

## Wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 na rozwój i postępowanie chorób otępiennych w populacji geriatrycznej

### *The influence of omega-3 fatty acids on development and progression of dementia diseases in the geriatric population*

Maria Strzyżewska, Justyna Jusiak, Jakub Husejko

Katedra Geriatrii, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

#### Streszczenie

**Wstęp.** Kwasy tłuszczowe wielonienasycone omega-3 znajdują zastosowanie w profilaktyce zaburzeń kognitywnych. DHA, jako główny składnik błon komórkowych w mózgu, stanowi istotny element w funkcjonowaniu układu nerwowego. **Materiały i metody.** Analizując artykuły naukowe z lat 2008-2024, oceniono wpływ suplementacji kwasów omega-3 na zaburzenia kognitywne. **Wyniki.** Badania wskazują na potencjalne zmniejszenie ryzyka demencji poprzez spożywanie ryb bogatych w kwasy omega-3. Dieta śródziemnomorska, DASH i MIND bogate w przeciwutleniacze, witaminy z grupy B i kwasy omega-3, wykazują skuteczność w redukcji ryzyka demencji u osób starszych, poprzez zwalczanie stresu oksydacyjnego, stanu zapalnego i akumulacji beta-amyloidu. Dodatkowo połączenie suplementacji kwasów omega-3 z innymi substancjami, w tym karotenoidami i witaminą E, może zwiększyć efekty terapeutyczne, zwłaszcza w zakresie poprawy pamięci u osób starszych. W związku z tym, interwencja dietetyczna, skupiająca się na zrównoważonym spożyciu składników odżywczych o działaniu neuroprotektynnym, może minimalizować ryzyko wystąpienia demencji. Badania podkreślają rolę mikroflory jelitowej w rozwoju demencji, wskazując na związek między dysbiozą jelit a stanem zapalnym w mózgu, co przyczynia się do neurodegeneracji i formowania blaszek beta-amyloidowych. **Dyskusja.** Także niedobory witamin są związane ze zwiększonym ryzykiem choroby Alzheimera, a badania w szczególności wskazują na neuroprotektynną rolę witaminy D. Istotny jest także potencjał kannabinoidów w leczeniu demencji oraz w zmniejszaniu ryzyka choroby Alzheimera. Dużą rolę w profilaktyce demencji upatruje się w regularnych ćwiczeniach aerobowych, które mogą zwiększać objętość krwi mózgowej w hipokampie, wspierając proces neurogenezy. **Wnioski.** Przyjęcie nowych nawyków żywieniowych, skupiających się na spożyciu żywności bogatej w kwasy omega-3, przeciwutleniacze i różne witaminy, może pomóc w minimalizowaniu ryzyka demencji. Wczesne wprowadzenie tych strategii żywieniowych jest zalecane dla najlepszego efektu prewencyjnego. *Geriatrics* 2024;18:217-224. doi: 10.53139/G.20241828

**Słowa kluczowe:** kwasy tłuszczowe, omega-3, demencja, zespół otępienny, osoby starsze

#### Abstract

**Introduction.** Omega-3 polyunsaturated fatty acids are used in the prevention of cognitive disorders. DHA, as the main component of cell membranes in the brain, is an important element in the functioning of the nervous system. **Materials and methods.** By analyzing scientific articles from 2008-2024, the effect of omega-3 acid supplementation on cognitive disorders was assessed. **Results.** Studies indicate a potential reduction in the risk of dementia by consuming fish rich in omega-3 acids. The Mediterranean diet, DASH and MIND rich in antioxidants, B vitamins and omega-3 acids, are effective in reducing the risk of dementia in the elderly by combating oxidative stress, inflammation and beta-amyloid accumulation. Additionally, the combination of omega-3 acid supplementation with other substances, including carotenoids and vitamin E, may increase the therapeutic effects, especially in improving memory in the elderly. Therefore, dietary intervention focusing on balanced intake of neuroprotective nutrients may minimize the risk of dementia. Studies emphasize the role of gut microbiota in the development of dementia, indicating a link between gut dysbiosis and inflammation in the brain, which contributes to neurodegeneration and the formation of beta-amyloid plaques. **Discussion.** Vitamin deficiencies are also associated with an increased risk of Alzheimer's

disease, and studies in particular indicate the neuroprotective role of vitamin D. The potential of cannabinoids in the treatment of dementia and in reducing the risk of Alzheimer's disease is also important. I see a large role in the prevention of dementia in regular aerobic exercise, which can increase the volume of cerebral blood in the hippocampus, supporting the process of neurogenesis. **Conclusions.** Adopting new dietary habits, focusing on the consumption of foods rich in omega-3 fatty acids, antioxidants and various vitamins, may help minimize the risk of dementia. Early implementation of these nutritional strategies is recommended for best preventive effect. *Geriatrics 2024;18:217-224. doi: 10.53139/G.20241828*

*Keywords: fatty acids, omega-3, dementia, dementia syndrome, elderly people*

## Wstęp

Międzynarodowa klasyfikacja chorób, urazów i przyczyn zgonów (ICD-10) określa otępienie jako zespół objawów spowodowany przewlekłą lub postępującą chorobą mózgu, przebiegający z zaburzeniem wyższych funkcji poznawczych – pamięci, myślenia, orientacji, rozumienia, liczenia, porozumiewania się – funkcji językowych, uczenia się, planowania, umiejętności oceny [1]. Demencja jest poważnym, narastającym globalnym wyzwaniem zdrowotnym. Szacuje się, że obecnie na całym świecie z demencją żyje około 50 milionów osób, a liczba ta ma wzrosnąć do 131,5 miliona do 2050 roku. W 2019 r. według WHO roczne koszty związane z demencją na całym świecie wyniosły 1300 miliardów dolarów, dlatego szczególnie ważne są metody zapobiegania spadkowi funkcji poznawczych [2]. Upośledzenie poznawcze i otępienie powodują znaczne cierpienie zarówno u pacjentów jak i opiekunów, oraz obciążenie finansowe dla rodzin i systemów opieki zdrowotnej [3].

Choroba Alzheimera jest najczęstszą przyczyną otępienia w starszym wieku, cechującą się wybiórczym uszkodzeniem funkcji i śmiercią neuronów cholinergicznych w przegrodzie i różnych regionach kory mózgu [4]. Jest postępującym, neurodegeneracyjnym stanem, charakteryzującym się obecnością blaszek starczych, splotów neurofibrylarnych, dysfunkcji i niewydolności neuronów. W celu profilaktyki demencji oraz choroby Alzheimera warto zwrócić uwagę na odpowiednią dietę oraz treningi aerobowe. Interwencja profilaktyczna daje najlepsze efekty, jeśli zostanie wdrożona przed wystąpieniem pierwszych objawów otępienia, czyli zazwyczaj około 50. roku życia. To wtedy stan odżywienia, liczba synaps, funkcje poznawcze i zmiany neuropatologiczne w układzie nerwowym wzajemnie się kompensują, co zwiększa szanse na zachowanie zdrowia przez dłuższy czas. Udowodniono, że nawyki żywieniowe, które prowadzą do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych, znacząco zwiększają ryzyko wystą-

pienia demencji [5]. Z kolei dieta śródziemnomorska, bogata w przeciwutleniacze, błonnik i wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 może działać ochronnie na proces neurodegeneracyjny [6].

Wprowadzenie nowych nawyków żywieniowych nie stanowi jedynej metody profilaktyki chorób neurodegeneracyjnych, jednak metody dietetyczne mają niewiele skutków ubocznych i z reguły nie wymagają dużych nakładów finansowych. Niestety należy pamiętać, że dla osób w starszym wieku zmiana nawyków żywieniowych często stanowi wyzwanie i może okazać się trudna do wdrożenia na poziomie populacyjnym przez całe życie [2].

Kwasy tłuszczowe wielonienasycone omega-3 (PUFA) obejmują kwas  $\alpha$ -linolenowy (ALA), kwas stearydonowy (SDA), kwas eikozapentaenowy (EPA), kwas dokozapentaenowy (DPA) oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA). W ciągu ostatnich kilku dekad przeprowadzono wiele badań epidemiologicznych dotyczących licznych korzyści zdrowotnych omega-3- badano m.in. ich wpływ na choroby serca, cukrzycę, nowotwory, chorobę Alzheimera, otępienie, depresję, rozwój wzrokowy i neurologiczny, oraz zdrowie matki i dziecka [7].

Biuro Suplementów Diety w 2014 r. wydało globalne zalecenia dotyczące spożycia ryb oraz EPA/DHA we wszystkich fazach życia, w tym u niemowląt, kobiet w ciąży i osób dorosłych zdrowych, w celu zapobiegania różnym schorzeniom, w tym chorobom sercowo-naczyniowym (CVD) i niewydolności serca.

## Materiały i metody

Przeanalizowano artykuły naukowe z lat 2008-2024 (badania z lat 2014-2024) dostępne w bazach naukowych: Pubmed, Dove Press Medical i Google Scholar, które dotyczyły wpływu suplementów i żywności, a w szczególności kwasów omega-3 na rozwój demencji, choroby Alzheimera i zaburzeń pamięci w populacji geriatrycznej. Użyto słów kluczowych: kwasy omega-3, demencja, zaburzenia kognitywne, populacja osób starszych.

## Wyniki

DHA (kwas dokozaheksaenowy) jest głównym kwasem tłuszczowym w fosfolipidach budujących błonę komórkową w istocie szarej mózgu i stanowi około 25% całkowitej ilości kwasów tłuszczowych w ludzkiej korze mózgowej oraz 50% wszystkich wielonasyconych kwasów tłuszczowych w centralnym układzie nerwowym. DHA jest transportowany do mózgu w formie lizofosfatydylocholinoi przez białko MFSD2A (major facilitator superfamily domain-containing protein 2a) [8]. W badaniu opublikowanym na łamach „Nature” badano wpływ obecności białka MFSD2A na zawartość kwasu dokozaheksaenowego oraz późniejsze zachowanie w grupie badanych myszy. Wykazano, że myszy pozbawione MFSD2A miały o 50% niższe poziomy DHA w mózgu, co skutkowało deficytami poznawczymi i utratą komórek nerwowych w hipokampie i mózdzku [2]. Można zatem wnioskować, że DHA, należący do grupy kwasów tłuszczowych omega-3, silnie wspiera funkcję poznawczą, a jego niedobór może skutkować pojawieniem się zaburzeń kognitywnych w związku z degeneracją neuronów, co przekłada się na możliwość rozwoju demencji.

Ryby, zwłaszcza tłuste ryby morskie, są źródłem kwasów omega-3, które korzystnie wpływają na funkcjonowanie układu nerwowego i stanowią ważny składnik komórek nerwowych. Według metaanalizy opublikowanej w 2022r. spożycie do 2 porcji ryb (250 g) tygodniowo może zredukować ryzyko choroby Alzheimera o 30% [9]. Metaanaliza obejmowała 11 prospektywnych badań kohortowych obejmujących 46 488 osób, z których niektóre miały łagodne zaburzenia poznawcze, ale nie miały demencji ani choroby Alzheimera na początku badania. Rok wcześniej (2021) Amy Wood i wsp. donieśli o zmniejszeniu ryzyka rozwoju choroby Alzheimera w wyniku spożywania ryb w 5 prospektywnych badaniach kohortowych osób powyżej 55. roku życia. Po 5,4 latach obserwacji jednej z kohort, badania CogniCVD (n=2233, osoby w wieku  $\geq 65$  lat) podały, że spożycie  $>2$  posiłków z tłustą rybą tygodniowo wykazało 41% zmniejszone ryzyko choroby Alzheimera u osób nieposiadających allelu apoE4 w porównaniu z tymi, którzy spożywali ryby mniej niż raz w miesiącu [10]. Obecność co najmniej jednej kopii allelu apolipoproteiny E4 (apoE4) jest od 1993 roku uznanym genetycznym czynnikiem zwiększającym ryzyko rozwoju choroby Alzheimera [11]. Obecność allelu E 4 zwiększa także ryzyko wcześniejszego wystąpienia objawów choroby, jednak należy pamiętać, że allel E 4 genu APOE jest

czynnikiem ryzyka a nie genem sprawczym rozwoju choroby Alzheimera. W przekrojowym raporcie dotyczącym 386 zdrowych dorosłych w starszym wieku (średni wiek,  $77,4 \pm 3,8$  lat) ukazano wyraźnie różnice płciowe oddziaływania kwasów tłuszczowych omega-3. Wyższe stężenia PUFA n-3 było związane z lepszą pamięcią niewerbalną i szybkością przetwarzania. U mężczyzn wyższe poziomy PUFA n-3 korelowały z lepszym funkcjonowaniem wykonawczym i szybkością przetwarzania, podczas gdy u kobiet zaobserwowano lepszą pamięć werbalną i niewerbalną [2].

W licznych badaniach odpisywano również wpływ kwasów tłuszczowych omega-3 w łagodnych uporczywych zaburzeniach poznawczych lub chorobie Alzheimera. W 9 badaniach klinicznych z randomizacją, z których 5 obejmowało osoby z łagodnym uporczywym zaburzeniem poznawczym lub chorobą Alzheimera przeanalizowane przez Kosti i wsp. w 2022 roku, stwierdzono związek dawkowania z osiągniętym indeksem kwasów tłuszczowych omega-3 i poprawą funkcji wykonawczych, ale nie ogólnych zdolności poznawczych. Osoby badane były w wieku  $>50$  r.ż. w 7 próbach i powyżej 18 r.ż. w 2 próbach, co mogło zminimalizować korzystne wnioski płynące z przeprowadzonych badań [9]. W innym przeglądzie, przeprowadzonym przez Wood i wsp. z 2022 roku, w którym wzięto pod uwagę 13 randomizowanych badań klinicznych u dorosłych  $\geq 50$  r.ż. z łagodnym uporczywym zaburzeniem poznawczym, suplementacja PUFA n-3 miała działanie ochronne przeciwko pogorszeniu się poznania w 9 badaniach, ale nie wykazano efektu w 4 badaniach, przy czym większe dawki wykazywały najwięcej korzyści. Co ważne, znacząca poprawa wystąpiła przed uporczywym upośledzeniem poznawczym lub przy wczesnym i łagodnym uporczywym upośledzeniu poznawczym, podczas gdy osoby z chorobą Alzheimera nie odniosły korzyści, co sugeruje, że dla najlepszego wyniku PUFA powinny być stosowane przed znaczącym obniżeniem funkcji poznawczych lub przy łagodnym uporczywym upośledzeniu poznawczym [10]. W badaniach przeprowadzonych przez Malik i wsp. w 2021r. oraz Külzow i wsp. w 2016r., które łącznie objęły 15 randomizowanych badań z EPA+DHA badano wpływ suplementacji kwasami tłuszczowymi u osób bez zaburzeń kognitywnych; 7 z nich zgłosiło korzyści w funkcji poznawczej mierzonej testami neuropsychologicznymi, podczas gdy 8 nie zgłosiło żadnych korzyści. Różnice w wynikach badań mogą wynikać z różnic w dawce EPA+DHA, czasie trwania

badania, rodzaju placebo, liczby osób badanych, rodzajach stosowanych testów oraz genotypie apoE [12]. [13].

Suplementacja kwasów omega-3 często jest skojarzona z innymi substancjami w celu poprawienia wyników terapii. W randomizowanym badaniu klinicznym przeprowadzonym w 2021r. skupiono się na wpływie kwasów omega-3, karotenoidów oraz witaminy E na poprawę zdolności zapamiętywania u starszych pacjentów. Badano osoby bez zaburzeń poznawczych w wieku  $\geq 65$  lat, które spożywały codziennie 1g oleju rybnego (w tym 430 mg kwasu dokozaheksaenowego, 90 mg kwasu eikozapentaenowego), 22 mg karotenoidów (10 mg luteiny, 10 mg mezo-zeaksantyny, 2 mg zeaksantyny) i 15 mg witaminy E lub placebo przez 24 miesiące w podwójnie ślepej, kontrolowanej placebo, randomizowanej próbie klinicznej. Po 24 miesiącach suplementacji, osoby w grupie badanej ( $n = 30$ ; wiek  $69,03 \pm 4,41$  lat; 56,7% kobiety) zanotowały znacznie mniej błędów w zadaniach dotyczących pamięci roboczej niż osoby otrzymujące placebo ( $n = 30$ ; wiek  $69,77 \pm 3,74$  lat; 70% kobiety). Co ciekawe, w miarę jak zwiększało się obciążenie poznawcze zadań pamięci roboczej, grupa badana przewyższała grupę placebo. Statystycznie istotne poprawy w stężeniach karotenoidów w tkankach, stężeniach karotenoidów ksantofilowych w surowicy oraz stężeniach  $\omega$ -3FA w osoczu również zaobserwowano w grupie aktywnej w porównaniu z placebo. Ponadto, wielkość zmiany stężenia karotenoidów w tkankach oraz stężenia  $\omega$ -3FA i karotenoidów we krwi była związana z wielkością zmiany w wydolności pamięci roboczej [14].

## Dyskusja

Kwasy tłuszczowe omega-3 znajdują swoje zastosowanie w profilaktyce demencji i choroby Alzheimera, jednak nie są jedynymi substancjami pokarmowymi, które przejawiają takie działanie. Wykazano korzystny wpływ wielu składników pokarmowych na przebieg choroby Alzheimera, dlatego też stosowanie odpowiedniej diety jest jednym ze sposobów profilaktyki i zapobiegania postępowaniu tej choroby. Taka dieta powinna być bogata w składniki odżywcze o działaniu neuroprotekcynym tj. przeciwutleniacze, witaminy z grupy B i wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega-3. Udokumentowano, że dieta śródziemnomorska, dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) oraz dieta MIND (Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay) zmniejszają ryzyko choroby Alzheimera. Diety te mają za zadanie zmniejszyć stres oksydacyjny, stan zapalny akumulację peptydu

B-amyloidu.[15]. Przykładowo, regularne włączanie do jadłospisu truskawek to redukcja ryzyka Alzheimera o prawie 25%, a wszystko dzięki zawartym w truskawkach składnikom bioaktywnym: m.in. witaminie C i przeciwutleniającej pelargonidynie [16].

Dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe i aminokwasy o rozgałęzionych łańcuchach (BCAA) natomiast sprzyja postępowi demencji [6]. Dodatkowo dieta bogata w cukry i dieta o wysokim indeksie glikemicznym wiąże się z insulinoopornością, częstymi zmianami glikemii oraz zwiększonym stężeniem  $\beta$ -amyloidu. Zauważono również, że osoby spożywające duże ilości cukru posiadają zmniejszoną możliwość koncentracji oraz pamięci [15].

Twierdzi się również, że oprócz procesu starzenia, na rozwój demencji wpływają zmiany w mikroflorze jelitowej. Na mikroflorę ma wpływ kilka czynników tj: czynniki genetyczne, karmienie piersią, skład diety, choroby, stosowanie antybiotyków i starzenie się. Znane są szczepy bakterii wywierające działanie strukturalne i metaboliczne na błonę śluzową jelit, układ odpornościowy oraz funkcje poznawcze człowieka.

Mikroorganizmy jelitowe są w stanie wytwarzać krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe z węglowodanów złożonych pochodzących z błonnika pokarmowego. Mikroflora jest w stanie produkować neuroprzekazniki i prekursorzy, takie jak noradrenalina i tryptofan czy kwas  $\gamma$ - gammaaminomasłowy (GABA). Te neuroaktywne metabolity są ważne dla stanu neuropsychiatrycznego, zwłaszcza u osób starszych [17]. Nadmierny wzrost bakterii chorobotwórczych może spowodować zaburzenia równowagi zwanego „dysbiozą”. Proces ten doprowadza do zwiększenia syntezy i uwalniania cytokin prozapalnych i tworzenia płytek  $\beta$ -amyloidowych. Złogi  $\beta$ -amyloidu prowadzą do zmian w przepuszczalności bariery krew-mózg, napływu lipopolisacharydów oraz wzrostu i dojrzewania mikrogleju, prowadząc do stanu zapalnego. Jest to jeden z mechanizmów powstawania demencji [18].

Interwencje za pośrednictwem mikrobioty-jelitowo- mózgowej mogą być wyborem w przypadku chorób układu nerwowego, w tym demencji [19]. Wyniki jednego z badań, w którym brało udział czterdziestu dwóch pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych, wykazało, że po 12 tygodniach przyjmowania probiotyków funkcje poznawcze i jakość snu uległy poprawie w grupie probiotycznej w porównaniu z grupą kontrolną. Różnice te powiązano ze zmianami w mikroflorze jelitowej [20]. Stosowanie probiotyków

może być zatem odpowiednią strategią terapeutyczną zarówno w przypadku demencji, jak i zaburzeń funkcji poznawczych [21].

Stosowanie probiotyków u osób starszych, wiąże się również z pewnymi ograniczeniami i potencjalnym ryzykiem. Osoby starsze z osłabionym układem immunologicznym, z powodu chorób przewlekłych czy nowotworu, mogą być podatne na zakażenia wywołane przez bakterie probiotyczne tj. *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Bifidobacterium longum*, *B. breve* i inne. Naruszona bariera jelitowa nie spełnia prawidłowo swojej funkcji przez co istnieje ryzyko przedostania się patogenów z przewodu pokarmowego do krwiobiegu. Efektem tego jest stan zapalny i infekcja, która w skrajnych przypadkach mogą prowadzić do sepsy, zapalenia wsierdza czy wystąpienia ropni [22]. Przyjmowanie probiotyków wraz z innymi lekami może przyczynić się do ich zmniejszonej skuteczności. Redukcja digoksyny do nieaktywnej dihydrodigoksyny katalizowanej przez reduktazę glikozydów nasercowych wytwarzaną przez bakterie *Eggerthella lenta*, powoduje to inaktywację leku. Mikrobiota jelitowa może doprowadzić do nasilenia niekorzystnych dla organizmu skutków farmakoterapii tj. zwiększenia toksyczności terapii z zastosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) [23].

Niedobory niektórych witamin mogą wiązać się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera i demencji, w szczególności w populacji geriatrycznej. Aktywna forma witaminy D tworzy się w ludzkich komórkach nabłonkowych w wyniku fotochemicznej syntezy. Działanie jej obejmuje regulację gospodarki wapniowo-fosforowej oraz metabolizm kości. Dodatkowo pojawia się coraz więcej informacji na temat roli witaminy D w regulacji rozwoju systemu nerwowego. Witamina ta wykazuje działanie neuroprotektoryjne w związku z wpływem na produkcję i uwalnianie neurotrofiny, neuromediatorów syntezy, wewnątrzkomórkową homeostazę wapnia oraz zapobieganie oksydacyjnemu uszkodzeniu tkanki nerwowej. Badania sugerują, że obniżony poziom witaminy D prowadzi do zwiększonego ryzyka zapadalności na choroby ośrodkowego układu nerwowego [24]. W mózgu człowieka w rejonie odpowiedzialnym za funkcje poznawcze znajdują się receptory dla witaminy D (VDR) oraz 1 alfa-hydralazyna (przekształca 25-hydroksy witaminę D [25(OH)D] do aktywnej postaci 1,25-dihydroksy witaminę D [1,25OHD]). Witamina ta jest kolejnym ważnym elementem, której modyfikacja mogłaby wpłynąć na zmniejszenie ryzyka demencji oraz poprawę jakości

zdrowia populacji [25-27]. Z powodu ograniczenia możliwości poruszania się przez osoby starsze, stężenie tej witaminy często jest obniżone, wynika to zbyt krótkiego zazywania zw. kąpeli słonecznych w ciągu dnia. Wiąże się to odpowiednią suplementacją niedoboru witaminy D. Suplementacja w postaci kapsułek jest łatwa, jednak niewielka wiedza seniorów na temat roli i znaczenia tej witaminy może przekładać się na brak jej podaży [28].

W ostatnim czasie dużym zainteresowaniem cieszą się kannabinoidy, które są jednym z potencjalnych środków będących przedmiotem badań w leczeniu demencji [29]. Kannabinoidy to cząsteczki lipofilowe działające na receptory CB2 na końcu CB1, wpływający na czynności metaboliczne takie jak sen, apetyt, pamięć i ból. Substancje te mogą mieć pozytywny wpływ na powstawanie amyloidu w chorobie Alzheimera. W kontekście demencji oraz behawioralnych i psychologicznych objawów otępienia, najwięcej informacji dotyczy THC (delta-9-tetrahydrokannabinolu), który korzystnie wpływa w przypadku powiązanej spastyczności i możliwego bólu lub braku apetytu, natomiast CBD (kannabidiol) prawdopodobnie działa lepiej na sen, pobudzenie i stany lękowe [30].

Wśród czynników ryzyka związanych z AD znajduje się niski poziom aktywności fizycznej, zatem istnieją liczne doniesienia, że aktywność fizyczna może wpłynąć na sprawność poznawczą osób starszych oraz spadek częstości wystąpienia choroby Alzheimera i demencji [31]. Mechanizm działania aktywności fizycznej na funkcje poznawcze nie jest do końca poznany. Prawdopodobnie duży udział zawdzięczany jest wzrostowi we krwi stężenia neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF – *brain-derived neurotrophic factor*), czynnika wzrostu śródbłonka naczyńowego (VEGF – *vascular endothelial growth factor*) oraz insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1 – *insulin-like growth factor 1*). Obserwujemy wzrost poszczególnych czynników w zależności od rodzaju treningu.

Trening siłowy, czyli taki który wykonywany jest z użyciem obciążeń w formie np. hantli powoduje wzrost wydzielania IGF-1. Trening aeroby, nazwany także treningiem wytrzymałościowym powoduje stymulację wydzielania BDNF oraz pobudzenie kory skroniowej. Ćwiczenia aerobowe zwiększają dodatkowo objętość krwi mózgowej w obrębie zakrętu zębatego hipokampu, w którym zachodzi proces neurogenezy [32].

Aktywność fizyczna posiada również pośrednie mechanizmy wpływające na zdrowie mózgu. Zmniejsza

ryzyko chorób naczyniowych, cukrzycy, nadciśnienia, hipercholesterolemii oraz otyłości [33].

Starzenie wiąże się z postępującą utratą funkcji poznawczych i przepływu krwi w mózgu (CBF). Wykazano, że tempo spadku przepływu w naczyniach mózgowych z wiekiem wynosi 0,35%–0,45% rocznie u osób w średnim i starszym wieku. Prowadzi to do przyspieszonego spadku funkcji poznawczych i zwiększa ryzyko wystąpienia demencji w populacji ogólnej. W porównaniu ze zdrowymi ludźmi, osoby z chorobą Alzheimera (AD) wykazują spadek CBF (cerebral blood flow) nawet o 40%. Głównie dotknięte są takie obszary jak przedklinek, hipokamp, zakręt obręczy oraz płaty skroniowe, potyliczne i ciemieniowe [34].

Regularny wysiłek fizyczny, ze zwróceniem uwagi na ćwiczenia aerobowe może przynieść osobom w każdym wieku wiele korzyści, a u osób starszych poprzez zwiększenie przepływu mózgowego, wzrost wydzielania IGF-1, stymulację wydzielania BDNF oraz pobudzenie kory skroniowej może przyczynić się do zmniejszenia ryzyka zmian neurodegeneracyjnych. Niemniej jednak zmiana stylu życia, zwłaszcza w starszym wieku i rozpoczęcie ćwiczeń aerobowych może być szczególnie trudne, zważywszy na częste współistnienie innych chorób u osób starszych: otyłości, niewydolności serca, duszności, ograniczenia mobilności stawów czy choroby zwyrodnieniowej.

## Wnioski

Dostępne badania wskazują, że spożywanie tłustych i nieusmażonych ryb, a także utrzymywanie wyższych poziomów DHA i EPA we krwi, jest kluczowe dla pierwotnej prewencji spadku funkcji poznawczych. Biorąc pod uwagę znaczące rozpowszechnienie i obciążenie ekonomiczne związane ze spadkiem funkcji poznawczych, zarówno lekarze, jak i pacjenci powinni być świadomi potencjalnych korzyści spożywania ryb oraz suplementacji kwasów tłuszczowych omega-3, aby podejmować świadome decyzje. Jest to szczegól-

nie istotne z uwagi na niski koszt i minimalne skutki uboczne związane z tymi interwencjami.

Zastosowanie kwasów omega-3 jest obarczone niewielkimi skutkami niepożądanymi, natomiast może pozytywnie wpłynąć na zdolności kognitywne pacjentów. Badania prospektywne wskazują, że spożywanie dwóch porcji ryb tygodniowo, bogatych w kwasy tłuszczowe omega-3 może zmniejszyć ryzyko choroby Alzheimera o 30%, przy zauważalnym związku dawkowania między osiągniętymi poziomami kwasów tłuszczowych omega-3, a funkcją poznawczą [9]. Rozpoczęcie suplementacji n-3 PUFA przed spadkiem funkcji umysłowych może przynieść korzystne rezultaty, a DHA znajdujące się w wysokich stężeniach w mózgu, może być szczególnie pomocne w opóźnianiu utraty zdolności poznawczych.

Pacjenci z wczesnymi skargami na pamięć lub wywiadem rodzinnym dotyczącym otępienia oraz z chorobą wieńcową powinni być informowani o potencjalnych korzyściach ze spożywania ryb i suplementacji n-3 PUFA. Nosiciele apolipoproteiny E4 mogą szczególnie skorzystać z suplementacji DHA przed rozwojem zaburzeń funkcji poznawczych.

Dodatkowe zwiększenie spożycia karotenoidów i kwasów omega-3 może okazać się korzystne w redukcji spadku funkcji poznawczych i ryzyka demencji w późniejszym życiu.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Jakub Husejko

Katedra Geriatrii, *Collegium Medicum* Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu

ul. Chodkiewicza 19e/9, 95-065 Bydgoszcz

☎ (+48) 725 465 576

✉ kubahusejko@gmail.com

## Piśmiennictwo/References

1. Józwiak A. Otępienie u osób w wieku starszym. *Geriatrics* 2008;2:237-46.
2. Welty FK, Daher R, Garelnabi M. Fish and Omega-3 Fatty Acids, Sex and Racial Differences in Cardiovascular Outcomes and Cognitive Function, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2024;44(1):89-107. doi:10.1161/ATVBAHA.122.318125.
3. Palmer NP, Ortega BT, Joshi P. Cognitive Impairment in Older Adults. *Epidemiology, Diagnosis, and Treatment*, 2022;45(4):639-61. doi: 10.1016/j.psc.2022.07.010.
4. Leszek J. Choroba Alzheimera: obecny stan wiedzy, perspektywy terapeutyczne, *Polski Przegląd Neurologiczny* 2012;8(3):101-6.
5. Samieri C, Morris M-C, Bennett DA, et al. Fish Intake, Genetic Predisposition to Alzheimer Disease, and Decline in Global Cognition and Memory in 5 Cohorts of Older Persons, *American Journal of Epidemiology* 2018;187(5):933-40. doi: 10.1093/aje/kwx330.

6. Śliwińska S, Jeziorek M. The role of nutrition in Alzheimer's disease, *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny* 2021;72(1):29-39. doi: 10.32394/rpzh.2021.0154.
7. Shahidi F, Ambigaipalan P. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Health Benefits. *Annual Review of Food Science and Technology* 2018;25(9):345-81.
8. Nguyen L. N., Ma D., Shui G., Wong P., A. Cazenave-Gassiot A., Zhang X., Wenk M. R., Goh E. L. K., Silver D.L., (2014), Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid, *Nature* 2014 May 22;509(7501):503-6. doi: 10.1038/nature13241.
9. Kosti R. I., Kasdagli M. I., Kyrozis A., Orsini N., Lagiou P., Taiganidou F., Naska A., (2022) Fish intake, n-3 fatty acid body status, and risk of cognitive decline: a systematic review and a dose-response meta-analysis of observational and experimental studies, *Nutrition Reviews* 2022 May 9;80(6):1445-1458. doi: 10.1093/nutrit/nuab078.
10. Wood A. H R, Chappell H. F, Zulyniak M. A, (2021) Dietary and supplemental long-chain omega-3 fatty acids as moderators of cognitive impairment and Alzheimer's disease, *European Journal of Nutrition*, 2022 Mar;61(2):589-604., doi: 10.1007/s00394-021-02655-4.
11. Styczyńska M., (2004), Jednoczesna analiza wpływu polimorfizmu genów: apolipoproteiny E, alfa-2-makroglobuliny, katepsyny D, mieloperoksydazy i syntazy tlenu azotu na ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera o późnym początku, *Rozprawa Doktorska, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN im. M. J. Mossakowskiego*.
12. Malik A., Ramadan A., Vemuri B., Siddiq W., Amangurbanova M., Ali A., Welty F. K, (2021), ω-3 Ethyl ester results in better cognitive function at 12 and 30 months than control in cognitively healthy subjects with coronary artery disease: a secondary analysis of a randomized clinical trial, *The American Journal of Clinical Nutrition* 2021; 113:1168–1176. doi: 10.1093/ajcn/nqaa420.
13. Külzow N., Witte A V., Kerti L., Grittner U., Schuchardt J. P., Hahn A., Flöel A., (2016) Impact of omega-3 fatty acid supplementation on memory functions in healthy older adults, *Journal of Alzheimer's Disease* 2016; 51:713–725. doi: 10.3233/JAD-150886.
14. Power R., Nolan J. M, Prado-Cabrero A. (2022), Omega-3 fatty acid, carotenoid and vitamin E supplementation improves working memory in older adults: A randomised clinical trial, *Clinical Nutrition* 2022 Feb;41(2):405-414., doi: 10.1016/j.clnu.2021.12.004.
15. Welty F. K, (2022) Omega-3 fatty acids and cognitive function, *Current Opinion in Lipidology*, 2023 Feb 1;34(1):12-21. doi: 10.1097/MOL.0000000000000862.
16. Agarwal P, Holland TM, Wang Y, Bennett DA, Morris MC. (2019) Association of strawberries and anthocyanidin intake with Alzheimer's dementia risk. *Nutrients*. 2019;11(12):3060.
17. Leblhuber F., Steiner K., Schuetz B., Fuchs D., Gostner J. M. (2018) Probiotic Supplementation in Patients with Alzheimer's Dementia – An Explorative Intervention Study. *15(12):1106-1113*. doi: 10.2174/1389200219666180813144834.
18. Krüger F. J., Hillesheim E., Pereira, N. S. C. A., Camargo C, Rabito E. (2021). Probiotics for dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrition Reviews*, 160–170. doi: 10.1093/nutrit/nuaa037.
19. Wenyuan L., Jing G., Yifeng S., Ling H., Bingshuang L. (2020) Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the treatment of dementia. *Medicine*. doi: 10.1097/MD.00000000000018608.
20. Fei Y., Wang R., Lu J., Peng S., Yang S., Wang Y., Zheng K., Li R., in. (2023) Probiotic intervention benefits multiple neural behaviors in older adults with mild cognitive impairment. *Geriatr Nurs*. May-Jun;51:167-175. doi: 10.1016/j.gerinurse.2023.03.006.
21. Barrons R, Pegram A, Borries A. Inhaler device selection: special considerations in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *2011 Jul 1;68(13):1221-32*. doi: 10.2146/ajhp100452.
22. Sionek B., Kołozyn - Krajewska D., (2019), bezpieczeństwo stosowania probiotyków przez ludzi. *Żywność. Nauka. Technologia. Jakość*. 26, 3 (120), 5 – 21. DOI: 10.15193/zntj/ 2019/120/293.
23. Haiser J H., Seim L K., P E., Turnbaugh J P. (2014) Mechanistic insight into digoxin inactivation by *Eggerthella lenta* augments our understanding of its pharmacokinetics. *5(2): 233–238*. doi: 10.4161/gmic.27915.
24. Bieniek J., Brończyk-Puzoń A., Nowak J., Dittfeld A., Koszowska A., Kulik K., (2014) Witamina D – wskaźnik zdrowia u osób starszych w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych, *Vitamin D – health index in the elderly in some neurodegenerative disease, Geriatria* 2014; 8: 49-55 DOI: 10.15225/PNN.2015.4.2.6; 2015;4(2):85–90.
25. Bziukiewicz-Walendzik M., Wilczyński K., (2018), Vitamin D deficiency as associated with cognitive decline and dementia among geriatric patients, Niedobór witaminy D a obniżenie zdolności poznawczych i demencja wśród pacjentów geriatrycznych, *Gerontologia Polska* 2019; 27; 16-20.
26. Citko A., (2023) Wpływ niedoborów witamin i mikroelementów na występowanie zaburzeń poznawczych w populacji geriatrycznej, The impact of vitamin and micronutrient deficiencies on the occurrence of cognitive disorders in the geriatric population, *Lek w Polsce* nr 01/2023, DOI: 10.57591/LEK.202301.01.
27. Roy N. M., Al-Harhi L., Sampat N., Al-Mujaini R., Mahadevan S., Al Adawi S., Mohamed Essa M., Al Subhi L., Al-Balushi B., Qoronfleh M. W., (2021) Impact of vitamin D on neurocognitive function in dementia, depression, schizophrenia and ADHD, *Frontiers in Bioscience-Landmark – IMR Press* 2021 Jan 1;26(3):566-611. doi: 10.2741/4908.
28. Granda D., Żyfka-Zagrodzińska A., Renc-Smolewska P., Szmidt M., Wierzbicka E., Brzozowska A. (2019), Witamina D u osób starszych - funkcje, ryzyko niedoboru i wiedza seniorów, *Kosmos problemy nauk biologicznych*, Tom 68 Nr 2. Aktualne problemy zdrowotne w świetle nauk o żywieniu człowieka, DOI: [https://doi.org/10.36921/kos.2019\\_2534](https://doi.org/10.36921/kos.2019_2534).
29. Bosnjak Kuharic D., Markovic D., Brkovic T., Kegalj M. J., Rubic Z., Vuica Vukasovic A., Jeroncic A., Puljak P., (2021). Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Library*. Sep 17;9(9):CD012820. doi: 10.1002/14651858.CD012820.pub2;2021.

30. Broers B., Bianchi F. (2024), Cannabinoids for Behavioral Symptoms in Dementia: An Overview, *Pharmacopsychiatry* 2024 May;57(3):160-168., doi: 10.1055/a-2262-7837.
13. McCleery J., Abraham R. p., Denton D. A., (2018), Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment, *Cochrane Database Systematic Reviews* 2018 Nov 1;11(11):CD011905.
31. A., Olaso-Gonzalez G., , C., Millan F., ,A., García-Lucerga C., Blasco-Lafarga, C.(2020) *J Sport Health Sci.*Physical exercise in the prevention and treatment of Alzheimer's disease. 9(5): 394–404. doi: 10.1016/j.jshs.2020.01.004.
32. Pietsch J., Piskunowicz M. (2018).Wpływ aktywności fizycznej na sprawność poznawczą osób starszych. *Rozprawy Naukowe.* 62, 51–61.
33. Alty J.,Farrow M., Lawler K. (2020). Exercise and dementia prevention. *May*;20(3):234-240. doi: 10.1136/practneurol-2019-002335.
34. Mokhber N.,Shariatzadeh A., Avan A., Saber H., Babae G. S.Chaimowitz G,Azarpazhooh R. M. (2021) Cerebral blood flow changes during aging process and in cognitive disorders: A review. *Neuroradiol J.* 2021 Aug; 34(4): 300–307. doi: 10.1177/19714009211002778.