

Radosław Magierski¹, Katarzyna Antczak-Domagala¹, Tomasz Sobów²

Dieta jako czynnik protekcyjny otępienia

Diet as a protective factor in dementia

¹ Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

² Zakład Psychologii Lekarskiej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: Dr n. med. Radosław Magierski, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel.: +48 42 675 73 53, e-mail: radoslaw.magierski@umed.lodz.pl

Streszczenie

Od lat pojawiają się kasandryczne wizje dotyczące epidemiologii otępień, a zwłaszcza choroby Alzheimera. Znaczne rozpowszechnienie otępień dzisiaj i prognozowane potrojenie liczby chorych otępiałych w najbliższych dekadach zmusza do poszukiwań skutecznych opcji leczniczych. Mimo wieloletnich badań nie udało się niestety opracować skutecznej terapii zespołów neurodegeneracyjnych, dlatego równolegle prowadzi się badania mające na celu opracowanie efektywnych strategii prewencyjnych. Oprócz wpływu aktywności umysłowej i fizycznej obszar intensywnych badań prewencyjnych stanowi dieta. Dostrzega się coraz więcej zależności między stanem odżywienia i dietą a funkcjami poznawczymi. Badania w tym zakresie można podzielić na trzy podstawowe obszary. Po pierwsze, na podstawie badań podstawowych analizowane jest znaczenie składników pochodzących z pożywienia dla funkcjonowania układu nerwowego. Po drugie, trwają projekty obserwacyjne i badania prowadzone w populacji. Wieloletnia obserwacja zachowań i nawyków żywieniowych w dużych populacjach i wskaźniki stosowania się do konkretnych wytycznych dietetycznych pozwalają na wyciąganie wniosków o protekcyjnym działaniu diety. Po trzecie, podejmuje się próby prospektywnych badań prewencyjnych (z interwencjami dietetycznymi, a także zaleceniami dotyczącymi aktywności umysłowej i fizycznej) oraz badania kliniczne oceniające efekty wdrożonej specyficznej diety lub wpływ produktów przemysłowych (np. środków spożywczych przeznaczenia medycznego). Na bazie dostępnej wiedzy sugeruje się, że interwencje dietetyczne, zwłaszcza w połączeniu z aktywnością umysłową i fizyczną, mogą przynieść największą korzyść – o ile zostaną wdrożone odpowiednio wcześnie i będą stosowane przez praktycznie całe życie.

Słowa kluczowe: otępienie, choroba Alzheimera, łagodne zaburzenia poznawcze, prewencja, dieta

Abstract

For years, predictions concerning the epidemiology of dementia, particularly Alzheimer's disease, have been sinister. The commonness of dementia at present and prognoses saying that the number of demented patients will triple in the next decades prompts the search for effective treatment methods. Unfortunately, despite long studies, no effective therapy for neurodegenerative syndromes has been developed. Therefore, simultaneously conducted studies aim at establishing effective prevention. Apart from physical and mental activity, diet is another field explored in the preventive investigations. More and more correlations between nutritional status, diet and cognitive functions are observed. The investigations in this area may be divided into three basic fields. First, basic examinations are used to analyse the impact of nutrients on the functioning of the nervous system. Second, there are ongoing observation projects and population-based studies. A long observation of behaviours and nutritional habits in large cohorts as well as rates indicating compliance to given dietary guidelines enable researchers to draw conclusions concerning protective effects of diet. Third, it is attempted to conduct prospective preventive studies (with dietary interventions and recommendations concerning mental and physical activity) as well as clinical trials evaluating the effects of specific diets or impact of some food products (e.g. foods for special medical purposes). The current knowledge suggests that dietary interventions, particularly when combined with physical and mental activity, may be the most advantageous if implemented early enough and observed nearly for the entire life.

Key words: dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive disorders, prevention, diet

WSTĘP

Wiele publikacji na temat otępień, a zwłaszcza choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) rozpoczyna się od dramatycznych danych epidemiologicznych i kasandrycznych wizji potrojenia się liczby osób z otępieniem w najbliższych 3–4 dekadach. Spotyka się też wypowiedzi mówiące o tym, że do 2050 roku liczba pacjentów otępiących wzrośnie czterokrotnie (Reitz i Mayeux, 2014). Przewiduje się, iż w roku 2040 liczba osób dotkniętych otępieniem po 75. roku życia osiągnie ponad 80 mln, a w 2050 – prawie 100 mln (Richard *et al.*, 2012). Według szacunków otępienie dotyczy obecnie 1 na 9 osób w wieku 65 lat i 1 na 3 osoby w populacji 80-latków (Mielke *et al.*, 2014). Dlatego postuluje się uznanie otępienia za chorobę i problem społeczny, podobnie jak w przypadku nadciśnienia, cukrzycy czy otyłości, ze względu nie tylko na jego rozpowszechnienie, lecz także na koszty leczenia i rehabilitacji. Jednocześnie dostępne są dane, z których wynika, że wcześniejsze prognozy epidemiologiczne się nie sprawdzają: liczba pacjentów z otępieniem nie rośnie w zapowiadany tempie. Jednym z możliwych wytłumaczeń tego fenomenu jest efekt działań prewencyjnych i zmian zachodzących w szeroko rozumianym stylu życia społeczeństw zachodnich.

MOŻLIWOŚCI PREWENCJI ZESPOŁÓW OTĘPIENNYCH

Rozważania na temat działań prewencyjnych należy rozpocząć od zdefiniowania problemu i obszaru badań. Jak wskazuje analiza piśmiennictwa, badania prewencyjne układają się w dwa podstawowe trendy. Po pierwsze, większość badań koncentruje się na prewencji deficytów poznawczych o znacznym nasileniu (otępienia), a nie lżejszych – chociaż prawdopodobnie częstszych – postaci zaburzeń sprawności intelektualnej. Po drugie, dominują badania nad możliwościami prewencji AD, a nie innych postaci otępień (Solomon *et al.*, 2014), przy czym przed rozpoczęciem badań prewencyjnych trzeba sobie zadać pytanie, jak definiujemy chorobę Alzheimera i na jaki rodzaj zjawisk chcemy wpłynąć. Innymi słowy: czy spodziewamy się odroczyć pojawienie się charakterystycznych objawów klinicznych (zaburzeń poznawczych), czy też oczekujemy, że interwencja opóźni wystąpienie typowych zmian neuropatologicznych? W działaniach prewencyjnych można wyróżnić trzy poziomy: prewencję pierwotną, wtórną i trzeciorzędową. Prewencja pierwotna ma zmniejszyć rozpowszechnienie choroby przez eliminację jej przyczyn, dlatego zastosowanie tej formy jest uzasadnione przed wystąpieniem zmian biologicznych. Zmierz ona również do inicjowania i podtrzymywania dobrego stanu zdrowia. Polega na wczesnej identyfikacji modyfikowalnych czynników ryzyka – jeszcze przed wystąpieniem zmian biologicznych – oraz ich eliminacji. Do czynników tych zaliczamy: spożycie tłuszczów, antyoksydantów i alkoholu, otyłość, nadciśnienie tętnicze,

cukrzycę typu 2., brak ćwiczeń fizycznych, palenie tytoniu. Dotyczy to szczególnie osób z genetyczną predyspozycją do rozwoju otępienia (rodzinne występowanie choroby, obecność genu *ApoE4*).

Prewencja drugorzędowa ma na celu wczesne wykrycie osób na etapie bezobjawowym i wdrożenie interwencji, a tym samym – zatrzymanie procesu chorobowego. Prewencja ta powinna opierać się na edukacji, zorganizowanej na szeroką skalę, i rutynowym przeprowadzaniu badań przesiewowych w odpowiednich etapach życia (w przypadku otępienia – około 50. roku życia).

Prewencja trzeciorzędowa polega natomiast na spowolnieniu postępu choroby, minimalizowaniu jej skutków, rehabilitacji i poprawie jakości życia chorych (Solomon *et al.*, 2014).

W kontekście powyższych rozważań powstają praktyczne pytania: Czy w przypadku choroby Alzheimera i innych zespołów otępiennych możliwe jest prowadzenie działań prewencyjnych? Kiedy mówimy o prewencji pierwszo-, drugo- i trzeciorzędowej? Czy prewencja pierwszorzędowa ma zapobiec wystąpieniu objawów klinicznych czy raczej zmian neuropatologicznych?

Kolejne rodzaje prewencji da się przeanalizować na przykładzie hipotetycznego modelu zależności między progresją AD a zapotrzebowaniem na składniki odżywcze. Uważa się, że na wiele lat przed wystąpieniem pierwszych objawów w ośrodkowym układzie nerwowym dochodzi do zmian na poziomie komórkowym, takich jak odkładanie się blaszek amyloidowych i białka tau (uszkodzającego neurony), zwyrodnienie włóknienkowe i dysfunkcja synaps, a dopiero później pojawiają się kliniczne symptomy zaburzeń poznawczych i funkcjonowania. Początkowo utrata neuronów dotyczy układu limbicznego, kory skroniowej i czołowej. Z czasem zanik mózgu staje się uogólniony. Miejsce utraconych neuronów zajmuje mikroglej. W modelu tym akcentuje się wzrost zapotrzebowania na mikro- i makroelementy, w tym kwasy tłuszczowe, białko, witaminy i minerały w miarę postępu choroby oraz wczesne uszkodzenie synaps w związku z niedoborem składników niezbędnych do zachowania funkcji synaps. Wśród pacjentów z otępieniem łagodnym do umiarkowanego 3% jest niedożywionych. W przypadku otępienia głębokiego odsetek ten rośnie do 50% (dotyczy to zwłaszcza spożycia tzw. jednostki białkowo-energetycznej). Podkreśla się również zależność między stanem odżywienia a stanem psychofizycznym chorego (Mi *et al.*, 2013).

Najlepsze efekty prewencji występują wtedy, gdy interwencja przypada przed pojawieniem się pierwszych objawów prodromalnych, czyli kiedy liczba synaps, stan odżywienia, poziom poznawczy i zmiany neuropatologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym są skompensowane (Kamphuis i Scheltens, 2010). Jak wynika z badań, ma to miejsce około 50. roku życia. Bardziej realne wydaje się jednak podjęcie działań w chwili, kiedy pojawiają się pierwsze symptomy, czyli w 60.–65. roku życia. Z kolei idealnym wiekiem na ocenę wyników profilaktyki jest 70. rok życia.

Naukowcy prowadzący badania prewencyjne proponują, by objąć działaniem populację osób między 50. a 70. rokiem życia bez objawów zaburzeń poznawczych, ale z czynnikami ryzyka, takimi jak nadciśnienie, hipercholesterolemia czy otyłość. Podjęte interwencje byłyby wielokierunkowe, zarówno farmakologiczne, jak i nefarmakologiczne, a czas ich realizacji powinien wynosić przynajmniej 4–8 lat (Richard *et al.*, 2012).

CZYNNIKI RYZYKA I CZYNNIKI PROTEKCYJNE W CHOROBIE ALZHEIMERA

Na ryzyko rozwoju otępienia wpływają czynniki ryzyka i czynniki potencjalnie protekcyjne. Do tych pierwszych zalicza się: wiek, predyspozycję genetyczną (rodzinne występowanie otępienia: *ApoE4* i inne geny), choroby sercowo-naczyniowe i metaboliczne (zmiany naczyniowe w ośrodkowym układzie nerwowym, nadciśnienie tętnicze, cukrzycę i stan przedcukrzycowy, nadwagę i otyłość, wysokie stężenie cholesterolu w surowicy krwi), styl życia (palenie papierosów i nadużywanie alkoholu), dietę (nadmierne spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych, niskie stężenie witamin z grupy B, wysoki poziom homocysteiny), zaburzenia psychiczne, urazy głowy, ekspozycję na metale ciężkie, infekcje (w tym HSV-1 czy *Chlamydomydia pneumoniae*). Część autorów za czynnik niekorzystny rokowniczo uważa późny wiek pojawienia się miesiączi.

Wśród czynników protekcyjnych należy zaś wymienić: czynniki genetyczne (obecność allelu *ApoE2*), status psychosocjalny (stopień wykształcenia, poziom materialny, działalność społeczną, aktywność umysłową), styl życia (aktywność fizyczną, umiarkowane spożycie alkoholu), dietę (śródziemnomorską, bogatą w wiele- i jednonienasycone kwasy tłuszczowe, tran, witaminy z grupy B – szczególnie B₆ i B₁₂, kwas foliowy, antyoksydanty, tj. witaminy A, C i E oraz witaminę D), leki (hipotensyjne, hipolipemizujące, niesteroidowe leki przeciwzapalne, hormonalną terapię zastępczą) (Solomon *et al.*, 2014).

Wiele spośród wymienionych czynników wiąże się ze stanem metabolicznym organizmu – i właśnie w tym obszarze można się spodziewać skuteczności strategii prewencyjnych. Coraz mocniej podkreśla się związek między zaburzeniami metabolicznymi a ryzykiem otępienia.

Szczególnie interesująca jest kaskada zmian biochemicznych i strukturalnych u osób cierpiących na otyłość. Implikuje ona powstanie insulinooporności, a ta – nietolerancję glukozy i wystąpienie cukrzycy typu 2. Na poziomie komórkowym i metabolicznym dochodzi do stanu zapalnego z wytworzeniem cytokin prozapalnych i hiperinsulinemii, co przyczynia się do odkładania beta-amyloidu w ośrodkowym układzie nerwowym. Insulinooporność w ośrodkowym układzie nerwowym i wszelkie jej konsekwencje od lat są obszarem intensywnych poszukiwań potencjalnych terapii antyalzheimerowskich (Talbot, 2014).

Kolejna konsekwencja kaskady niekorzystnych przemian to wyindukowanie nadciśnienia tętniczego w mechanizmie

aktywacji układu renina–angiotensyna–aldosteron u osób z otyłością i insulinoopornością. Nadciśnienie tętnicze w powiązaniu z nietolerancją glukozy lub cukrzycą typu 2. i rozwojem dyslipidemii doprowadza do uszkodzenia naczyń krwionośnych. Skutkiem tych wszystkich procesów jest pojawienie się zaburzeń pamięci, łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment*, MCI), a następnie – otępienia. Dodatkowo powyższe mechanizmy wzmacnia sekrecja licznych związków chemicznych z tkanki tłuszczowej, zwłaszcza trzewnej (Kiliaan *et al.*, 2014). Liczba badań łączących otyłość, sekrecję adiponektyn i ryzyko zaburzeń poznawczych rośnie w imponującym tempie.

Inna koncepcja łączy zwiększone ryzyko otępienia z zaburzeniami w metabolizmie na poziomie jelit. Coraz popularniejsze stają się badania flory jelitowej i konsekwencji zaburzeń mikrobiomu, czyli siedliska mikroorganizmów bytujących w przewodzie pokarmowym. Uważa się, że niewłaściwa dieta prowadzi do zmian w przewodzie pokarmowym, głównie w jelitach, na poziomie struktury i funkcji komórek. Z czasem dochodzi do zaburzeń w mikrobiomie, co inicjuje proces zapalny, nasilający się wraz z wiekiem. Uwalniane mediatory zapalenia powodują aktywację komórek glejowych i zwiększenie stanu zapalnego, co skutkuje zaburzeniami poznawczymi i otępieniem. To nowa i dość obiecująca hipoteza, wskazująca na istotny związek między jelitowym mikrobiomem i dietą a funkcjami poznawczymi (Caracciolo *et al.*, 2014).

ZNACZENIE PRAWIDŁOWEGO ODŻYWIANIA JAKO CZYNNIKA PROTEKCYJNEGO

Obecnie dostrzega się coraz więcej zależności między stanem odżywienia i dietą a funkcjami poznawczymi. Dane pochodzące z badań można pogrupować w trzy kategorie. Po pierwsze, z badań podstawowych wiadomo wiele o wpływie poszczególnych składników pochodzących z pożywienia na układ nerwowy. Nasuwa się elementarne pytanie: czy działanie pojedynczego składnika wykazane w badaniach laboratoryjnych i modelach zwierzęcych ma jakiegokolwiek znaczenie dla organizmów ludzkich, zwłaszcza że związki chemiczne nie działają w sposób izolowany? Powstają też wątpliwości, czy składnik pochodzenia syntetycznego będzie wykazywał takie samo działanie jak ten pochodzenia naturalnego, w dodatku przyswajany w obecności innych składników (modulatorów, kofaktorów).

Po drugie, istnieją projekty obserwacyjne i badania prowadzone w populacji. Wieloletnia obserwacja zachowań i nawyków żywieniowych w dużych populacjach oraz wskaźniki stosowania się do konkretnych wytycznych dietetycznych pozwalają na wyciąganie wniosków o protekcyjnym działaniu sposobu odżywiania. Korzystny wpływ konkretnych typów diety wykazano w odniesieniu do długości życia, śmiertelności, ryzyka chorób układu krążenia i zaburzeń poznawczych.

Po trzecie, podejmowane są próby prospektywnych badań prewencyjnych, z interwencjami dietetycznymi, zaleceniami

dotyczącymi aktywności umysłowej i fizycznej, oraz badania kliniczne: od diet do produktów przemysłowych (np. środków spożywczych przeznaczenia medycznego).

W diecie, jako potencjalnie modyfikowalnym elemencie stylu życia, pokłada się nadzieje na zmniejszenie ryzyka rozwoju otępienia, spowolnienie lub zahamowanie progresji. Uwzględnia się zarówno jakościowe, jak i ilościowe aspekty diety. Do jakościowych zalicza się minerały, witaminy, tłuszcze i białka. Pod uwagę bierze się także spożycie kawy, herbaty i napojów alkoholowych. W aspekcie ilościowym rozważa się zaś liczbę przyjmowanych kalorii.

U osób w podeszłym wieku będących jeszcze na etapie nieistotnych klinicznie zaburzeń poznawczych często pojawiają się problemy z przyjmowaniem pokarmów, a w konsekwencji nieprawidłowy stan odżywienia (*malnutrition*), powodujący akcelerację progresji choroby na każdym jej etapie. W zaawansowanym etapie otępienia zjawiska te są oczywiście jeszcze wyraźniejsze. Nieprawidłowości w przyjmowaniu pokarmów wynikają z przyczyn zarówno biologicznych, jak i psychospołecznych – wymienia się np. ogólne procesy starzenia się organizmu, zmiany w odczuwaniu smaku i zapachu, utratę apetytu, problemy stomatologiczne, zaburzenia wchłaniania, choroby przewodu pokarmowego, choroby ogólnoustrojowe, przyjmowane leki, codzienną aktywność, udział w życiu społecznym, zmiany w preferencji pokarmów, status materialny i stan psychiczny. Z pewnością można stwierdzić, że niedobór składników odżywczych, makro- i mikroelementów jest silnie powiązany z upośledzeniem funkcji poznawczych i otępieniem, przy czym omawiane zjawiska mają prawdopodobnie działanie dwukierunkowe.

Przyczyny rozwoju dwóch najczęstszych rodzajów otępienia – choroby Alzheimera i otępienia naczyniowego – wiążą się z dietą i masą ciała. Sugeruje to wiele teorii i dowodów z już przeprowadzonych badań. Wśród potencjalnie dobroczynnych mikro- i makroskładników pożywienia działających protekcyjnie na funkcje ośrodkowego układu nerwowego wymienia się witaminy C, E i beta-karoten (antyoksydanty), witaminę D, witaminy z grupy B (głównie B₆ i B₁₂), kwas foliowy, flawonoidy, nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3, szczególnie kwas dokozaheksaenowy (DHA), cynk i selen (Keller i Boccock, 2011).

Około 20% tłuszczu w ludzkim mózgu składa się z kwasów omega-3 i omega-6, które muszą być dostarczane do organizmu wraz z pożywieniem. Fosfolipidy, wchodzące wraz z białkami w skład struktury budującej szkielet błon m.in. komórek nerwowych, receptorów i enzymów, to głównie fosfatydylocholina (lecytyna). Prekursorami do jej powstania są cholina, urydyna i DHA. Z dietą dostarcza się organizmowi substratów do syntezy, gromadzenia i uwalniania neurotransmiterów, np. acetylocholiny, powstającej z choliny, obecnej w pożywieniu i błonach komórkowych. Zbyt mała podaż choliny z pokarmem prowadzi do zmian w składzie kwasów tłuszczowych omega-3 i omega-6, a w konsekwencji w składzie błon komórkowych, ich strukturze i funkcjach. W wyniku zaburzonej homeostazy

dochodzi do utraty ich plastyczności, uszkodzenia synaps, apoptozy, neurodegeneracji i zwiększenia ryzyka rozwoju łagodnych zaburzeń poznawczych lub choroby Alzheimera (Kamphuis i Scheltens, 2010).

Dobrze poznany jest wpływ DHA na strukturę i funkcje ośrodkowego układu nerwowego. DHA chroni mózg przed odkładaniem się beta-amyloidu, wydłuża czas życia neuronów, poprawia krążenie w naczyniach mózgowych, wpływa na stan układu sercowo-naczyniowego (Keller i Boccock, 2011), zmniejsza stan zapalny w jelitach (Berendsen *et al.*, 2013), a także redukuje stężenie białka preseniliny 1 (Kamphuis i Scheltens, 2010). Pozytywne efekty działania DHA obserwuje się w takich domenach poznawczych, jak przypomnienie, uwaga, tempo myślenia (Mi *et al.*, 2013). DHA jest dostarczany do organizmu z dietą (spożycie ryb, tłuszczu rybiego) lub w postaci suplementów. W jednym z badań potwierdzono, że wystarczy konsumować 2,7 porcji ryby tygodniowo (około 180 mg DHA na dobę), by zmniejszyć ryzyko otępienia o 50% (Barak i Aizenberg, 2010).

Niedobór witamin z grupy B prowadzi do szeregu konsekwencji zdrowotnych na wielu poziomach – począwszy od procesów komórkowych, a na zmianach narządowych skończywszy. Niedobór witaminy B₁ (tiaminy) powoduje powstanie na poziomie neuropatologicznym symetrycznych ognisk krwawienia i obszarów niedokrwienia, najczęściej w międzymózgowiu, a w szczególności we wzgórzu i ciałach suteczkowatych. Ponadto przyczynia się do wzrostu stresu oksydacyjnego, a przez wytworzenie kwasicy mleczanowej – do pojawienia się egzotoksyczności i zapalenia. Wszystko to przekłada się na apoptozę komórek nerwowych i utratę pamięci (Hazell *et al.*, 2013). Deficyt innych witamin z grupy B (B₆, B₁₂) i kwasu foliowego może mieć negatywne działanie zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe. Na poziomie ośrodkowego układu nerwowego powoduje zaburzenia w neuroprzebieżności, głównie w zakresie syntezy dopaminy, serotoniny i noradrenaliny, oraz upośledzenia tworzenia neurytów.

Jako kofaktory wymienione substancje biorą udział w procesach metylacji związków metabolizmu komórkowego oraz tworzeniu fosfolipidów, mieliny, błon lipidowych i neuroprzebieżników. Jako antyoksydanty zmniejszają natomiast stres oksydacyjny, stabilizują błony komórkowe i zapobiegają utracie synaps. W połączeniu z PUFAs i składnikami mineralnymi prowadzą do wzrostu liczby neurytów (Kamphuis i Scheltens, 2010). Nieprawidłowy poziom witamin z grupy B przejawia się wzrostem syntezy homocysteiny. Hiperhomocysteinemia wiąże się z rozwojem patologii naczyń, a co za tym idzie – z atrofią mózgu, przede wszystkim przyśrodkowych części płatów skroniowych, co potwierdzono w badaniach z użyciem rezonansu magnetycznego (de Jager *et al.*, 2012). Suplementacja witamin z grupy B i kwasu foliowego redukuje stężenie homocysteiny, działa protekcyjnie na komórki nerwowe. Wydawałoby się, że poprawi również funkcje poznawcze, a więc zmniejszy ryzyko rozwoju otępienia, ponieważ istnieje silna zależność między niskim poziomem witamin B i hiperhomocysteinemią

a zaburzeniami poznawczymi (de Jager *et al.*, 2012) – niestety, zależności dobrze sprawdzające się w modelach hipotetycznych nie zawsze znajdują potwierdzenie w praktyce klinicznej (Ford i Almeida, 2012).

Antyoksydanty, takie jak witamina C, E i beta-karoten, mają istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Ich niskie stężenie w surowicy przyczynia się do pogarszania się funkcji poznawczych i rozwoju otępienia, które następuje w mechanizmie stresu oksydacyjnego i odkładania się beta-amyloidu. Stres oksydacyjny powoduje zmiany w błonach komórkowych neuronów – przez zaburzony metabolizm lipidów, dysfunkcję synaps i neurodegenerację. W licznych badaniach wykazano, że w AD i MCI dochodzi do szeregu zjawisk zwanych stresem oksydacyjnym i wzrostu stężeń markerów stresu oksydacyjnego. Rośnie stężenie markerów peroksydacji lipidów, zostaje zaburzona gospodarka miedzią, spada potencjał antyoksydacyjny organizmu. Co zaskakujące, nie pogarsza się sprawność głównych układów antyoksydacyjnych, ale obniżają się stężenie i aktywność nieenzymatycznych antyoksydantów (witamin A, E, C, alfa- i beta-karotenu, kwasu moczowego) (Schrag *et al.*, 2013).

Wydawałoby się, iż suplementacja związkami o działaniu antyoksydacyjnym przyniesie korzyści dla organizmu, ale dane z badań klinicznych są sprzeczne. Z jednej strony w badaniach prospektywnych udowodniono, że spożycie znacznych ilości witaminy C i E (w pokarmach i w postaci suplementów) zmniejsza ryzyko choroby Alzheimera (Devore *et al.*, 2010), ale w metaanalizach wykazano jedynie skromny efekt działania antyoksydantów (Li *et al.*, 2012), ze wskazaniem na najlepszy efekt suplementacji witaminą E. Inna metaanaliza z tego samego roku nie potwierdziła korzyści w zakresie funkcji poznawczych w AD i MCI w wyniku suplementacji witaminą E (Farina *et al.*, 2012). Z drugiej strony istnieją publikacje, w których nie stwierdzono zależności między spożywaniem suplementacji wielowitaminowej a sprawnością poznawczą uczestników (Grima *et al.*, 2012). Należy przy tym odróżnić działania protekcyjne antyoksydantów od oczekiwanej poprawy w zakresie deficytów poznawczych u pacjentów z otępieniem czy MCI.

Inne związki intensywnie badane jako substancje o potencjalnym działaniu ochronnym to polifenole, a zwłaszcza flawonoidy, pochodzące z różnych roślin. Działają antyoksydacyjnie, poprawiają przeżywalność w neuronach i metabolizm, zwiększają płynność błon komórkowych i redukują odpowiedź zapalną (Mecocci *et al.*, 2014). Ponadto wykazano ich korzystny wpływ na liczne procesy na poziomie molekularnym i organelli komórkowych mogące mieć znaczenie w patogenezie otępień (Smid *et al.*, 2012). W części badań prospektywnych wykazano związek między spożyciem flawonoidów a zmniejszonym ryzykiem otępienia (Dai *et al.*, 2006), niestety, w innych badaniach takich zależności nie udało się obronić (Laurin *et al.*, 2004). Podejmowano również próby leczenia już obecnych zaburzeń poznawczych z użyciem polifenoli – w modelach zwierzęcych i u ludzi (Cherniack, 2012).

Dowiedziano, że istnieje protekcyjny wpływ spożycia flawonoidów pochodzących z wina na zmniejszenie ryzyka rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego i nowotworowych, cukrzycy i otępienia. Korzyści wykazano głównie w przypadku spożycia czerwonego wina, przy czym krzywa zależności ma kształt litery J, co oznacza największe korzyści u osób spożywających umiarkowane ilości wina (w porównaniu z osobami zachowującymi abstynencję i nadużywającymi alkoholu). Prawdopodobnie ma to związek z resweratolem, którego zawartość w winie jest znaczna. Działa on antyoksydacyjnie, zmniejsza lipogenezę i adipogenezę, a zwiększa lipolizę. Ponadto ma właściwości przeciwzapalne, hamuje apoptozę komórek i stymuluje ośrodkową syntezę acetylocholino (Panza *et al.*, 2004), a inne polifenole obecne w winie wpływają na patologię tau i beta-amyloidową (Pasinetti, 2012). Oczywiście podejmowano również próby ustalenia, co odpowiada za korzystne działanie wina na funkcje poznawcze i układ krążenia: zawartość polifenoli czy obecność alkoholu (Piazza-Gardner *et al.*, 2013).

Ostatnio dużo mówi się o pozytywnym wpływie flawonoidów zawartych w kakao i ciemnej czekoladzie, a także herbacie i yerba mate (głównie epikatechin: teobrominy i kofeiny) na nastrój, funkcje poznawcze i wykonawcze oraz zachowanie. Przypuszcza się, że ewentualne protekcyjne działanie na ośrodkowy układ nerwowy następuje przez neuromodulację i neuroprotekcję. W modelach zwierzęcych wykazano też potencjalnie leczniczy wpływ kawy i kofeiny w przypadku deficytów poznawczych i patologii amyloidowej (Arendash i Cao, 2010). Flawonoidy *Theobroma cacao* stymulują uwalnianie neurotransmiterów anandamidu i serotoniny, działają przeciwzapalnie i wazodylatoryjnie, stymulują neuro- i angiogenezę, powodują wzrost liczby synaps i przedłużają życie komórek nerwowych (Sokolov *et al.*, 2013).

Istnieją liczne dowody na to, że przewlekłe zapalenie odgrywa istotną rolę w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera, choroby Parkinsona, stwardnienia rozsianego, guzów mózgu czy zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych. Badania z ostatnich lat wykazują, iż spożywanie dużych ilości przypraw (papryki, pieprzu, kurkumy, lukrecji, goździków, czosnku, imbiru czy cynamonu), charakterystyczne dla Azjatów, zapobiega rozwojowi chorób neurodegeneracyjnych. Aktywne składniki zawarte w przyprawach nazywane są nutraceutykami. Najbardziej popularne z nich to kurkumina, kamfora, kapsaicyna, anetol, eugenol i apigenina. Ich działanie opiera się na redukcji blaszek beta-amyloidu i zahamowaniu ich agregacji oraz zmniejszaniu włókien zawierających beta-amyloid (Kannappan *et al.*, 2011).

Podsumowując powyższe informacje, można stwierdzić, że nie każdy rodzaj nawyków żywieniowych i suplementacji (preparaty witaminowe, suplementy diety, koncentraty resweratrolu czy likopenu, ekstrakty z jagód) działa prewencyjnie. Ponadto dostępne dane często są niejednoznaczne i wymagają zaangażowania większego aparatu badawczego

w celu rozwiania wątpliwości i przeanalizowania rozbieżności między danymi z badań obserwacyjnych i klinicznych (Gillette-Guyonnet *et al.*, 2013). Dlatego zdaniem wielu autorów ocena pojedynczych składników nie ma uzasadnienia – należy dokonywać łącznej oceny spożywanych produktów. Oczywiście generuje to znaczną liczbę zmiennych, które należy uwzględnić w analizie, i sprawia, że grupy badane są niehomogenne. Trudno ustalić, jakie naprawdę było spożycie danego składnika pokarmowego.

Rozwiązania można szukać w zastosowaniu nowoczesnych technik analitycznych i szeroko rozumianej nutrimetabolomice. Niemniej na podstawie dotychczasowych danych epidemiologicznych, badań obserwacyjnych i interwencyjnych wydaje się, iż najwięcej uwagi należy poświęcić kilku rodzajom diety.

Wśród diet o dobroczynnym wpływie na liczne domeny zdrowia wymienia się dietę śródziemnomorską, japońską i DASH (*Dietary Approach to Stop Hypertension*). Korzyści płynące z zastosowania tej ostatniej dotyczą chorób układu krążenia, zespołu metabolicznego, cukrzycy, ale również długości życia, śmiertelności, a co najważniejsze z perspektywy niniejszego opracowania – sprawności poznawczej i ryzyka otępienia (Tangney *et al.*, 2014). Jedną z najpopularniejszych obecnie diet, czyli dietę zachodnią, została uznana za zwiększającą ryzyko otępienia, a to ze względu na dużą zawartość nasyconych kwasów tłuszczowych, małą ilość warzyw, owoców i ryb oraz nadmierne spożycie mięsa i nabiału (Hu *et al.*, 2013).

Za wzór diety uznaje się dietę śródziemnomorską, charakteryzującą się zróżnicowaniem pokarmów, niewysoką kalorycznością, dużym spożyciem owoców i warzyw, roślin strączkowych, zbóż, ryb i jednonienasyconych kwasów tłuszczowych (MUFAs), a relatywnie niewielkim mięsa i nabiału. Ponadto dieta śródziemnomorska zakłada umiarkowane spożycie alkoholu, cechuje się konsumpcją dużych ilości oliwy z oliwek, bogatej w MUFAs, oraz regularnym spożyciem ryb, zawierających wielonienasycone kwasy tłuszczowe (PUFAs) omega-3, co odgrywa znaczącą rolę w prewencji zaburzeń poznawczych związanych z wiekiem i otępieniem. Owoce i warzywa, bogate w antyoksydanty, i umiarkowana konsumpcja alkoholu, głównie czerwonego wina, mogą mieć dobroczynny wpływ na ryzyko otępienia. Dieta śródziemnomorska jest rekomendowana w celu zmniejszenia masy ciała i wartości ciśnienia tętniczego oraz zwiększenia wrażliwości tkanek na insulinę (Scarmeas *et al.*, 2009b).

W wielu badaniach oceniających wpływ omawianej diety na ryzyko neurodegeneracji wykazano zmniejszenie tego ryzyka (Sofi *et al.*, 2010). Udowodniono, że restrykcyjne przestrzeganie diety śródziemnomorskiej zmniejsza ryzyko i opóźnia pojawienie się zaburzeń poznawczych o kilka lat. Z kolei w przypadku ryzyka konwersji MCI do AD zarówno umiarkowane, jak i restrykcyjne stosowanie się do zasad tej diety odracza wspomniany proces – nawet o kilkanaście lat (Scarmeas *et al.*, 2009b). Działanie synergistyczne, czyli restrykcyjne stosowanie diety śródziemnomorskiej

(tzw. wysoki wskaźnik MeDi) i znaczna aktywność fizyczna, o kilka lat wydłuża okres bezobjawowy choroby Alzheimera, przy czym nawet umiarkowana aktywność fizyczna przy niskim wskaźniku stosowania diety zmniejsza ryzyko otępienia alzheimerowskiego w porównaniu z brakiem jakiegokolwiek aktywności ruchowej i niskiego wskaźnika MeDi (Scarmeas *et al.*, 2009a).

Jak wspomniano, trzecim sposobem oceny wpływu diety na ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych i otępienia jest próba przeprowadzenia badań interwencyjnych. W niektórych badaniach ocenia się skuteczność konkretnych preparatów żywieniowych, w innych skojarzone interwencje dietetyczne, trening poznawczy i inne elementy (np. suplementację witaminową). Niestety, tego typu projekty są czasowo- i kosztochłonne, gdyż wymagają zaangażowania znacznych sił (liczne ośrodki badawcze, duża populacja, długi okres obserwacji). Najlepiej, by projekty badawcze odbywały się w ramach szerokiej współpracy (np. europejskiej – European Dementia Prevention Initiative, EDPI, www.edpi.org). Powstały już wytyczne i sugestie, jak konstruować projekty tego typu, aby uzyskać dane pozwalające na wyciąganie wniosków (Richard *et al.*, 2012). W przeciwnym razie nie pozostanie nic innego jak stwierdzić brak możliwości modyfikacji czynników ryzyka otępienia i brak rekomendacji w tym zakresie (Daviglius *et al.*, 2010).

Ze względu na duże ryzyko niedożywienia i niedobór składników odżywczych u osób z zaburzeniami poznawczymi oraz w związku z koncepcją łączącą funkcję synaps z niedoborami składników odżywczych podejmowano badania nad wpływem preparatów złożonych na funkcje poznawcze. Środkiem spożywczym przeznaczenia medycznego jest preparat zawierający kompozycję składników opatentowaną jako Fortasyn Connect[®]. W jego skład wchodzi nienasycone kwasy tłuszczowe, fosfolipidy, cholina, urydyna, witaminy C, E, B₁₂ i B₆, selen, kwas foliowy. Produkt przeznaczony jest dla chorych z chorobą Alzheimera we wczesnych stadiach otępienia. Dzięki specjalnie zaprojektowanemu składowi i odpowiednim proporcjom składników preparat wpływa na procesy metaboliczne i poprawia plastyczność błon komórkowych, a w efekcie wzmacnia działanie synaps i ich tworzenie. Składniki Fortasyn Connect[®] są prekursorami i kofaktorami do powstania fosfolipidów i błon komórek nerwowych, ponadto polepszają neuroprzekazywanie i funkcje receptorów. Ze wstępnych danych wynika, że produkt zawierający Fortasyn Connect[®] poprawia funkcje poznawcze w zakresie pamięci, uczenia się i ogólnego funkcjonowania (Mi *et al.*, 2013).

Najbardziej uzasadnione podejście badawcze obejmuje interwencje wielodomenowe. W Europie prowadzonych jest kilka takich projektów (Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care, PreDIVA, ISRCTN 29711771; Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability, FINGER, NCT01041989; Multidomain Alzheimer Preventive Trial, MAPT, NCT00672685) (Andrieu *et al.*, 2011; Gillette-Guyonnet *et al.*, 2009; Richard *et al.*, 2009).

W wymienionych projektach zastosowano oddziaływanie na kilku płaszczyznach. Wszystkie obejmują porady dietetyczne, a dodatkowo modyfikacje naczyniowych czynników ryzyka i zalecenie ćwiczeń fizycznych (PreDIVA), modyfikacje naczyniowych czynników ryzyka, zalecenie ćwiczeń fizycznych i trening funkcji poznawczych (FINGER), a w jednym z projektów modyfikacje naczyniowych czynników ryzyka, zalecenie ćwiczeń fizycznych, trening funkcji poznawczych i suplementację DHA (MAPT). Projekty różnią się liczebnością grup (odpowiednio: 3534, 1200, 1680 osób), czasem trwania interwencji (odpowiednio: 6, 2, 3 lata), okresem obserwacji (odpowiednio: 6, 7, 5 lat) i ocenianymi punktami końcowymi (różne kombinacje z wymienionych domen: wystąpienie otępienia i niesprawności, deficyty poznawcze, depresja, incydenty naczyniowe, jakość życia, wskaźnik korzystania z serwisów medycznych, poziom funkcjonowania) (Richard *et al.*, 2012).

PODSUMOWANIE

Z dostępnych wyników badań prospektywnych wynika, że niektóre czynniki dietetyczne i styl życia potencjalnie zwiększają lub zmniejszają ryzyko rozwoju otępienia alzheimerowskiego. Obecna wiedza dotycząca tego obszaru jest niestety co najmniej niekompletna, ale wolno zakładać, iż odpowiednia modyfikacja diety czy stylu życia zmniejszy wspomniane ryzyko. Ekspertki zaproponowali wytyczne postępowania, które w świetle dostępnej wiedzy może mieć działanie prewencyjne (Barnard *et al.*, 2014). Jak się wydaje, stosowanie się do poniższych zaleceń nie powinno przynieść szkody. Wskazana będzie natomiast ich modyfikacja, gdy pojawią się kolejne dane naukowe.

Rekomendacje składają się głównie z zaleceń dietetycznych i wyglądają następująco:

1. Należy ograniczyć spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych.
2. Warzywa, rośliny strączkowe, owoce i produkty pełnoziarniste powinny zastąpić mięso i nabiał w roli podstawowych składników pożywienia.
3. Spożywana witamina E powinna pochodzić przede wszystkim z diety (ziaren, orzechów, roślin zielonych, zbóż), a nie z suplementów. Zalecane dzienne spożycie to 15 mg.
4. Trzeba zapewnić spożywanie 2,4 µg witaminy B₁₂ – pochodzącej ze wzbogacanego pożywienia lub suplementów – na dobę. Należy regularnie kontrolować poziom tej witaminy, ponieważ na jej stężenie wpływa wiele czynników.
5. Należy unikać preparatów witaminowych zawierających żelazo i miedź. Suplementacja żelaza może się odbywać wyłącznie na zlecenie lekarskie.
6. Chociaż rola glinu w patogenezie AD jest wciąż dyskutowana, osoby chcące ograniczyć spożycie związków glinu powinny unikać środków zobojętniających sok żołądkowy, proszku do pieczenia, aluminiowych naczyń.

7. Należy rutynowo wykonywać ćwiczenia fizyczne: trzy razy w tygodniu, z intensywnością odpowiadającą 40 min szybkiego marszu.

Podsumowując: otępienie ma podłoże wieloczynnikowe; składają się na nie czynniki niemodyfikowalne (na które nie mamy wpływu: wiek czy geny) i czynniki modyfikowalne (dieta, aktywność fizyczna, palenie tytoniu). Wiele badań dowodzi, że człowiek jest w stanie znacząco zmniejszyć ryzyko otępienia przez działania prewencyjne, m.in. w zakresie diety. Liczy się wczesne rozpoczęcie profilaktyki – tak by nie doszło do powstania nieodwracalnych zmian na poziomie komórkowym. Nie wystarczy jednak krótkotrwała modyfikacja spożywanych produktów. Konieczne są działania długofalowe, trwające od okresu wczesnodziecięcego, a nawet prenatalnego.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji

Piśmiennictwo/Bibliography

- Andrieu S, Aboderin I, Baeyens JP *et al.*: IAGG workshop: health promotion program on prevention of late onset dementia. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 562–575.
- Arendash GW, Cao C: Caffeine and coffee as therapeutics against Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 (Suppl. 1): S117–S126.
- Barak Y, Aizenberg D: Is dementia preventable? Focus on Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2010; 10: 1689–1698.
- Barnard ND, Bush AI, Ceccarelli A *et al.*: Dietary and lifestyle guidelines for the prevention of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35 (Suppl. 2): S74–S78.
- Berendsen A, Santoro A, Pini E *et al.*: A parallel randomized trial on the effect of a healthful diet on inflammation and its consequences in European elderly people: design of the NU-AGE dietary intervention study. *Mech Ageing Dev* 2013; 134: 523–530.
- Caracciolo B, Xu W, Collins S *et al.*: Cognitive decline, dietary factors and gut-brain interactions. *Mech Ageing Dev* 2014; 136–137: 59–69.
- Cherniack EP: A berry thought-provoking idea: the potential role of plant polyphenols in the treatment of age-related cognitive disorders. *Br J Nutr* 2012; 108: 794–800.
- Dai Q, Borenstein AR, Wu Y *et al.*: Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am J Med* 2006; 119: 751–759.
- Daviglus ML, Bell CC, Berrettini W *et al.*: NIH state-of-the-science conference statement: Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. *NIH Consens State Sci Statements* 2010; 27: 1–30.
- Devore EE, Grodstein F, van Rooij FJ *et al.*: Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch Neurol* 2010; 67: 819–825.
- Farina N, Isaac MG, Clark AR *et al.*: Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 11: CD002854.
- Ford AH, Almeida OP: Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis* 2012; 29: 133–149.
- Gillette-Guyonnet S, Secher M, Vellas B: Nutrition and neurodegeneration: epidemiological evidence and challenges for future research. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 738–755.
- Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Dantoine T *et al.*: Commentary on "A roadmap for the prevention of dementia II. Leon Thal Symposium 2008." The Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT): a new approach to the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009; 5: 114–121.

- Grima NA, Pase MP, Macpherson H *et al.*: The effects of multivitamins on cognitive performance: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2012; 29: 561–569.
- Hazell AS, Faim S, Wertheimer G *et al.*: The impact of oxidative stress in thiamine deficiency: a multifactorial targeting issue. *Neurochem Int* 2013; 62: 796–802.
- Hu N, Yu JT, Tan L *et al.*: Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 524820.
- de Jager CA, Oulhaj A, Jacoby R *et al.*: Cognitive and clinical outcomes of homocysteine-lowering B-vitamin treatment in mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2012; 27: 592–600.
- Kamphuis PJ, Scheltens P: Can nutrients prevent or delay onset of Alzheimer's disease? *J Alzheimers Dis* 2010; 20: 765–775.
- Kannappan R, Gupta SC, Kim JH *et al.*: Neuroprotection by spice-derived nutraceuticals: you are what you eat! *Mol Neurobiol* 2011; 44: 142–159.
- Keller HH, Bocock MA: Nutrition and dementia: clinical considerations for identification and intervention. *Neurodegen Dis Manag* 2011; 1: 513–522.
- Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR: Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol* 2014; 13: 913–923.
- Laurin D, Masaki KH, Foley DJ *et al.*: Midlife dietary intake of antioxidants and risk of late-life incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol* 2004; 159: 959–967.
- Li FJ, Shen L, Ji HF: Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and β -carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2012; 31: 253–258.
- Mecocci P, Tinarelli C, Schulz RJ *et al.*: Nutraceuticals in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Pharmacol* 2014; 5: 147.
- Mi W, van Wijk N, Cansev M *et al.*: Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition* 2013; 29: 1080–1089.
- Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA: Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences. *Clin Epidemiol* 2014; 6: 37–48.
- Panza F, Solfrizzi V, Colacicco AM *et al.*: Mediterranean diet and cognitive decline. *Public Health Nutr* 2004; 7: 959–963.
- Pasinetti GM: Novel role of red wine-derived polyphenols in the prevention of Alzheimer's disease dementia and brain pathology: experimental approaches and clinical implications. *Planta Med* 2012; 78: 1614–1619.
- Piazza-Gardner AK, Gaffud TJ, Barry AE: The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging Ment Health* 2013; 17: 133–146.
- Reitz C, Mayeux R: Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 640–651.
- Richard E, Andrieu S, Solomon A *et al.*: Methodological challenges in designing dementia prevention trials – the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *J Neurol Sci* 2012; 322: 64–70.
- Richard E, van den Heuvel E, Moll van Charante EP *et al.*: Prevention of dementia by intensive vascular care (PreDIVA): a cluster-randomized trial in progress. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2009; 23: 198–204.
- Scarmeas N, Luchsinger JA, Schupf N *et al.*: Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2009a; 302: 627–637.
- Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R *et al.*: Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009b; 66: 216–225.
- Schrag M, Mueller C, Zabel M *et al.*: Oxidative stress in blood in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Neurobiol Dis* 2013; 59: 100–110.
- Smid SD, Maag JL, Musgrave IF: Dietary polyphenol-derived protection against neurotoxic β -amyloid protein: from molecular to clinical. *Food Funct* 2012; 3: 1242–1250.
- Sofi F, Abbate R, Gensini GF *et al.*: Accruing evidence of benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010; 92: 1189–1196.
- Sokolov AN, Pavlova MA, Klosterhalfen S *et al.*: Chocolate and the brain: neurobiological impact of cocoa flavonols on cognition and behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 2445–2453.
- Solomon A, Mangialasche F, Richard E *et al.*: Advances in the prevention of Alzheimer's disease and dementia. *J Intern Med* 2014; 275: 229–250.
- Talbot K: Brain insulin resistance in Alzheimer's disease and its potential treatment with GLP-1 analogs. *Neurodegener Dis Manag* 2014; 4: 31–40.
- Tangney CC, Li H, Wang Y *et al.*: Relation of DASH- and Mediterranean-like dietary patterns to cognitive decline in older persons. *Neurology* 2014; 83: 1410–1416.

Szanowni Prenumeratory!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów prenumerata czasopisma „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 5 punktów edukacyjnych do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest dowód opłacenia prenumeraty lub zaświadczenie wydane przez Wydawcę.