednak, jak AF moduluje przebieg PD na poziomie komórkowym, a także jaka dawka wysiłku fizycznego stymuluje poprawę stanu chorego oraz jak długo utrzymuje się poprawa [11-15].

Pomimo coraz większej liczby dowodów na to, że AF przyczynia się do zdrowia mózgu osób starszych, zarówno na poziomie struktury, jak i funkcji mózgu, związek ten nie został jeszcze dobrze poznany. Wyniki obrazowania metodą rezonansu magnetycznego (MRI) wykazały, że AF wiąże się z większą objętością mózgu i mniejszymi zmianami atroficznymi, szczególnie w obszarach mózgu podatnych na demencję, obejmujących hipokamp, obszary skroniowe i czołowe. Funkcjonalny MRI wykazał większą aktywność związaną z zadaniami w obszarach mózgu zaangażowanych w funkcje wykonawcze i pamięć. Jednak zależność pomiędzy natężeniem aktywności fizycznej a poprawą funkcjonowania mózgu jest niejasna [16].

Niestety, dotychczas podjęte próby bezpośredniego dostarczania egzogenego BDNF do mózgu pacjenta ani próby wzmocnienia ekspresji BDNF za pomocą terapii genowej nie okazały się skuteczne. Co ciekawe jedynie odpowiednio dobrany trening fizyczny może zwiększyć poziom BDNF we krwi i mózgu i wywrzeć działanie neuroprotektcyjne i neuroregeneracyjne [6].

Niewielka liczba badań dotyczy wpływu AF na chorobę Huntingtona (HD) i stwardnienie rozsiane (SM). Choroba Huntingtona jest chorobą genetyczną, uwarunkowaną mutacją autosomalną dominującą. Mutacja ta determinuje ekspansję powtórzeń poliglutaminowych w regionie kodującym huntingtynę. Cechy kliniczne HD obejmują zaburzenia motoryczne wraz ze zmianami niemotorycznymi, takimi jak upośledzenie poznawcze czy behawioralne. Wyniki badań wykazały znaczny wzrost objętości istoty szarej i znaczną poprawę w nauce werbalnej i pamięci po długim treningu. Z kolei w przypadku SM wykazano, że AF może łagodzić stan zapalny i neurodegenerację poprzez wzrost erytropoetyny. Inne badania wykazały spadek ekspresji grupy genów związanych z interferonem po treningu oraz obniżenie poziomu receptora IL-6. W SM wykazano także specyficzny wzrost ekspresji białek ścisłych połączeń, ważnych dla

funkcjonowania bariery krew-mózg, jak również inny wzorzec stymulacji genu mieliny. U myszy, które wykonywały ćwiczenia biegowe, stwierdzono mniejszy spadek mieliny w mózgu, podczas gdy pływanie wywoływało mniejszy spadek mieliny w mózdzku [10].

Oprócz zwiększania poziomu czynników sprzyjających przeżyciu szlaków neurotroficznych i zwiększania plastyczności synaptycznej, zwiększona AF wpływa korzystnie na naczynia mózgowe, również te utrzymujące integralność bariery krew-mózg, zwiększa klirens limfatyczny i proteolityczną degradację amyloidu beta oraz reguluje aktywację mikrogleju [15,17].

Aktywność fizyczna wpływa na poziom neuroprzekaźników

Zmiany w poziomach neuroprzekaźników występują powszechnie w przebiegu wielu chorób mózgu, są także typowe dla starzejącego się mózgowia. Wykazano, że AF wpływa na wiele różnych układów neuroprzekaźników, w tym dopaminę (DA), serotoninę (5-HT), noradrenalinę (NA), acetylocholinę (ACh), glutaminian i kwas gamma-aminomasłowy (GABA). AF może poprawić pracę mózgu poprzez zwiększenie zarówno przepływu krwi, jak i poziomu neuroprzekaźników. Co więcej, wyniki badań sugerują, że wzrost ośrodkowych neuroprzekaźników może współdziałać z neurotrofinami, promując korzystne długoterminowe adaptacje neuronalne. Badania sugerują, że równoczesny wzrost neuroprzekaźnictwa i sygnalizacji BDNF może zwiększyć przeżycie neuronów, plastyczność synaptyczną i neurogenezę [15].

W odniesieniu do AD, wykazano, że sygnalizacja noradrenergiczna chroni przed toksycznością A β , osiagniętą zarówno poprzez transaktywację TrkB, jak i ułatwianie zwiększonej ekspresji BDNF. Możliwe, że stanowi to dodatkowy mechanizm, dzięki któremu zmiany w neuroprzekaźnictwie, wspomagane wysiłkiem fizycznym, mogą umożliwiać neuroprotekcję. System NA może również chronić mózg poprzez modulowanie ośrodkowej odpowiedzi zapalnej, w tym odpowiedzi na A β , za pośrednictwem receptorów adrenergicznych na astrocytach i mikrogleju. Wykazano, że selektywne uszkodzenia włókien NA zaburzają migrację mikrogleju i fagocytozę, zmniejszając klirens A β w hipokampie i korze czołowej. Możliwe, że AF wspiera te mechanizmy sygnalizacji noradrenergicznej [15].

W PD kluczowy jest poziom dopaminy. W modelu zwierzęcym PD z utratą komórek dopaminergicznych, 28-dniowy intensywny bieg na bieżni zwiększał biodostępność i neurotransmisję dopaminy, zarówno poprzez zwiększenie jej uwalniania, jak i poprzez modulację

ekspresji jej transportera i czas przebywania dopaminy w przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Badania te pokazują, że regularna aktywność fizyczna może promować zmiany adaptacyjne, które ułatwiają transmisję dopaminergiczną [15].

Aktywność fizyczna hamuje rozwój stanu zapalnego

Jedną z charakterystycznych cech starzejącego się organizmu jest rozwój sterylnego stanu zapalnego o niskim nasileniu, zwanego przewlekłym zapaleniem starczym (inflammaging). Stare komórki, które utraciły zdolności proliferacji, gromadzą się w tkankach. Komórki te cechuje tak zwany fenotyp sekrecyjny, związany ze starzeniem się (senescence-associated secretory phenotype, SASP). Istotą SASP jest wydzielanie cytokin, proteaz, czynników wzrostu i innych związków o działaniu auto i parakrynnym. Komórki te tworzą własne mikrośrodowisko o charakterze słabo zapalnym. Zmiany te są typowe również dla osób starszych, które nie cierpią na żadne choroby przewlekłe. Stan ten jest jednym z czynników ułatwiających rozwój „chorób ze starości”, między innymi chorób neurodegeneracyjnych. Sądzi się, że zapalenie starcze może zarówno przyczyniać się do rozwoju i progresji chorób związanych z wiekiem, jak również może być ich konsekwencją, co może tworzyć swego rodzaju błędne koło [3].

Powszechnie wiadomo, że AF obniża ryzyko rozwoju wielu chorób przewlekłych. Jednym z aspektów AF jest jej rola w modulowaniu przebiegu procesów zapalnych. Wyniki wielu badań wskazują, że regularny trening obniża poziom krążących markerów zapalnych. Za to zjawisko może, przynajmniej częściowo, odpowiadać redukcja zawartości tkanki tłuszczowej w organizmie. Wiadomo, że tkanka tłuszczowa, zwłaszcza trzewna, wytwarza cytokiny prozapalne. U osób otyłych stwierdzono więcej makrofagów o charakterze prozapalnym pomiędzy adipocytami niż u osób o prawidłowej masie ciała. Ponadto kurczące się mięśnie wydzielają cytokiny, na przykład interleukinę 6 (IL-6), która może wykazywać działanie przeciwzapalne. Badania na zwierzętach sugerują, że aktywność fizyczna może osłabić odpowiedź zapalną w mózgu. Być może AF mogłaby spowodować nie tylko zmniejszenie prozapalnej aktywności gleju, ale i uruchomienie neuroprotekcijnego działania mikrogleju [5]. Badania wykazały, że bieganie zmniejsza aktywację mikrogleju i poziom cytokin w hipokampie starszych myszy [15]. AF nasila procesy przeciwzapalne i neuroprotekcyjne, co jest szczególnie istotne, ponieważ to właśnie przewlekłe zapalenie jest związane z upośledzeniem funkcji poznawczych, zabu-

rzeniami nastroju, chorobami sercowo-naczyniowymi i zaburzeniami neurodegeneracyjnymi. Wykazano, że seniorzy, którzy regularnie uprawiali AF, wykazywali zmniejszenie stężenia IL-6, interleukiny 8 (IL-8), białka C-reaktywnego (CRP) i czynnika martwicy nowotworu alfa (TNF- α) w osoczu. Ogólnie można przyjąć, że AF poprawia profil zapalny. Co więcej, wyniki badań wskazują, że upośledzenie neurogenezy w takich stanach jak starzenie się, choroba Alzheimera, udar, uraz mózgu jest powiązane z neurozapaleniem [2].

Stan zapalny jest również charakterystyczną cechą AD. W początkowym stadium choroby odpowiedź immunologiczna doprowadza do częściowego usunięcia A β , co łagodzi objawy choroby. Kluczową rolę w tym procesie odgrywiają komórki mikrogleju. W zaawansowanym stadium choroby dochodzi do przedłużonej reakcji immunologicznej, co doprowadza do zmniejszenia zdolności mikrogleju do degradacji amyloidu. Doprowadza to do uwalniania cytokin prozapalnych, a w konsekwencji do wzrostu produkcji A β i hiperfosforylacji białka tau, co nasila procesy neurodegeneracyjne [9].

Przewlekły, ogólnoustrojowy stan zapalny o niskim nasileniu, który jest powszechną cechą procesu starzenia, sprzyja rozwojowi wielu chorób, w tym rozwojowi AD. Wiadomo także, że ćwiczenia fizyczne powodują obniżenie poziomów markerów stanu zapalnego. W modelu zwierzęcym wykazano, że aktywność fizyczna obniża nie tylko poziom cytokin prozapalnych, ale również A β . Ponadto stwierdzono ograniczenie reakcji zapalnej w komórkach mikrogleju. Doświadczenia te mogą sugerować, że modulowanie reakcji zapalnej w ośrodkowym systemie nerwowym i minimalizacja neurozapalenia obniża ryzyko rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, takich jak AD [9].

Jedną z hipotez tłumaczących etiologię PD jest degradacja neuronów dopaminergicznych istoty czarnej spowodowana procesem zapalnym i stresem oksydacyjnym. Zaobserwowano, że mikroglej, który w warunkach fizjologicznych pełni funkcje neuroprotektoryjne, w przypadku przewlekłego pobudzenia i aktywacji nasila stan zapalny i neurodegenerację. Ponadto warto zaznaczyć, że astrocyty są istotnym regulatorem stanu zapalnego w mózgu. Poziomy czynników prozapalnych w hodowli astrocytów zwiększają się po podaniu α -synukleiny, białka o nieprawidłowym metabolizmie w PD. Obecnie nie jest wiadome, czy reakcja zapalna w PD jest zjawiskiem pierwotnym, czy wtórnym, będącym skutkiem obumierania neuronów. Być może neurodegeneracja i stan zapalny to dwa, wzajemnie napędzające się procesy [5].

Aktywność fizyczna obniża akumulację nieprawidłowych białek w mózgu

Jak już wspomniano, w przebiegu AD charakterystyczna jest obecność w mózgu pozakomórkowych złogów białka amyloidowego (A β) oraz wewnątrzkomórkowych splotków neurofibrylarnych (NFT) [9].

Niektóre doświadczenia na myszach wykazały, że aktywność fizyczna spowodowała zmniejszenie ilości A β oraz NFT. Kluczowe jest rozpoczęcie ćwiczeń w wczesnym stadium choroby. Badania u ludzi wykazały odwrotną korelację pomiędzy AF a poziomem A β w osoczu. Ogólnie, wyniki wskazują na potencjalną rolę ćwiczeń w obrocie A β [9,15]. W modelach zwierzęcych AD wysiłek fizyczny zmniejsza obciążenie A β i tworzenie blaszek miażdżycowych, częściowo za pośrednictwem oczyszczania limfatycznego i degradacji proteolitycznej. Wykazano również, że AF opóźnia atrofię istoty białej i chroni naczynia mózgowe, co koreluje z poprawą funkcjonowania pamięci przestrzennej [15]. Wykazano, że bieganie może zapobiegać związanemu z wiekiem spadkowi ApoE w mózgu. Co ciekawe, zmiany alleliczne w ApoE są związane z długością życia i rozwojem rodzinnych postaci AD. Stosunkowo niedawno zaczęto badać wpływ układu limfatycznego (układ limfatyczny mózgu) na wydajność procesu oczyszczania mózgu z niepotrzebnych lub nieprawidłowych białek w kontekście AF [15].

Aktywność fizyczna osłabia reakcję organizmu na stres

Oś podwzgórze-przysadka-nadnercza (hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA) koordynuje reakcje organizmu na ostry i przewlekły stres. Wykazano, że przewlekły stres może uszkadzać niektóre obszary mózgu. Przykładowo, ciągłe podwyższenie poziomu glikokortykoidów jest neurotoksyczne. Rozregulowana oś HPA powoduje atrofię neuronów jako następstwo zmian w neurochemii i plastyczności hipokampa. Rozregulowanie osi HPA stwierdzono u osób starszych, a także u pacjentów z chorobami neuropsychiatrycznymi i neurodegeneracyjnymi. Wykazano, że poziom kortyzolu wzrasta wraz z wiekiem. Starzenie powoduje zmniejszoną wrażliwość na glikokortykoidy i osłabienie negatywnego sprzężenia zwrotnego, co może przedłużyć reakcje na stres. Oś HPA może również ulec rozregulowaniu u starszych osób po ekspozycji na przewlekły stres (np. żałoba). Wyniki badań wskazują, że zwiększone poziomy kortyzolu są związane z zaburzeniami pamięci, związanymi z hipokampem oraz zespołem kruchości, a niższe poziomy kortyzolu z długowiecznością [2].

Badania na modelach zwierzęcych AD wykazały, że stres, charakteryzujący się nadmierną aktywacją osi HPA i zwiększeniem produkcji kortyzolu, powoduje wzrost odkładania się peptydu A β w obszarach mózgu, takich jak podwzgórze i kora przedczołowa. Przedłużający się stres powoduje również wzrost akumulacji hiperfosforylowanego białka tau i nasilenie neurodegeneracji u myszy. U ludzi z AD zaobserwowano podwyższony poziom kortyzolu w porównaniu z grupą kontrolną. Zaobserwowano, że wyższy poziom kortyzolu korelował z szybszym postępem choroby. Autorzy tego badania argumentują, że atrofia hipokampa powoduje efekt odhamowania osi HPA, co może powodować podwyższenie poziomu kortyzolu w przebiegu AD [18].

Warto podkreślić, że aktywność fizyczna łagodzi wzmoczoną reakcję na stres, między innymi poprzez tłumienie wzrostu poziomu kortyzolu. Może to odgrywać istotną rolę w zapobieganiu atrofii hipokampa i łagodzeniu deficytów poznawczych w starzejącej się populacji. Aktywność fizyczna odwraca te procesy, potencjalnie łagodząc skutki narażenia na stres [2].

Aktywność fizyczna redukuje stres oksydacyjny

Stres oksydacyjny to brak równowagi pomiędzy reaktywnymi formami tlenu (reactive oxygen species, ROS) a przeciwutleniaczami. Reaktywne formy tlenu uszkadzają białka, DNA i lipidy. Stres oksydacyjny jest bardzo szkodliwy dla mózgu, co jest związane z faktem, że mózg ma wysokie wymagania metaboliczne i niską zdolność antyoksydacyjną. Aktywność fizyczna zmniejsza ogólny poziom ROS i optymalizuje homeostazę redoks, między innymi poprzez zwiększenie ekspresji genów antyoksydacyjnych (np. dysmutazy ponadtlenkowej i peroksydazy glutationowej). Wiadomo także, że aktywność synaptyczna może być modulowana przez poziomy ROS [2].

Podczas wysiłku fizycznego w mitochondriach wzrasta zużycie tlenu i produkcja ROS. Prowadzi to do wspomnianego stresu oksydacyjnego i uszkodzenia struktur komórkowych. Najbardziej wrażliwe na te procesy są wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Negatywne skutki wysiłku fizycznego w postaci uszkodzeń oksydacyjnych wykazują krótkotrwały charakter i prowadzą ostatecznie do procesów zwiększających zdolności antyoksydacyjne. W efekcie regularna AF pobudza zdolności antyoksydacyjne organizmu. Przewlekły stres oksydacyjny i związane z nim uszkodzenia molekularne mogą stanowić sprzyjające podłoże dla rozwoju stanu zapalnego. Wydaje się, że choroby neurodegeneracyjne i zaburzenia równowagi oksydacyjnej są powiązane

ze sobą, gdyż układ nerwowy charakteryzuje się dużym zużyciem tlenu i jest bogaty w wielonienasycone kwasy tłuszczowe, łatwo ulegające uszkodzeniom oksydacyjnym. Ponadto choroby neurodegeneracyjne są silnie skorelowane z wiekiem, a wraz z wiekiem maleją zdolności antyoksydacyjne organizmu [19].

Uważa się, że zwiększony stres oksydacyjny w mitochondriach neuronów dopaminergicznych uczestniczy w patogenezie PD. Podobne procesy, wynikające z dysfunkcji mitochondrialnych, związanych z nadmierną produkcją ROS, odgrywają szkodliwą rolę w AD. Nie do końca wiadomo, czy dysfunkcja mitochondriów w przebiegu chorób neurodegeneracyjnych jest ich przyczyną czy następstwem, ale niewątpliwie ma wpływ na progresję choroby. W chorobach neurodegeneracyjnych obserwowane jest nadmierne uwalnianie neuroprzebieżników, takich jak glutaminian i dopamina, co może być źródłem ROS. Degeneracja neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej w patogenezie PD jest przynajmniej częściowo związana z peroksydacyjnym działaniem dopaminy. Zjawisko peroksydacji lipidów jest obecne zarówno w PD, jak i AD. Podczas wysiłku fizycznego wydzielane są do krwi różne substancje, m. in. miokiny, które wpływają na cały organizm. Niektóre z nich mogą wpływać na równowagę redoks. Do tej pory, pomimo dużej liczby przeprowadzonych badań nad wpływem AF na układ redoks nie udało się dotychczas wyciągnąć spójnych wniosków. Szczególnie ważna wydaje się ocena optymalnego natężenia AF, zalecanego osobom starszym [19].

Wnioski

Populacja osób starszych na świecie stale rośnie, co pociąga za sobą ciągły wzrost liczby osób cierpiących na różnego typu choroby otępienne i neurodegeneracyjne. Niestety, ciągle brakuje w pełni skutecznej farmakoterapii dla tej grupy schorzeń. W tej sytuacji szczególnego znaczenia nabierają działania profilaktyczne oraz łagodzące przebieg choroby.

Szacuje się, że aktywność fizyczna jest w stanie zmniejszyć ryzyko rozwoju AD nawet o około 45%. Efekt ten jest związany z wieloma czynnikami, opisanymi powyżej, jak również z obniżeniem ciśnienia krwi, poprawą profilu lipidowego i funkcji śródbłonka naczyniowego, polepszeniem przepływu krwi i lepszym dotlenieniem mózgu [18]. W przyszłości, biorąc pod uwagę różne tło genetyczne każdego pacjenta i odmienny stan sprawności fizycznej, konieczne będzie ustalenie właściwego rodzaju i dawki AF dla różnych patologii neurodegeneracyjnych [20]. Wydaje się jednak, że taka sperso-

nalizowana terapia, w dniu dzisiejszym, przy obecnym stanie wiedzy, nie jest możliwa. Konflikt interesów/Conflict of interest
Brak/None

Piśmiennictwo/References

1. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults>, 29.08.22.
2. Phillips C. Lifestyle modulators of neuroplasticity: how physical activity, mental engagement, and diet promote cognitive health during aging. *Neural Plast.* 2017;3589271. doi: 10.1155/2017/3589271.
3. Macura B, Kiecka A, Szczepanik M. Zmiany w mikrobiocie jelit, układzie odpornościowym i pokarmowym zachodzące wraz z wiekiem- wzajemne zależności i potencjalne interakcje. *Gerontol Pol.* 2022; 30: 32-41.
4. Barczak A. Wykształcenie, aktywność umysłowa i socjalna jako czynniki protekcyjne otępienia. *Aktualn Neurol.* 2014;14(3):161-6.
5. Pałasz E, Bąk A, Gąsiorowska A i wsp. Rola czynników troficznych i procesów zapalnych w neuroprotekcji indukowanej wysiłkiem w chorobie Parkinsona. *Postępy Hig Med Dośw (online).* 2017;71:713-26.
6. Pałasz E, Wysocka A, Gąsiorowska A i wsp. BDNF as a promising therapeutic agent in Parkinson's disease. *Int. J Mol Sci.* 2020;21(3):1170. doi: 10.3390/ijms21031170.
7. Llorens-Martín M. Exercising new neurons to vanquish Alzheimer disease. *Brain Plast.* 2018;4(1):111-26.
8. Małczyńska P, Piotrowicz Z, Drabarek D i wsp. Rola mózgowego czynnika neurotroficznego (BDNF) w procesach neurodegeneracji oraz w mechanizmach neuroregeneracji wywołanej wzmożoną aktywnością fizyczną. *Postępy Biochem.* 2019;65(1):2-8.
9. De la Rosa A, Olaso-Gonzalez G, Arc-Chagnaud C et al. Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. *J Sport Health Sci.* 2020;9(5):394-404.
10. Di Liegro CM, Schiera G, Proia P et al. Physical activity and brain health. *Genes (Basel).* 2019;10(9):720. doi: 10.3390/genes10090720.
11. Marusiak J. Czy intensywny wysiłek fizyczny może być lekiem w chorobie Parkinsona? *Kosmos.* 2020;69(4):631-8.
12. Zoladz JA, Majerczak J, Zeligowska E i wsp. Moderate-intensity interval training increases serum brain-derived neurotrophic factor level and decreases inflammation in Parkinson's disease patients. *J. Physiol. Pharmacol.* 2014;65(3):441-8.
13. Marusiak J, Żeligowska E, Mencil J i wsp. Interval training-induced alleviation of rigidity and hypertonia in patients with Parkinson's disease is accompanied by increased basal serum brain-derived neurotrophic factor. *J. Rehabil. Med.* 2015;47(4):372-5.
14. Marusiak J, Fisher BE, Jaskólska A i wsp. Eight weeks of aerobic interval training improves psychomotor function in patients with Parkinson's disease-randomized controlled trial. *Int. J. Environ. Res. Publ. Health* 2019; 16(5): 880. doi: 10.3390/ijerph16050880.
15. Vecchio LM, Meng Y, Xhima K et al. The neuroprotective effects of exercise: maintaining a healthy brain throughout aging. *Brain Plast.* 2018;4(1):17-52.
16. Domingos C, Pêgo JM, Santos NC. Effects of physical activity on brain function and structure in older adults: a systematic review. *Behav Brain Res.* 2021;402:113061. doi: 10.1016/j.bbr.2020.113061.
17. Barnes JN, Corkery AT. Exercise improves vascular function, but does this translate to the brain? *Brain Plast.* 2018;4(1):65-79.
18. Silva MVF, Loures CMG, Alves LCV et al. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *J Biomed Sci.* 2019;26(1):33. doi: 10.1186/s12929-019-0524-y.
19. Sutkowy P, Woźniak A, Mila-Kierzenkowska C i wsp. Physical activity vs. redox balance in the brain: brain health, aging and diseases. *Antioxidants (Basel).* 2021;11(1):95. doi: 10.3390/antiox11010095.
20. Crous-Bou M, Minguillón C, Gramunt N et al. Alzheimer's disease prevention: from risk factors to early intervention. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):71. doi: 10.1186/s13195-017-0297-z.