

# Modyfikowalne czynniki stylu życia modulujące ryzyko rozwoju chorób neurodegeneracyjnych w wieku starszym. Część II: Choroby współistniejące, aktywność umysłowa, mikrobiota jelit oraz dieta

## *The modifiable lifestyle factors modulating the risk of neurodegenerative disorders in the elderly. Part II: Coexisting diseases, mental activity, gut microbiota and diet*

Barbara Macura , Marian Szczepanik

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

### Streszczenie

Powszechnie wiadomo, że średnia długość życia ludzi wzrasta, co pociąga za sobą wzrost częstości występowania demencji. Innym, niemodyfikowalnym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób neurodegeneracyjnych jest podłoże genetyczne. Dowodzą, że aktywność fizyczna, jak opisane zostało w pierwszej części artykułu, jest modyfikowalnym czynnikiem rozwoju demencji w wieku starszym. Zgodnie z doniesieniami, inne czynniki mogące opóźnić rozwój chorób neurodegeneracyjnych to: kontrolowanie przebiegu niektórych chorób przewlekłych, aktywność umysłowa, a także utrzymywanie prawidłowego stanu mikrobioty jelit oraz odpowiednia dieta. Zagadnienie to zostanie przedstawione w drugiej części artykułu. (*Gerontol Pol* 2022; 30; 253-260) doi: 10.53139/GP.20223031

**Słowa kluczowe:** choroby neurodegeneracyjne, starość, choroby współistniejące, aktywność umysłowa, mikrobiota jelit, dieta

### Abstract

It is well known that the average human lifespan increases, which results in the growing frequency of the dementia. The genetic predisposition is another unmodifiable risk factor of neurodegenerative disorders in the elderly. Evidence suggests that physical activity, as it was discussed in the first part of this paper, is a modifiable factor affecting dementia development in the elderly. According to preliminary scientific reports, the other modifiable factors of neurodegenerative disorders are: appropriate control of chronic diseases, cognitive stimulation, as well as maintenance of healthy gut microbiota and optimal diet. This issue is discussed in the second part of this article. (*Gerontol Pol* 2022; 30; 253-260) doi: 10.53139/GP.20223031

**Keywords:** neurodegenerative disorders, elderliness, coexisting diseases, mental activity, gut microbiota, diet

### Wstęp

W pierwszej części pracy przedstawiono rolę aktywności fizycznej w opóźnieniu wystąpienia objawów oraz złagodzeniu przebiegu chorób neurodegeneracyjnych. Wiadomo, że działanie to jest możliwe dzięki wpływowi wysiłku fizycznego na wiele ścieżek metabolicznych w organizmie człowieka. Obok aktywności fizycznej istnieją jednak inne czynniki stylu życia, które mogą obni-

żyć ryzyko rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Należą do nich: choroby współistniejące, aktywność umysłowa, mikrobiota jelit oraz dieta. Również i te aspekty stylu życia posiadają różnorodny wpływ na metabolizm człowieka, a ich powiązanie z obniżeniem ryzyka rozwoju chorób neurodegeneracyjnych nie zawsze pozostaje jasne.

## Schorzenia współistniejące a choroby neurodegeneracyjne

Do chorób zwiększających ryzyko rozwoju AD zaliczamy między innymi choroby naczyń mózgowych, cukrzycę, nadciśnienie, otyłość i dyslipidemię [1-3].

Zmiany naczyniowo-mózgowe, takie jak np. zawały krwotoczne i niedokrwienne, zwiększają ryzyko otępienia. Wyniki badań neuropatologicznych wskazują, że otępienie i choroba naczyń mózgowych często są schorzeniami współistniejącymi. Naczyniowe czynniki ryzyka prowadzą do dysfunkcji bariery krew-mózg i zmniejszenia przepływu krwi w określonym regionie mózgu. Prowadzi to do uszkodzenia neuronów i nasilenia procesów neurodegeneracyjnych, a także gromadzenia cząstek neurotoksycznych, które mogą sprzyjać rozwojowi AD [1].

Istnieją również doniesienia wskazujące na związek między cukrzycą typu 2 a zwiększonym ryzykiem rozwoju AD. Mechanizmami odpowiedzialnymi za tą zależność mogą być insulinooporność i niedobór insuliny, nieprawidłowe działanie receptora insuliny, toksyczność hiperglikemii, działania niepożądane związane z produktami glikacji białek, uszkodzenie naczyń mózgowych, zapalenie naczyń i inne. Modele zwierzęce wykazały, że insulinooporność lub niedobór insuliny mogą stymulować działanie  $\beta$  oraz  $\gamma$ -sekreaz oraz zmniejszać klirens  $A\beta$ , prowadząc do jego akumulacji w tkance mózgowej. Zjawiska te ułatwiają hiperfosforylację białka tau, co prowadzi do tworzenia splotów neurofibrylarnych. Produkty glikacji indukują śmierć neuronów poprzez aktywację szlaków śmierci komórkowej. Co więcej, peptyd  $A\beta$  może ulegać nieenzymatycznej glikacji, co czyni go

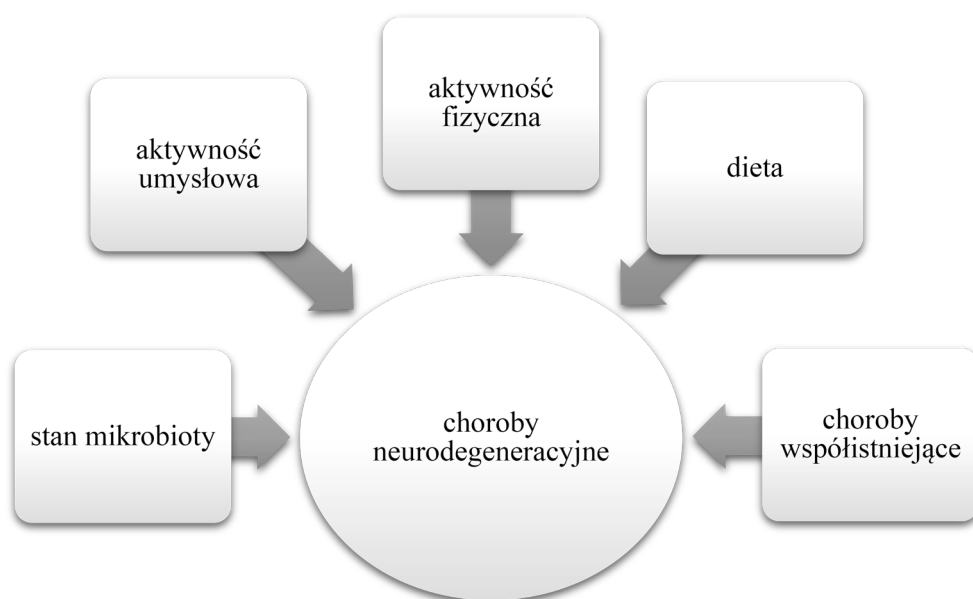
bardziej neurotoksycznym niż jego forma nieglikowana [1,3].

Liczne badania wykazują, że nadciśnienie może prowadzić do zwiększonego ryzyka rozwoju AD. Nadciśnienie, występujące zwłaszcza w wieku średnim, negatywnie wpływa na sprawność poznawczą w bardziej zaawansowanym wieku, przy czym związek ten słabnie z wiekiem. Nadciśnienie może powodować zmiany w ścianach naczyń krwionośnych, które mogą prowadzić do nieprawidłowego ukrwienia mózgu, przyczyniając się do wywołania AD. Nadciśnienie może również prowadzić do dysfunkcji bariery krew-mózg [1,3].

Rola otyłości jako czynnika ryzyka rozwoju AD jest nadal badana. Niektóre wyniki analiz wskazują, że otyłość w wieku średnim jest czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia. Co ciekawe, również obniżona masa ciała może się wiązać ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia otępienia [1,3].

Hipercholesterolemia zwiększa ryzyko AD głównie ze względu na jej wpływ na barierę krew-mózg. Dotychczas przeprowadzone badania wykazały, że podwyższony poziom krążącego cholesterolu może naruszyć jej integralność. Ponadto badania eksperymentalne na modelach zwierzęcych wykazują, że hipercholesterolemia jest związana ze zwiększonym odkładaniem się peptydów  $A\beta$ , zwiększonego tworzenia splotów neurofibrylarnych, pogorszenia funkcji poznawczych, zapalenia nerwów, dysfunkcji neuronów cholinergicznymi i obecności mikrokrwotoków [1].

Ponadto depresja wczesna u dorosłych jest czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia w zaawansowanym wieku. U niektórych pacjentów z depresją w średnim wieku zaobserwowano zanik hipokampa i odkładanie pepty-



Rycina 1. Modyfikowalne czynniki stylu życia modulujące ryzyko rozwoju chorób mózgu w wieku starszym  
Figure 1. The modifiable lifestyle factors as risk modulators of mental disorders in elderly

dów A $\beta$ , co wskazuje, że metabolizm białek u tych pacjentów może być zmieniony [1,3]. Również zaburzenia snu wykazują związek z AD. Zaobserwowano, że zaburzenia snu mogą prowadzić do zwiększonego ryzyka rozwoju demencji. Demencja z kolei sprzyja wystąpieniu zaburzeń snu [1,3].

Warto zaznaczyć, że palenie może zwiększać ryzyko rozwoju AD m.in. poprzez zwiększenie wytwarzania wolnych rodników i nasilenie stresu oksydacyjnego, promowanie reakcji prozapalnej lub wywołanie chorób naczyniowo-mózgowych [1].

Powyższe zależności pokazują, że kontrolowanie przebiegu wielu chorób może obniżyć ryzyko zachorowania na demencję w starszym wieku.

### **Aktywność umysłowa a choroby neurodegeneracyjne**

W przypadku niektórych pacjentów zaobserwowano rozbieżność między stopniem uszkodzenia mózgu, stwierdzonym w analizach histopatologicznych, a stopniem pogorszenia funkcji poznawczych. Zjawisko to wyjaśnia model rezerwy poznawczej (RP). Termin ten odnosi się do zestawu umiejętności i strategii umysłowych potrzebnych do efektywnego sprostania złożonym zadaniom poznawczym, mimo istnienia patologii mózgowej. Dzięki RP nawet zaawansowane zmiany neurologiczne nie wykluczają radzenia sobie z trudnymi problemami poznawczymi. Wśród osób o podobnym stopniu nasilenia zmian neuropatologicznych, lepiej mogą funkcjonować te o wyższej RP [4]. Wyróżniono dwa modele rezerwy poznawczej: model rezerwy mózgowej oraz model kompensacji. Model rezerwy mózgowej opiera się na ilości dostępnego substratu neuronalnego (np. wielkość mózgu, gęstość synaps lub rozgałęzienia dendrytyczne), natomiast model kompensacji koncentruje się na bardziej efektywnej zdolności do wykorzystania istniejącej sieci mózgowej [1]. RP to efekt wszystkich doświadczeń życiowych- zarówno tych związanych z edukacją formalną, jak i szeroko pojęte czynniki pozaedukacyjne i nowe doświadczenia życiowe (np. hobby, podróże, czytanie, korzystanie ze zdobyczy kultury i cywilizacji itp.) [4]. Pojęcie wzbogacania środowiska jest związane ze stymulacją mózgu poprzez zmieniające się otoczenie fizycznie i społecznie. Z większą rezerwą poznawczą wiąże się wiele czynników, takich jak poziom wykształcenia, aktywność zawodowa, spędzanie czasu wolnego, aktywność fizyczna oraz sieć relacji międzyludzkich. Badania wykazały, że osoby z niskim poziomem wykształcenia i niskimi osiągnięciami zawodowymi miały około dwukrotnie większe ryzyko rozwoju demencji. Osoby o wyższym poziomie aktywności

w czasie wolnym wykazywały mniejsze ryzyko rozwoju demencji [1,3,4].

Budowanie RP jest możliwe i wskazane na każdym etapie życia człowieka. RP jest budowana poprzez aktywność umysłową i socjalną. Co ważne, działanie ochronne w aktywności umysłowej wykazują tylko nowe zadania, wyzwania i bodźce o wzrastającym stopniu trudności. W zapobieganiu otępienia najskuteczniejsze wydaje się połączenie obu rodzajów aktywności- umysłowej i socjalnej, które nawzajem się wspomagają [4].

Aktywność umysłowa (AU) przynosi korzyści neuroprotektoryjne i neuroplastyczne podczas starzenia. Środowisko zewnętrzne, stanowiące bodziec do przetwarzania nowych informacji i uczenia się nowych umiejętności to czynnik sprzyjający powstawaniu nowych neuronów, synaps i rozgałęzień nerwowych, wzrostowi liczby komórek glejowych oraz rozbudowie sieci naczyń włosowatych mózgu. AU powoduje podwyższenie poziomu BDNF, co wpływa na plastyczność neuronalną. W starzejącej się populacji rehabilitacja poznawcza stosuje różnego rodzaju ćwiczenia umysłowe, wykorzystujące potencjał neuroplastyczności mózgu [5].

### **Mikrobiota jelit a choroby neurodegeneracyjne**

Wpływ mikrobioty jelit na funkcjonowanie całego organizmu, również układu nerwowego, jest obecnie przedmiotem wielu badań. Wiadomo również, że wraz z wiekiem dochodzi do zmian w składzie mikrobioty jelit. Stan ten, zwany dysbiozą, może być czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu zaburzeń w funkcjonowaniu przewodu pokarmowego oraz niektórych chorób [6].

Zmiana składu mikrobioty u starszych osób jest związana głównie ze zmniejszeniem liczby „dobroczynnych” bakterii, produkujących krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe (short-chain fatty acids, SCFA) . Zmiany te są powiązane ze zmianami fizjologicznymi w przewodzie pokarmowym i zmianami dietetycznymi u seniorów oraz ze spadkiem funkcji układu odpornościowego, w tym z rozwojem wspomnianego już przewlekłego, sterylnego stanu zapalnego o niskim natężeniu typowego dla osób starszych. Stan zapalny stanowi sprzyjające podłoże dla rozwoju chorób, również tych o charakterze neurodegeneracyjnym [6].

W obrębie jelit dochodzi również do spadku integralności bariery jelitowej, a w konsekwencji do wzrostu przepuszczalności jelit. Powoduje to wystąpienie zjawiska „przeciekającego jelita”, a więc stanu, w którym niektóre metabolity przedostają się z jelita do krążenia ogólnego. Nieprawidłowe poziomy metabolitów bakte-

ryjnych oraz neurotransmitterów, produkowanych przez mikrobiotę jelit, w połączeniu ze zjawiskiem „przeciekającego jelita” mogą wyzwolić rozwój odpowiedzi zapalnej i nasilenie procesów patologicznych [6].

Należy podkreślić, że komunikacja mikrobiota-jelita-mózg została nazwana osią mózgowo-jelitową i przebiega dwukierunkowo. Bezpośrednią drogą komunikacji pomiędzy jelitami a mózgiem jest nerw błędny. Bakterie jelitowe wpływają na ośrodkowy układ nerwowy poprzez syntezę neuroprzekaźników i neuromodulatorów (np. serotonina czy GABA). Końcowym produktem fermentacji bakteryjnej są SCFA, które wykazują działanie przeciwzapalne oraz regulują produkcję serotoniny i hormonów jelitowych. Pośrednia droga komunikacji między mikrobiotą jelitową a ośrodkowym układem nerwowym zachodzi m.in. przez autonomiczny układ nerwowy, układ endokrynnny, immunologiczny i stan metaboliczny. Mikrobiota jelitowa oddziałuje także na aktywność osi stresu i ma duży wpływ na produkcję cytokin przeciw- i prozapalnych [7,8].

Mikrobiota osób z AD charakteryzuje się zmniejszeniem różnorodności oraz liczby bakterii typu *Firmicutes* i *Bifidobacterium* oraz zwiększeniem liczby bakterii typu *Bacteroidetes*. Charakterystyczny jest również wzrost liczby bakterii o charakterze prozapalnym (*Escherichia* oraz *Shigella*) oraz spadek liczby bakterii o charakterze przeciwzapalnym (*E. rectale*). Przypuszcza się, że bakteria *Helicobacter pylori* może indukować dysfunkcje bariery krew-mózg, co może powodować wzrost stężenia A $\beta$  w mózgu, przy jednoczesnym spadku jego klirensu. Wykorzystując model zwierzęcy AD potwierdzono wzrost liczby mikroorganizmów prozapalnych oraz wzrost stężenia białka prekursorowego amyloidu, zarówno w mózgu, jak i w jelitach. Wykazano także, że niektóre mikroorganizmy jelitowe posiadają zdolność produkcji peptydów amyloidu, który ułatwia drobnoustrojom proces adhezji. Dodatkowo, wzrost przepuszczalności bariery jelitowej i bariery krew-mózg u starszych osób może powodować przedostanie się różnych związków pochodzenia bakteryjnego do ośrodkowego układu nerwowego i spowodować powstanie stanu zapalnego oraz odkładanie się złogów białkowych [9-11].

Wyniki niektórych eksperymentów potwierdziły korelację pomiędzy mikrobiotą jelitową a AD. Zaobserwowano, że mikrobiota jelit pacjentów z AD jest mniej zróżnicowana, niż mikrobiota osób, stanowiących grupę kontrolną [12]. Inne badania wykazały, że przeszczepienie mikrobioty jelitowej myszy ze zwierzęcym modelem AD do myszy gnotobiotycznych (germ-free mice) pozbawionych mikrobioty spowodowało u nich tworzenie się w mózgu złogów beta-amyloidu [13].

Wyniki wstępnych badań wskazują, że odpowiednio dobrane probiotyki mogą przeciwdziałać rozwojowi choroby lub łagodzić jej przebieg, jednak nie wszystkie badania potwierdzają te obserwacje. Może to wynikać ze stopnia zaawansowania choroby, składu podawanego probiotyku oraz stanu fizjologicznego jelit [7,9].

Jak wiadomo, w patogenezie PD bierze udział białko alfa-synukleina, której agregaty tworzą ciała Lewy’ego. Nieprawidłowa forma tego białka kumuluje się początkowo w nerwowym systemie jelitowym i może powodować zaburzenia układu pokarmowego. Białko to poprzez nerw błędny przemieszcza się do mózgu, gdzie ulega agregacji, co prowadzi do aktywacji mikrogleju i produkcji cytokin prozapalnych. Stan zapalny może wzmacniać odkładanie synukleiny, co dalej aktywuje komórki mikrogleju, doprowadzając do błędnego koła napędzających się zmian patologicznych w mózgu [7,14,15]. Wydaje się, że kumulowaniu się złogów tego białka sprzyjają endotoksyny, takie jak LPS (lipopolisacharyd), a nieszczelność jelit sprzyja przedostawaniu się tych substancji do krwiobiegu. LPS może przedostać się do mózgu również poprzez nerw błędny, nasilać odkładanie synukleiny i rozwój stanu zapalnego [7].

Dotychczas uzyskane wyniki badań sugerują, że zmiany składu mikrobioty jelitowej u osób z PD mogą charakteryzować się zmniejszoną liczbą bakterii z rodziny *Prevotellaceae* (których metabolity biorą udział w podtrzymaniu bariery jelito-krew) oraz zwiększoną liczbą *Enterobacteriaceae* (których obecność może sprzyjać powstaniu stanu zapalnego) oraz obniżeniem liczby mikroorganizmów o charakterze przeciwzapalnym. *Prevotellaceae* to producent SCFA oraz mucyny [9,10].

Zmniejszenie populacji *Prevotellaceae* prowadzi do zwiększenia przepuszczalności jelit i ogólnoustrojowej ekspozycji na endotoksyny bakteryjne. Wzrost liczby *Enterobacteriaceae* podnosi poziom LPS w surowicy. LPS i inne neurotoksyny przenikają przez ścianę jelita, dostają się do krwiobiegu i powodują uszkodzenie bariery nabłonkowej jelit. LPS w krwiobiegu może wywoływać ogólnoustrojowe zapalenie poprzez wytwarzanie zapalnych cytokin. Związki te mogą zaburzyć barierę krew-mózg i promować odkładanie  $\alpha$ -synukleiny. Istnieją doniesienia, że uszkodzenie bariery krew-mózg może powodować zniszczenie neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej [16].

Podobnie jak w AD zaobserwowano wysoki stopień zakażenia *Helicobacter pylori*. Odkrycie złogów  $\alpha$ -synukleiny w jelitowym układzie nerwowym potwierdza hipotezę, iż PD może być zapoczątkowywana w jelitach i rozprzestrzeniać się w kierunku mózgu za pośrednictwem osi jelito-mózg, za pośrednictwem nerwu błędnego i rdzenia kręgowego. Mikrobiota jelitowa może

być zmieniona u osób z PD na kilka lat przed zdiagnozowaniem choroby. Wyniki badań wskazują również, że mikrobiota może produkować związki przeciwdziałające rozwojowi PD [9-11]. Istotnym uzupełnieniem wiedzy na temat wzrostu zapadalności na alergię, schorzenia autoimmunizacyjne oraz omawiane schorzenia układu nerwowego stanowi „hipoteza bariery” [17]. Według niej uszkodzenie bariery nabłonkowej oraz dysbioza prowadzą do rozwoju przewlekłej reakcji zapalnej w jelitach, co może w dalszym etapie sprzyjać rozwojowi schorzeń układu nerwowego, w tym również AD i PD [18].

Metabolity mikrobiomu mogą modulować nasilenie chorób neurodegeneracyjnych za pomocą dwóch mechanizmów: poprzez aktywację komórek układu odpornościowego lub poprzez bezpośredni wpływ metabolitów pochodzących z mikrobiomu na komórki mózgu. Metabolity te mogą drogą nerwową lub poprzez krew dotrzeć do ośrodkowego układu nerwowego. Wiadomo, że drobnoustroje jelitowe wytwarzają neuroprzekaźniki, takie jak GABA, histamina, dopamina, noradrenalina i serotonina oraz prawdopodobnie wiele innych neuroaktywnych czynników, które mogą bezpośrednio oddziaływać z komórkami mózgu [10].

Od dawna wiadomo, że skład mikrobioty jelitowej może stanowić ważny cel terapeutyczny w przypadku chorób towarzyszących procesowi starzenia [6], a być

może również zmniejszenia ryzyka rozwoju chorób neurodegeneracyjnych. Prawidłowy skład mikrobioty zależy przede wszystkim od diety. Spożywany pokarm wpływa na skład mikrobioty i jego metabolizm [9]. Aktywność fizyczna, stres i dieta to czynniki wpływające na stan mikrobioty jelitowej, a więc czynniki modulujące ryzyko rozwoju AD są ze sobą powiązane i nawzajem na siebie wpływają [19]. Prawidłowa dieta, stosowanie pre i probiotyków oraz ograniczenie używania antybiotyków, a także redukcja stresu i wpływu kortyzolu na mikrobiotę oraz odpowiedni poziom AF są czynnikami mogącymi poprawić stan mikrobioty [9].

### Dieta a choroby neurodegeneracyjne

Wpływ substancji, zawartych w żywności, na modulowanie neuroplastyczności jest obecnie coraz dokładniej badany. Potencjalne mechanizmy, poprzez które związki te mogą wpływać na pracę mózgu to, między innymi, działanie neuroprotektcyjne, neuroplastyczne i neurogenne oraz wpływ na procesy zapalne, mechanizmy antyoksydacyjne, poziom neurotrofin a także metabolizm energetyczny [5].

Wyniki badań wskazują, że dieta śródziemnomorska może być korzystna w prewencji chorób neurodegeneracyjnych.

Tabela I. Potencjalne mechanizmy działania modyfikowalnych czynników wpływających na ryzyko rozwoju chorób neurodegeneracyjnych

Table I. Potential mechanisms of action of the modifiable lifestyle factors affecting risk of mental disorders development

Czynnik	Działanie
aktywność fizyczna	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stymulacja sygnalizacji neurotroficznej i neurogenezy</li> <li>• wpływ na poziom neuroprzekaźników</li> <li>• hamowanie rozwoju stanu zapalnego</li> <li>• obniżenie akumulacji nieprawidłowych białek w mózgu</li> <li>• redukcja stresu oksydacyjnego</li> </ul>
kontrola przebiegu chorób współistniejących	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zmiany naczyniowo-mózgowe – zaburzenia ukrwienia neuronów</li> <li>• cukrzyca typu 2 – glikacja różnych biomolekuł w mózgu, uszkodzenie naczyń mózgowych</li> <li>• nadciśnienie – nieprawidłowe ukrwienie mózgu, uszkodzenie bariery krew-mózg</li> <li>• otyłość – wzrost poziomu krążących związków o charakterze prozapalnym</li> <li>• hipercholesterolemia – zaburzenia metabolizmu mózgowego</li> <li>• depresja – zmiany w hipokampie</li> </ul>
aktywność umysłowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wzrost rezerwy poznawczej</li> <li>• działanie neuroprotektcyjne i neuroplastyczne</li> </ul>
właściwy stan mikrobioty	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prawidłowy stan bariery jelitowej (brak zjawiska „przeciekającego jelita”) i bariery krew-mózg</li> <li>• produkcja neuroprotektyjnych związków biologicznie aktywnych, w tym SCFA i neuroprzekaźników</li> <li>• produkcja związków o działaniu przeciwzapalnym</li> </ul>
dieta	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwasy tłuszczowe omega, polifenole i inne antyoksydanty, kurkumina – działanie neuroprotektcyjne, przeciwzapalne i przeciwutleniające</li> <li>• witamina D?</li> <li>• ograniczenia spożywania kalorii- korzystne przemodelowanie metabolizmu komórkowego</li> </ul>

cyjnych. Jej główne składniki to ryby, warzywa, owoce, nasiona roślin strączkowych, orzechy, oliwa z oliwek i produkty zbożowe z pełnego przemiału. W produktach tych zawarte są między innymi kwasy tłuszczowe omega, związki o charakterze antyoksydacyjnym czy polifenole, których właściwości antyneurodegeneracyjne są badane [1,20].

### Kwasy tłuszczowe

Badania wskazują, że jednonienasycone kwasy tłuszczowe (JNKT) i wielonienasycone, niezbędne kwasy tłuszczowe (WNKT) wykazują korzystne działanie w profilaktyce AD i PD. Oliwa z oliwek jest bogatym źródłem JNKT. Spożycie oliwy z oliwek powoduje regresję blaszek miażdżycowych, co może przyczynić się do spowolnienia postępu AD. Ważną rolę w organizmie człowieka odgrywają egzogenne WNKT, których przedstawicielami są między innymi kwas cis linolowy (LA) i cis  $\alpha$ -linolenowy (ALA). ALA jest prekursorem kwasów tłuszczowych omega 3- eikozapentaenowego (EPA) i dokozaheksaenowego (DHA) [1,20].

Kwasy tłuszczowe omega, których głównym źródłem są ryby, wykazują działanie neuroprotektoryjne. DHA odgrywa rolę w utrzymaniu równowagi strukturalnej błon komórkowych, pośredniczy w transdukcji sygnału w synapsie oraz moduluje aktywność enzymatyczną. DHA stabilizuje także mechanizmy molekularne, ważne dla funkcji mitochondriów, reguluje wykorzystanie glukozy w mózgu i moduluje przebieg stresu oksydacyjnego, wpływa także na zmiany epigenetyczne, które przeciwdziałają zaburzeniom metabolicznym. Badania na ludziach wykazały, że ograniczenia dietetyczne w zakresie kwasów omega 3 są związane z redukcją wielkości neuronów i poziomów neurotrofin, podczas gdy włączenie suplementacji diety może odwrócić te procesy. Wyniki badań wskazują, że spożywanie kwasów omega 3 obniża ryzyko rozwoju otępienia i demencji o różnym podłożu [5]. Spożywanie dużych ilości DHA zapobiega powstawaniu zmian typowych dla AD tj. płytek amyloidowych i splotów neurofibrilarnych. Odpowiednia ilość DHA jest niezbędna do tworzenia połączeń synaptycznych i zachowania plastyczności mózgu. DHA odpowiada również za utrzymanie dużego stężenia fosfatydyloseryny w mózgu, której odpowiednia zawartość w błonach komórkowych neuronów może zahamować ich apoptozę. DHA wykazuje także działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające, a tym samym ochronne dla neuronów [20].

### Polifenole i inne antyoksydanty, obecne w pożywieniu

Polifenole wykazują korzystne działanie na organizm, głównie poprzez właściwości antyoksydacyjne. Do związków, występujących w żywności o działaniu przeciwutleniającym zaliczamy także: glutation (obecny w żywności w małych ilościach), witaminę C, karotenoidy, tokoferole, koenzym Q10, witaminę i prowitaminę D3 [20].

Katechiny są zaliczane do związków polifenolowych, flawanoli. Głównym źródłem katechin są herbaty, zwłaszcza zielona i czarna. Katechiny wykazują właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne. Galusan epigallokateiny (EGCG) to główny polifenol występujący w zielonej herbacie. EGCG posiada funkcje neuroprotektoryjne, które obejmują właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne, a także promuje niepatogenną ścieżkę przemian amyloidu. Badania na zwierzętach wykazały, że EGCG zwiększa uwalnianie glutaminianu w mózgu, reguluje plastyczność synaptyczną, poprawia zdolność uczenia się oraz wzmacnia proliferację komórek nerwowych. Obserwacje u ludzi spożywających znaczne ilości herbaty, zwłaszcza zielonej, wykazały obniżenie ryzyka wystąpienia zaburzeń poznawczych [5].

Resweratrol to polifenolowa pochodna stilbenu. Występuje między innymi w winogronach, winie i orzeszkach ziemnych. Resweratrol jest znany ze swoich wielu właściwości prozdrowotnych, również tych o charakterze neuroprotektoryjnym i antyamyloidowym. Resweratrol wpływa na stres oksydacyjny, homeostazę energetyczną i plastyczność neuronalną. Badania na liniach komórkowych wykazały, że związek ten zmniejsza akumulację beta-amyloidu, poziom wolnych rodników i obniża apoptozę. Niektóre badania na zwierzętach wykazały, że resweratrol wydłuża długość życia poprzez stymulację sirtuiny. Związek ten łagodził wywołane stresem deficyty uczenia się oraz objawy depresyjne poprzez przywrócenie poziomu BDNF. Związek ten może również poprawiać pamięć u ludzi. Podobnie, jak w przypadku kurkuminy, resweratrol wykazuje jednak słabą biodostępność [5].

### Kurkumina

Kurkumina to substancja czynna, zawarta w korzeniu kurkumy (*Curcuma Longa*). Jest ona składnikiem indyjskiej, żółtej przyprawy curry. Kurkumina podnosi poziom DHA [21], przeciwdziała zaburzeniom poznawczym spowodowanym urazem mózgu, zmniejsza uszkodzenia oksydacyjne i normalizuje poziom BDNF [22]. Kurkumina bierze również udział w tworzeniu nowych

komórek nerwowych u dorosłych i hamuje tworzenie blaszki amyloidowej oraz pogorszenie funkcji poznawczych w AD [23]. Kurkumina w połączeniu z piperyną (substancja zawarta w pieprzu czarnym) wykazuje działanie neuroprotektoryjne przeciw neurodegeneracji spowodowanej stanem zapalnym i stresem emocjonalnym [24]. Kurkumina wykazuje słabą biodostępność, ze względu na jej hydrofobowy charakter. Jej biodostępność rośnie po dodaniu piperyny [20]. W zwierzęcym modelu demencji kurkumina zapobiegała utracie pamięci, przywracała prawidłowy poziom glutationu, białka receptora insuliny i zmniejszała stres oksydacyjny [25].

### Witamina D

W badaniach epidemiologicznych zaobserwowano związek między redukcją poziomu witaminy D w surowicy, zwłaszcza 25-hydroksywitaminy D, a rozwojem AD. W przypadku stanu zapalnego niedobór witaminy D powoduje wzrost aktywności szlaku amyloidogenego oraz zmniejszenie degradacji A $\beta$ . Istnieją też doniesienia o redukcji poziomu peptydu A $\beta$  po suplementacji witaminy D u starszych szczurów. Zaobserwowano również, że witamina D działa na makrofagi, promując usuwanie peptydu A $\beta$ . U pacjentów z AD obserwowano również mutacje w genie receptora witaminy D, która może sprzyjać wystąpieniu choroby. Wyniki badań nad wpływem witaminy D na rozwój AD są jednak w wielu przypadkach sprzeczne i wymagają dalszych obserwacji [1,3].

### Ograniczenia spożywania kalorii

Wyniki badań wskazują, że ograniczenia spożycia kalorii bez niedożywienia zmniejsza śmiertelność i przedłuża

żywność. Ograniczenia te powodują podobne adaptacje metaboliczne i molekularne, jakie są obserwowane w modelach długowieczności. Restrykcje kaloryczne mogą poprawić pamięć werbalną u osób zdrowych w podeszłym wieku. Wykazano, że ograniczenia kaloryczne zwiększają komórkową naprawę DNA, zmniejszają stres oksydacyjny, poprawiają metabolizm glukozy, optymalizują funkcje odpornościowe i neuroendokrynne. Restrykcje kaloryczne przeciwdziałają związanym z wiekiem zmianom w ekspresji genów związanych z transmisją synaptyczną, na przykład BDNF. Podobnie post wywiera działanie neuroprotektoryjne [5].

### Wnioski

Różne czynniki stylu życia inicjują wielorakie szlaki komórkowe i molekularne o charakterze neuroprotektoryjnym. Ścieżki te mogą działać synergistycznie, wywierając działanie protekcyjne w stosunku do chorób neurodegeneracyjnych. Mechanizmy ich działania nie zostały jednak jeszcze w pełni poznane. W związku z tym można spodziewać się specyficznych różnic w odpowiedzi poszczególnych pacjentów w zależności od zmienności genetycznej i epigenetycznej oraz różnic w stopniu zaawansowania choroby [5].

Pomimo wspomnianych niewiadomych, obecne wyniki badań są interesujące i zachęcające. Celem obecnie prowadzonych badań staje się znalezienie najlepszych kombinacji modyfikowalnych czynników stylu życia i leków dla poszczególnych pacjentów, które spowolnią rozwój choroby, jednocześnie poprawiając jakość życia.

Konflikt interesów/Conflict of interest  
Brak/None

### Piśmiennictwo/References

1. 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.
2. 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.
3. Zhang XX, Tian Y, Wang ZT et al. The epidemiology of Alzheimer's disease modifiable risk factors and prevention. *J Prev Alzheimers Dis.* 2021;8(3):313-21.
4. Barczak A. Wykształcenie, aktywność umysłowa i socjalna jako czynniki protekcyjne otępienia. *Aktualn Neurol.* 2014;14(3):161-6.
5. 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.
6. 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.
7. Żakowicz J, Bramorska A, Zarzycka W i wsp. Wpływ mikrobioty jelitowej na mózg, funkcje poznawcze i emocje. *Kosmos.* 2020;69(1):45-58.

8. Wierzchanowska WM, Iwanicki T. Rola mikrobiomu jelitowego w funkcjonowaniu układu nerwowego. *Kosmos*. 2020;69(2):301-11.
9. Szewczyk A, Witecka A, Kiersztan A. Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie chorób neuropsychiatrycznych i neurodegeneracyjnych. *Postępy Hig Med Dośw (online)*. 2019;73:865-86.
10. Hirschberg S, Gisevius B, Duscha A et al. Implications of diet and the gut microbiome in neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):3109. doi: 10.3390/ijms20123109.
11. Cryan JF, O'Riordan KJ, Sandhu K et al. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2020;19(2):179-94.
12. Vogt NM, Kerby RL, Dill-McFarland KA et al. Gut microbiome alterations in Alzheimer's disease. *Scientific Reports*. 2017;7(1):13537. doi: 10.1038/s41598-017-13601-y.
13. Harach T, Marungruang N, Duthilleul N et al. Reduction of Abeta amyloid pathology in APPPS1 transgenic mice in the absence of gut microbiota. *Scientific Reports*. 2017;7:41802. doi: 10.1038/srep41802.
14. Bucior E, Konopko M, Siemkiewicz-Jarosz H. Choroba Parkinsona- rola przewodu pokarmowego w patogenezie. *Aktualn Neurol*. 2019;19(2):55-61.
15. Oziom J, Budrewicz S. Rola mikrobioty jelitowej w patogenezie i przebiegu wybranych schorzeń układu nerwowego. *Pol Przegl Neurol*. 2019;15(1):1-11.
16. Roy Sarkar S, Banerjee S. Gut microbiota in neurodegenerative disorders. *J Neuroimmunol*. 2019;32898-104.
17. Pothoven KL, Schleimer RP. The barrier hypothesis and oncostatin M: restoration of epithelial barrier function as a novel therapeutic strategy for the treatment of type 2 inflammatory disease. *Tissue Barriers*. 2017;5(3):e1341367. doi: 10.1080/21688370.2017.1341367.
18. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol*. 2021;21(11):739-51.
19. Gubert C, Kong G, Renoir T et al. Exercise, diet and stress as modulators of gut microbiota: implications for neurodegenerative diseases. *Neurobiol Dis*. 2020;134:104621. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104621.
20. Dochniak M, Ekiert K. Żywnienie w prewencji i leczeniu choroby Alzheimera i choroby Parkinsona. *Piel Zdr Publ*. 2015;5(2):199-208.
21. Wu A, Noble EE, Tyagi E et al. Curcumin boosts DHA in the brain: implications for the prevention of anxiety disorders. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852(5):951-61.
22. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. *Exp Neurol*. 2006;197(2):309-17.
23. Begum AN, Jones MR, Lim GP et al. Curcumin structure-function, bioavailability and efficacy in models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. *J Pharmacol Exp Ther*. 2008;326(1):196-208.
24. Singh S, Kumar P. Neuroprotective activity of curcumin in combination with piperine against quinolinic acid induced neurodegeneration in rats. *Pharmacology*. 2016;97(3-4):151-60.
25. Agrawal R, Mishra B, Tyagi E et al. Effect of curcumin on brain insulin receptors and memory functions in STZ (ICV) induced dementia model of rat. *Pharmacol Res*. 2010;61(3):247-52.