

Katarzyna Szczechowiak¹, Daniel Wójcik^{1,2}

Modulacja stanu zapalnego w chorobie Alzheimera a kwasy tłuszczowe omega-3

Modulation of inflammation in Alzheimer's disease and omega-3 fatty acids

¹ NZOZ Wrocławskie Centrum Alzheimerowskie, Wrocław, Polska

² Katedra Polityki Ochrony Zdrowia, Zakład Jakości Świadczeń, Procedur i Standardów Medycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Łódź, Polska

Adres do korespondencji: Katarzyna Szczechowiak, NZOZ Wrocławskie Centrum Alzheimerowskie, ul. Sikorskiego 7h, 53-659 Wrocław, tel.: +48 697 689 267, e-mail: szczechowiak@gmail.com

Streszczenie

Z uwagi na wzrost liczebności populacji osób w wieku senioralnym oraz wydłużenie długości życia leczenie i opieka nad pacjentami z otępieniem będą stanowić w najbliższych latach wyzwanie dla społeczeństw europejskich. Większość przypadków otępienia u osób starszych spowodowana jest chorobą Alzheimera. Wykrywanie zaburzeń poznawczych w fazie przedklinicznej, na etapie łagodnych zaburzeń poznawczych, pozwala na podjęcie działań opóźniających moment pojawienia się otępienia. Do działań tych, oprócz treningu funkcji poznawczych i aktywności fizycznej, niewątpliwie należy zaliczyć interwencje dietetyczne. Od kiedy uwaga badaczy mechanizmów patogenetycznych w chorobie Alzheimera została zwrócona ku hipotezie zapalnej, rola diety w łagodnych zaburzeniach poznawczych i chorobie Alzheimera nabrała nowego znaczenia. Najnowsze badania wskazują na modulujące stan zapalny właściwości zarówno poszczególnych substancji zawartych w żywności, jak i złożonych interwencji dietetycznych, które pozwalają zapobiegać otępieniu, opóźnić jego pojawienie się oraz spowalniać przebieg choroby Alzheimera. Najbardziej wielokierunkowe działanie przeciwzapalne wykazują kwasy tłuszczowe omega-3 (eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy), wpływając m.in. na produkcję cytokin przeciwzapalnych oraz substancji „prowygaszeniowych”, a także na zmniejszenie ilości prozapalnych eikozanoidów. Randomizowane badania kliniczne i metaanalizy ostatnich lat wskazują dodatkowo na większą skuteczność złożonych interwencji żywieniowych – połączenia kwasów tłuszczowych omega-3 z kurkumą, resweratolem, witaminą D₃ oraz witaminami z grupy B – niż poszczególnych czynników osobno. Poniższa praca ma na celu ukazanie przeciwzapalnego wpływu kwasów tłuszczowych omega-3 oraz złożonych interwencji dietetycznych z ich udziałem na pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi i chorobą Alzheimera, które, biorąc pod uwagę możliwość leczenia wyłącznie objawowego tych schorzeń, wydają się być istotnym czynnikiem prewencyjnym i terapeutycznym.

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, stan zapalny, omega-3, polifenole, witaminy

Abstract

Due to worldwide elderly population growth and lifespan extension, the number of patients with dementia, most often caused by Alzheimer's disease, will probably increase exponentially and will be a challenge for European societies. Early diagnosis of cognitive impairment in preclinical phase (mild cognitive impairment) provides opportunity to slow the progression of Alzheimer's disease and delay dementia onset by taking appropriate action such as: cognitive training, physical activity and dietary interventions. Since the inflammation hypothesis of the Alzheimer's disease gained considerable significance, there is a pressing demand in finding dietary factors which can modulate inflammation, prevent or delay the onset, and slow down the progression of the disease. A recently published data reveal that omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids) show multi-directional anti-inflammatory actions by producing anti-inflammatory cytokines and specialised pro-resolving mediators or decreasing pro-inflammatory eicosanoids. Current evidence clearly shows that synergistic action of combined dietary intervention provides stronger benefits than any single component considered separately. Especially the combination of omega-3 with vitamin B complex, vitamin D₃, resveratrol and curcumin could be helpful. In this paper, we review the impact, mechanisms, and evidence for the effect of single and combined supplementation on inflammatory processes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Since there is still no cure for dementia, and the available treatment strategies bring only symptomatic benefits, the anti-inflammatory dietary interventions should be considered as a crucial factor in Alzheimer's disease treatment.

Keywords: Alzheimer's disease, inflammation, omega-3, polyphenols, vitamins

WSTĘP

W związku z postępującym starzeniem się społeczeństwa zwiększa się liczba osób cierpiących na chorobę Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) – główną przyczynę otępienia wśród osób starszych. Wykrywanie zaburzeń poznawczych na wczesnym etapie umożliwia podjęcie działań mających na celu opóźnienie rozwoju otępienia. Jednym z nich są interwencje dietetyczne, skutkujące działaniem modulującym stan zapalny, który zgodnie z doniesieniami naukowymi ostatnich lat jest uważany za jedną z przyczyn rozwinięcia się i progresji choroby.

STAN ZAPALNY I JEGO WYGASZENIE W AD

Typowe dla AD zmiany morfologiczne to obecność blaszek starczych (utworzonych przez pozakomórkowe złoże beta-amyloidu – A β) i zwyrodnienia neurofibrylarnego neuronów związanego z obecnością splątków neurofibrylarnych zbudowanych z białka tau. W związku z wieloczynnikową etiologią AD przez lata sformułowano kilka hipotez dotyczących rozwoju tego schorzenia: hipotezę amyloidową (A β), hipotezę tau, hipotezę cholinergiczną oraz hipotezę zapalną. Od czasu pojawienia się hipotezy zapalnej coraz większe znaczenie w patogenezie i progresji choroby przypisywane jest wpływowi układu odpornościowego na funkcjonowanie obwodowego i ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Szczególną rolę odgrywa przewlekły stan zapalny w obrębie OUN, który, w przeciwieństwie do ostrej odpowiedzi zapalnej, stanowiącej mechanizm obronny organizmu zwalczający bodźce uszkadzające tkanki oraz przywracający ich integralność, może powodować uszkodzenia w obrębie mózgowia. Aktywacja procesów prozapalnych prowadzi do zwiększonej produkcji A β 42 przez astrocyty. Akumulacja blaszek amyloidowych, uszkadzających neurony, aktywuje komórki mikrogleju i stymuluje produkcję prozapalnych cytokin, takich jak IFN- γ (*interferon gamma*), IL-1 β (*interleukin 1 β*) i TNF- α (*tumor necrosis factor α*) (Tan *et al.*, 2013). Zaburzenia funkcjonowania neuronów zaistniałe w wyniku oddziaływania tych mechanizmów prowadzą do aktywacji mikrogleju i ponownego zwiększenia produkcji A β , skutkując dodatkowym nasileniem procesów uszkadzających neurony (Whittington *et al.*, 2017).

Proces neurozapalenia (*neuroinflammation*) w AD rozpoczyna się już na etapie łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment*, MCI) i postępuje wraz z progresją choroby. Badacze wskazują na kluczowe znaczenie nieprawidłowości w wygaszeniu odpowiedzi zapalnej (*inflammatory resolution*) w rozwoju przewlekłego stanu zapalnego. Wygaszenie odpowiedzi zapalnej następuje przy udziale wyspecjalizowanych mediatorów wygaszenia – SPM (*specialised pro-resolving mediators*), będących pochodnymi długołańcuchowych wielonienasyconych

kwasów tłuszczowych (*long-chain polyunsaturated fatty acids*, LC-PUFA) omega-3: dokozaheksaenowego (DHA) – rezolwiny serii D, protektyny, marezyny; eikozapentaenowego (EPA) – rezolwiny serii E; oraz omega-6 PUFA – kwasu arachidonowego – lipoksyny (via LOX, *aspirin-triggered lipoxins* – via-COX-2) (Whittington *et al.*, 2017).

PRZECIWPALNE WŁAŚCIWOŚCI KWASÓW TŁUSZCZOWYCH OMEGA-3

Kwasy tłuszczowe omega-3 należą, podobnie jak omega-6, do grupy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA). Na etapie przemian enzymatycznych obie grupy konkurują o te same enzymy, w wyniku czego powstają eikozanoidy – hormony tkankowe biorące udział w reakcji zapalnej, m.in. prostaglandyny (PG), prostacykliny (PGI), tromboksan (TXA), leukotrieny (LT) i lipoksyny (LX). Eikozanoidy powstałe z omega-6 wykazują wysoką aktywność biologiczną nawet w małych ilościach, natomiast ich nadmiar skutkuje nasileniem działań: prozakrzepowego, prozapalnego i zwiększeniem proliferacji komórek (m.in. nowotworowych). Z drugiej strony omega-3 są prekursorami eikozanoidów o działaniu przeciwzakrzepowym, przeciwzapalnym, przeciwnowotworowym.

Wyniki badań przekrojowych wskazują, że odpowiednia (niższa niż w diecie zachodniej) proporcja omega-6 do omega-3 poprawia odpowiedź zapalną i funkcjonowanie poznawcze osób starszych. Ponadto zwyczajne żywieniowe zbliżone do diety śródziemnomorskiej, o niskiej proporcji omega-6 do omega-3, są związane z niższym ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych i AD (Andruchow *et al.*, 2017).

Ostatnie doniesienia naukowe (Harris, 2018) wskazują jednak na związek pogorszenia funkcji poznawczych i występowania AD ze statusem zawartości EPA i DHA na membranach czerwonych krwinek (*red blood cell*, RBC) – jako najdokładniejszym wskaźnikiem zawartości omega-3 w organizmie. Autorzy są zdania, że jest to parametr znacznie istotniejszy niż proporcja omega-6/omega-3, a przeciwzapalne interwencje dietetyczne powinny uwzględniać w większym stopniu spożycie EPA i DHA niż redukcję omega-6.

Kwasy tłuszczowe omega-3 LC-PUFA wykazują właściwości przeciwzapalne, m.in. regulują ekspresję specyficznych cytokin i chemokin, są prekursorem SPM, zmniejszają neurozapalenie i produkcję A β , a także redukują ilość prozapalnych eikozanoidów (Fiala *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2013). Ponadto wykazano ich istotną rolę w modulacji mechanizmów wrodzonej odporności poprzez wpływ na zmianę fenotypu makrofagów w M1–M2, co wiąże się ze zwiększeniem fagocytozy A β (Fiala *et al.*, 2018).

Zależność między spożyciem EPA i DHA a AD i otępieniem wskazuje na korzyści płynące z jedzenia tłustych ryb morskich, jednak efekt ten nie zawsze jest uzyskiwany za pomocą suplementacji omega-3. Przeprowadzona w 2015 roku

metaanaliza 21 badań przekrojowych dowiodła, że spożycie tłustych ryb morskich (będących głównym źródłem żywieniowym EPA i DHA) oraz suplementacja DHA wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju otępienia i AD (Zhang *et al.*, 2015). Takiego wniosku nie potwierdziła jednak druga metaanaliza opublikowana w tym samym roku (Wu *et al.*, 2015). Badania obserwacyjne wskazują na powiązanie zwiększonego spożycia tłustych ryb morskich z mniejszym ryzykiem AD (Gillette-Guyonnet *et al.*, 2013). Jednak autorzy opublikowanego w ostatnich latach badania klinicznego (MAPT) wskazują na brak istotnego wpływu n-3 PUFA (800 mg DHA i 225 mg EPA/dobę) na pogorszenie funkcji poznawczych u osób starszych (Andrieu *et al.*, 2017). Niezwykle istotna w kontekście powyższych doniesień naukowych wydaje się analiza przyczyn tych rozbieżności. Dane dotyczące wpływu omega-3 na rozwój i przebieg AD powinny uwzględniać kilka istotnych zmiennych wpływających na rezultaty badań. Do czynników tych można zaliczyć:

- a) etap choroby – omega-3 PUFA wydają się bardziej skuteczne na wcześniejszych etapach AD, w fazie przedklinicznej – MCI (Gillette-Guyonnet *et al.*, 2013) oraz w AD o łagodnym nasileniu (Canhada *et al.*, 2018);
- b) czas suplementacji (od kilku tygodni do kilku lat);
- c) różnice genetyczne w obrębie grupy badanej (APOE $\epsilon 4$ vs non-APOE $\epsilon 4$) warunkujące dystrybucję EPA i DHA w organizmie;
- d) różnice w dawce EPA i DHA (od 200 mg do 2 g/dobę);
- e) różne źródła omega-3 PUFA [oleje roślinne lub suplementy diety będące źródłem jedynie prekursora EPA i DHA – kwasu alfa-linolenowego (ALA) lub oleje z ryb – zawierające EPA i DHA] – przekształcenie ALA w EPA i DHA jest zależne od zawartości omega-6 w diecie;
- f) proporcja omega-6/omega-3;
- g) pomiar poziomu n-3 PUFA w osoczu lub bardziej dokładny pomiar EPA i DHA na membranach RBC.

ZŁOŻONE INTERWENCJE DIETETYCZNE W AD I MCI

Najnowsze dane naukowe wskazują na większą skuteczność przeciwzapalnego działania w MCI i AD suplementacji wieloskładnikowej oraz złożonych interwencji żywieniowych w porównaniu z zastosowaniem pojedynczych składników. Spośród wszystkich czynników dietetycznych szczególną rolę w zapobieganiu AD i progresji choroby poprzez zwiększenie klirensu A β i działanie przeciwzapalne, poza przedstawionymi powyżej LC-PUFA (EPA i DHA), mają: witaminy z grupy B (kwas foliowy, witaminy B₆ i B₁₂), witamina D₃, resweratrol i kurkumina (Fiala *et al.*, 2018). Zgodnie z badaniami przedstawionymi poniżej połączenie kwasów tłuszczowych omega-3 z wymienionymi wcześniej substancjami wchodzącymi w skład złożonych interwencji dietetycznych wydaje się przynosić więcej korzyści niż każdy czynnik z osobna.

Witaminy z grupy B

Metaanaliza randomizowanych badań klinicznych (*randomised clinical trials*, RCT) (Clarke *et al.*, 2014) przeprowadzona na 22 000 seniorów ujawniła brak istotnego wpływu witamin z grupy B, obniżających poziom homocysteiny (głównie kwasu foliowego), na poszczególne funkcje poznawcze oraz globalne funkcjonowanie poznawcze. Ponadto van Dijk i wsp. (2016) wykazali brak wpływu witaminy B₁₂ i kwasu foliowego na funkcje śródbłonka naczyniowego i stan zapalny u osób starszych z hiperhomocysteinemią. Z drugiej strony wyniki uzyskane w RCT VITACOG wskazują na zmniejszenie atrofii mózgu i spowolnienie pogorszenia funkcjonowania poznawczego (*cognitive decline*) u pacjentów z MCI stosujących witaminy z grupy B w porównaniu z placebo (de Jager *et al.*, 2012). Dodatkowo Chen i wsp. (2016) wykazali w RCT korzyści płynące z suplementacji kwasu foliowego w AD w postaci zwiększenia wyników w MMSE (Mini-Mental State Examination) oraz zmniejszenia poziomów A β ₄₀, PSI-mRNA i TNF α -mRNA w grupie eksperymentalnej w porównaniu z kontrolną. Autorzy sugerowali, że przyczyną różnic między grupami jest wpływ na stan zapalny. Niezwykle istotne w kontekście roli omega-3 w AD wydają się rezultaty Smitha i wsp. (2016), które wskazują, że witaminy z grupy B spowalniają atrofię mózgu i pogorszenie funkcjonowania poznawczego, jednak wyłącznie u pacjentów z dobrym wyjściowym poziomem omega-3 w osoczu. Autorzy sugerują, że suplementacja EPA i DHA wraz z witaminami z grupy B może wpłynąć na poprawę funkcjonowania połączeń synaptycznych u pacjentów z MCI i podkreślają korzyści płynące ze złożonej suplementacji, uwzględniającej oba składniki.

Witamina D₃

Nowe kierunki badań obserwacyjnych obejmujące wpływ stężenia witaminy D₃ [25(OH)D₃] w osoczu na rozwój AD wskazują istnienie odwrotnej zależności między nimi. Im niższe stężenie witaminy D₃ we krwi, tym większe ryzyko rozwoju AD. Osoby starsze doświadczające subiektywnego pogorszenia pamięci (*subjective memory decline*, SCD) z niższym poziomem D₃ są bardziej narażone na pogorszenie funkcjonowania poznawczego niż te z wysokim poziomem D₃. Ponadto autorzy międzynarodowych rekomendacji dotyczących suplementacji witaminy D₃ podkreślają, że jej właściwości antyoksydacyjne oraz przeciwzapalnie działają ochronnie na mózg (Chhetri *et al.*, 2018).

Mimo że dane pochodzące z badań na modelach zwierzęcych wskazywały na jej właściwości stymulujące fagocytozę i usuwanie A β , badania na ludziach nie potwierdziły związku między poziomem krążącego w organizmie 25(OH)D a ilością A β w mózgu osób starszych. Istnieją jednak doniesienia, że specyficzny receptor dla witaminy D (*vitamin D receptor*, VDR) może odgrywać istotną

rolę w aktywacji komórek mikrogleju oraz wspomagać mechanizmy przeciwzapalne w obrębie mózgu (Lue *et al.*, 2010).

Wnioski z RCT, polegającego na suplementacji wysokich dawek D₃ (cholekalcyferolu) w ilości 4000 IU/dobę, pokazały poprawę w zakresie pamięci niewerbalnej po 18 tygodniach stosowania suplementacji. Autorzy sugerują, że suplementacja u pacjentów z wyjściowym stężeniem 25(OH)D <75 nmol/l może być jeszcze bardziej korzystna (Pettersen, 2017).

Obecnie prowadzone jest duże (N = 25 875) RCT (VITAL) dotyczące wpływu D₃ (2000 IU/dobę) i omega-3 LC-PUFA (Omacor® fish oil, 1 g/dobę) w pierwotnej prewencji nowotworów i chorób układu sercowo-naczyniowego, którego rezultaty mogą być pomocne również w AD ze względu na związek otępień alzheimerowskiego i naczyniopochodnego. Pogorszenie funkcji poznawczych jest jednym z aspektów diagnozowanych przez badaczy (Manson *et al.*, 2012).

Resweratrol

Resweratrol jest polifenolową pochodną stilbenu zawartą w winogronach, winie czerwonym, jagodach, malinach, jabłkach, śliwkach oraz orzeszkach ziemnych. Prace poświęcone neuroprotektynnej aktywności resweratrolu opierają się na jego zdolności do usuwania wolnych rodników tlenowych, hamowania aktywacji mikrogleju, zmniejszenia odpowiedzi zapalnej indukowanej obecnością LPS (lipopolisacharydów) lub Aβ w mikrogleju, hamowania produkcji prozapalnych cytokin IL-1β i TNF-α, a także wytwarzania przeciwzapalnej IL-10 (Moussa *et al.*, 2017). Ponadto resweratrol zmniejsza uszkodzenia neuronów w wyniku aktywacji NAD⁺-zależnych deacetylaz (m.in. SIRT1), zwanych sirtuinami (Braidy *et al.*, 2016). Prace ostatnich lat (RCT) pokazują, że resweratrol jest w stanie wpływać na procesy neurozapalenia i akumulację Aβ w łagodnej i umiarkowanej AD (Martin, 2017), a także poprawia funkcjonowanie wrodzonej odporności i usprawnia zdolności poznawcze u pacjentów z polimorfizmem ApoE ε3/ε3 w porównaniu z ApoE ε3/ε4 (Famenini *et al.*, 2017). Wyniki kolejnego RCT ukazują istotną różnicę w 52. tygodnia badania w zawartości Aβ40 w płynie mózgowo-rdzeniowym (PMR) i osoczu na korzyść pacjentów w grupie interwencyjnej (resweratrol), jednak autorzy zaobserwowali również zmniejszenie objętości mózgu u osób w grupie eksperymentalnej w porównaniu z placebo (Turner *et al.*, 2015). Najnowsze badania podkreślają znaczenie resweratrolu w modulacji neurozapalenia oraz wspomaganie swoistej odpowiedzi immunologicznej. Warta uwagi jest również ostatnia metaanaliza, której autorzy sugerują, że suplementacja resweratrolu wpływa na poprawę funkcjonowania poznawczego u osób dorosłych, widoczną w badaniu neuropsychologicznym, przede wszystkim w zakresie odroczonego rozpoznawania listy słów (Marx *et al.*, 2018).

W kontekście złożonej suplementacji nie bez znaczenia pozostają wyniki jednego z RCT (N = 37), porównującego zastosowanie placebo oraz suplementacji płynnym preparatem SmartFish® (3 g omega-3 PUFAs – DHA i EPA, 10 µg witaminy D₃, 150 mg resweratrolu oraz 8 g izolatu białek serwatkowych) w grupie osób starszych. Po 6 miesiącach badania autorzy nie znaleźli istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie pomiaru funkcji poznawczych ogółem oraz w poszczególnych domenach. Jednak po dłuższym czasie okazało się, że suplementacja wpłynęła modulująco na profagocytarne makrofagi M1–M2. Dodatkowo po 3 latach suplementacji poprawiło się funkcjonowanie poznawcze pacjentów MCI (Fiala *et al.*, 2018; Moran *et al.*, 2018).

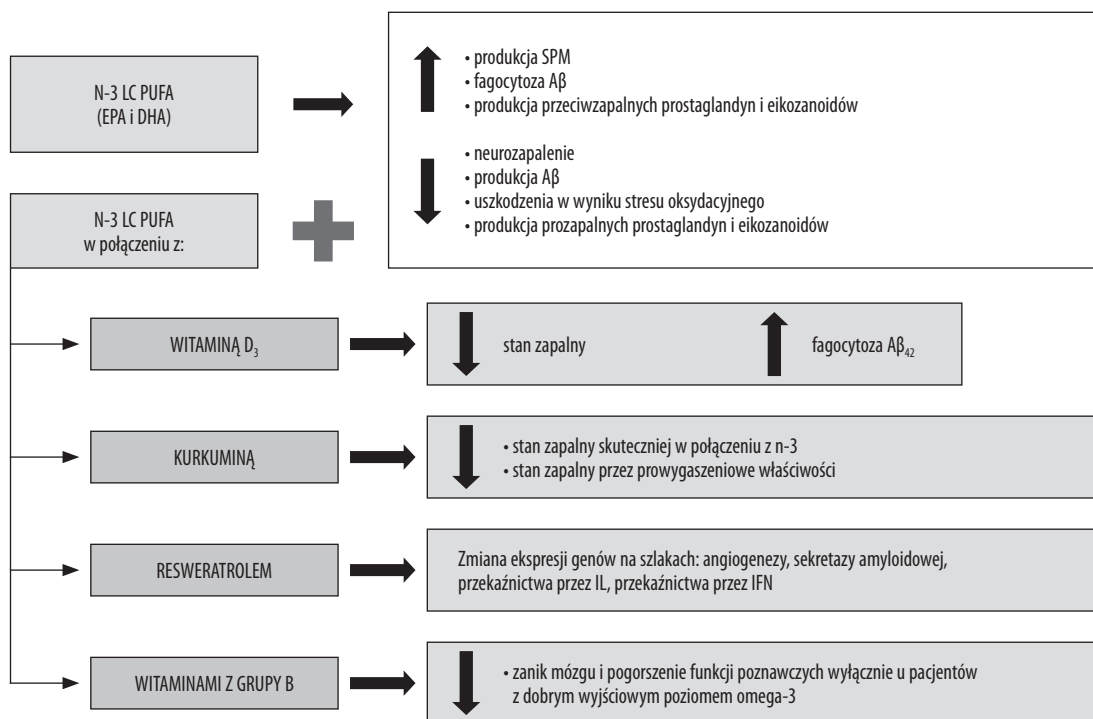
Kurkumina

Aktywność biologiczna kurkuminy – przeciwutleniacza polifenolowego pozyskiwanego z ostryżu długiego (*Curcuma longa*) – obejmuje hamowanie: przebiegu NF-κB, ekspresji cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz produkcji prozapalnych cytokin IL-1β i IL-6. Dodatkowo kurkumina wykazuje działanie antyoksydacyjne, zmniejsza koncentrację utlenionych białek, lipidów, TNF-α oraz TGF-β (Kuszeński *et al.*, 2018).

W badaniach przeprowadzonych na grupie seniorów populacji azjatyckiej (N = 1010) zaobserwowano, że wyższe spożycie curry (przyprawy zawierającej kurkumę i pieprz) było związane z wyższymi wynikami w MMSE w porównaniu z unikaniem curry lub jej rzadkim spożyciem (Ng *et al.*, 2006). Wnioski dotyczące zastosowania kurkuminy w AD płynące z RCT ostatnich lat nie są jednoznaczne. Istnieją zarówno RCT podkreślające wpływ kurkuminy na wytwarzanie Aβ oraz zmniejszenie przewlekłego stanu zapalnego w mózgu (Panahi *et al.*, 2015), jak również wskazujące na brak istotnej statystycznie różnicy w funkcjonowaniu poznawczym między grupami (eksperymentalną – kurkumina i placebo) u pacjentów z AD. Autorzy podkreślają jednak, że przeciwzapalne właściwości kurkuminy mogą być skuteczniejsze na wcześniejszych etapach choroby – w MCI (Goozee *et al.*, 2016). Ponadto Kuszeński i wsp. (2018) wskazują na synergistyczne działanie omega-3 LC-PUFA i kurkuminy w zwalczaniu stanu zapalnego, podkreślając ich „prowygaszeniowe” właściwości, które mogą wiązać się z poprawą funkcjonowania poznawczego.

PODSUMOWANIE

Z badań naukowych przeprowadzonych w ostatnich latach wynika, że kwasy tłuszczowe omega-3 LC-PUFA są istotnym czynnikiem przeciwzapalnym w MCI i AD – regulującym ekspresję cytokin prozapalnych, zmniejszającym neurozapalenie i produkcję Aβ, a także wykazującym zdolności redukcji ilości prozapalnych eikozanoidów. Dodatkowo, będąc prekursorem SPM, mają właściwości



Aβ – β-amyloid; **DHA** – kwas dokozaheksaenowy; **EPA** – kwas eikozapentaenowy; **IFN** – interferon; **IL** – interleukiny; **LC-PUFA** – długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe; **SPM** – wyspecjalizowane mediatory wygaszenia.

Ryc. 1. Przeciwzapalne właściwości jednoskładnikowych i wieloskładnikowych (opartych na LC-PUFA n-3 – EPA i DHA) interwencji dietetycznych w AD

„prowygaszeniowe” – ograniczające przewlekłą odpowiedź zapalną, która wiąże się z progresją choroby (ryc. 1) (Fiala *et al.*, 2018; Tan *et al.*, 2013). Ponadto ich wpływ na modulację mechanizmów wrodzonej odporności przez zmianę fenotypu makrofagów M1–M2 wiąże się ze zwiększeniem fagocytozy Aβ (Fiala *et al.*, 2018). Źródłem dużych ilości tych kwasów tłuszczowych w diecie są tłuste ryby morskie: śledź, makrela, łosoś, pstrąg, szprot, sardynki oraz halibut, a także suplementy diety – różniące się jednak między sobą ich zawartością. Przeprowadzone w ostatnim czasie RCT i metaanalizy wykazują dodatkowo większą skuteczność złożonych interwencji żywieniowych – połączenia kwasów tłuszczowych omega-3 z kurkumina, resweratolem, witaminą D₃ oraz witaminami z grupy B – niż poszczególnych czynników osobno (ryc. 1). Czynnikiem, który należy brać pod uwagę w dietoterapii AD, jest także etap choroby – omega-3 LC-PUFA wydają się bardziej skuteczne we wcześniejszych stadiach AD, w fazie przedklinicznej – MCI (Gillette-Guyonnet *et al.*, 2013) oraz w AD o łagodnym nasileniu (Canhada *et al.*, 2018).

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

Andrieu S, Guyonnet S, Coley N *et al.*; MAPT Study Group: Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2017; 16: 377–389.

Andruchow ND, Konishi K, Shatenstein B *et al.*: A lower ratio of omega-6 to omega-3 fatty acids predicts better hippocampus-dependent spatial memory and cognitive status in older adults. *Neuropsychology* 2017; 31: 724–734.

Braidly N, Jugder BE, Poljak A *et al.*: Resveratrol as a potential therapeutic candidate for the treatment and management of Alzheimer's disease. *Curr Top Med Chem* 2016; 16: 1951–1960.

Canhada S, Castro K, Perry IS *et al.*: Omega-3 fatty acids' supplementation in Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutr Neurosci* 2018; 21: 529–538.

Chen H, Liu S, Ji L *et al.*: Folic acid supplementation mitigates Alzheimer's disease by reducing inflammation: a randomized controlled trial. *Mediators Inflamm* 2016; 2016: 5912146.

Chhetri JK, de Souto Barreto P, Soriano G *et al.*: Vitamin D, homocysteine and n-3PUFA status according to physical and cognitive functions in older adults with subjective memory complaint: results from cross-sectional study of the MAPT trial. *Exp Gerontol* 2018; 111: 71–77.

Clarke R, Bennett D, Parish S *et al.*; B-Vitamin Treatment Trialists' Collaboration: Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals. *Am J Clin Nutr* 2014; 100: 657–666.

van Dijk SC, Enneman AW, Swart KM *et al.*: Effect of vitamin B12 and folic acid supplementation on biomarkers of endothelial function and inflammation among elderly individuals with hyperhomocysteinemia. *Vasc Med* 2016; 21: 91–98.

- Famenini S, Rigali EA, Olivera-Perez HM et al.: Increased intermediate M1-M2 macrophage polarization and improved cognition in mild cognitive impairment patients on ω -3 supplementation. *FASEB J* 2017; 31: 148–160.
- Fiala M, Restrepo L, Pellegrini M: Immunotherapy of mild cognitive impairment by ω -3 supplementation: why are amyloid- β antibodies and ω -3 not working in clinical trials? *J Alzheimers Dis* 2018; 62: 1013–1022.
- 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.
- Goozee KG, Shah TM, Sohrabi HR et al.: Examining the potential clinical value of curcumin in the prevention and diagnosis of Alzheimer's disease. *Br J Nutr* 2016; 115: 449–465.
- Harris WS: The Omega-6:Omega-3 ratio: a critical appraisal and possible successor. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2018; 132: 34–40.
- 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.
- Kuszewski JC, Wong RHX, Howe PRC: Can curcumin counteract cognitive decline? Clinical trial evidence and rationale for combining ω -3 fatty acids with curcumin. *Adv Nutr* 2018; 9: 105–113.
- Lue LF, Kuo YM, Beach T et al.: Microglia activation and anti-inflammatory regulation in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2010; 41: 115–128.
- Manson JE, Bassuk SS, Lee IM et al.: The VITamin D and Omega-3 Trial (VITAL): rationale and design of a large randomized controlled trial of vitamin D and marine omega-3 fatty acid supplements for the primary prevention of cancer and cardiovascular disease. *Contemp Clin Trials* 2012; 33: 159–171.
- Martin I: Resveratrol for Alzheimer's disease? *Sci Transl Med* 2017; 9: pii: eaam6055.
- Marx W, Kelly JT, Marshall S et al.: Effect of resveratrol supplementation on cognitive performance and mood in adults: a systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev* 2018; 76: 432–443.
- Moran C, Scotto di Palumbo A, Bramham J et al.: Effects of a six-month multi-ingredient nutrition supplement intervention of omega-3 polyunsaturated fatty acids, vitamin D, resveratrol, and whey protein on cognitive function in older adults: a randomised, double-blind, controlled trial. *J Prev Alzheimers Dis* 2018; 5: 175–183.
- Moussa C, Hebron M, Huang X et al.: Resveratrol regulates neuroinflammation and induces adaptive immunity in Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation* 2017; 14: 1.
- Ng TP, Chiam PC, Lee T et al.: Curry consumption and cognitive function in the elderly. *Am J Epidemiol* 2006; 164: 898–906.
- Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N et al.: Antioxidant and anti-inflammatory effects of curcuminoid-piperine combination in subjects with metabolic syndrome: a randomized controlled trial and an updated meta-analysis. *Clin Nutr* 2015; 34: 1101–1108.
- Pettersen JA: Does high dose vitamin D supplementation enhance cognition? A randomized trial in healthy adults. *Exp Gerontol* 2017; 90: 90–97.
- Smith D, Refsum H, Oulhaj A et al.: Beneficial interactions between B vitamins and omega-3 fatty acids in the prevention of brain atrophy and of cognitive decline in early stage Alzheimer's disease. *FASEB J* 2016; 30 Suppl: abstract 407.6.
- Tan MS, Yu JT, Jiang T et al.: The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2013; 48: 875–882.
- Turner RS, Thomas RG, Craft S et al.: Alzheimer's Disease Cooperative Study: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of resveratrol for Alzheimer disease. *Neurology* 2015; 85: 1383–1391.
- Whittington RA, Planel E, Terrando N: Impaired resolution of inflammation in Alzheimer's disease: a review. *Front Immunol* 2017; 8: 1464.
- Wu S, Ding Y, Wu F et al.: Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 48: 1–9.
- Zhang Y, Chen J, Qiu J et al.: Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: a dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2015; 103: 330–340.