

## Rola wybranych czynników ryzyka w etiopatogenezie i przebiegu choroby Alzheimera

The role of selected risk factors in the aetiology and the course of Alzheimer's disease

<sup>1</sup> Zakład Dietetyki, Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup> Kliniczny Oddział Neurologiczny z Pododdziałem Leczenia Udarów, 4. Wojskowy Szpital Kliniczny we Wrocławiu

<sup>3</sup> Uniwersyteckie Centrum Rehabilitacji, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J.M. Radeckiego we Wrocławiu

Adres do korespondencji: Zakład Dietetyki, Katedra Gastroenterologii i Hepatologii, Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Uniwersytecki Szpital Kliniczny im. J.M. Radeckiego, ul. Borowska 213, 50-556 Wrocław, tel.: 717 332 170, e-mail: robindud@op.pl

Praca finansowana ze środków własnych

### Streszczenie

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) stanowi jedną z najczęstszych przyczyn otępienia w wieku starszym. Ma charakter postępujący i prowadzi do stopniowej degeneracji mózgu. Zapadalność na AD wzrasta wraz z wiekiem. Etiologia choroby jest wieloczynnikowa. Składają się na nią interakcje pomiędzy czynnikami genetycznymi a środowiskowymi, w tym m.in. stylem życia, dietą, aktywnością fizyczną i nałogami. Uważa się, że sposób odżywiania zbliżony w składzie do diety śródziemnomorskiej ma ochronne działanie i sprzyja długotrwałemu życiu w zdrowiu. Podwyższone stężenie homocysteiny oraz obniżone stężenie witaminy B<sub>12</sub> może pośrednio wpływać na rozwój AD. Natomiast zwiększone spożycie kwasu foliowego, witaminy C i E może działać ochronnie. Niekorzystny wpływ na rozwój AD odnotowano zarówno w przypadku zbyt dużej masy ciała, jak i w przebiegu niedożywienia. Podkreśla się również związek pomiędzy naczyniopochodnym uszkodzeniem mózgu a rozwojem otępienia. Przemawia za tym fakt, że odpowiednia dieta, prawidłowy stan odżywienia, brak cukrzycy, unikanie palenia papierosów oraz zwrócenie uwagi na aktywność fizyczną odgrywają istotną rolę w zapobieganiu nie tylko chorobom układu sercowo-naczyniowego, ale także AD. Dane epidemiologiczne dowodzą, iż wraz ze starzeniem się społeczeństwa częstość występowania AD będzie wzrastać, tym samym zwiększy się liczba osób niezdolnych do samodzielnego funkcjonowania. Następstwem tego będzie wzrost obciążeń medycznych, kulturowych i ekonomicznych całego społeczeństwa. Dlatego znaczenie poszczególnych czynników ryzyka AD powinno być nadal zgłębiane, a skuteczna profilaktyka wprowadzana już we wczesnym okresie życia.

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimera, czynniki ryzyka, dieta, aktywność fizyczna, nałogi

### Summary

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia among elderly. It is a progressive, neurodegenerative disease. Morbidity of AD rises with age. Aetiology of AD is multifactorial and it compounds of genetics and environmental factors including general lifestyles, diet, physical activity smoking and alcohol abuse. It is believed that a diet similar in composition to the Mediterranean diet has a protective effect and promotes a long life in health. Hyperhomocysteinemia and a diet deficient in B<sub>12</sub> is indirectly associated with AD. On the other hand, supplementation of vitamins C, E and folate in diet can be protective from AD. Both, obesity and undernutrition, can increase the risk of development of AD. The importance of correlation between vascular disease of the brain and dementia is undeniable. It is supported by the fact that appropriate diet, proper nutritional status, absence of diabetes, avoiding smoking and attention to physical activity play an important role not only in preventing cardiovascular diseases,

but also the AD. Epidemiological studies suggest that the incidence of AD will continue to rise along with aging population, which will increase the amount of disable people due to AD impacting medical, cultural and economic aspects of the society. Therefore the role of individual factors should have been investigated still and prophylactic activities must have been introduced in the early age.

**Key words:** Alzheimer's disease, risk factors, diet, physical activity, addiction

## WSTĘP

Choroba Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD) jest główną przyczyną otępienia w wieku starszym. Objawia się stopniowo postępującą, nieodwracalną neurodegeneracją mózgu, pogarszaniem się funkcji poznawczych, behawioralnych oraz upośledzeniem codziennego funkcjonowania i związaną z tym stopniową utratą niezależności. Ryzyko zachorowania zwiększa posiadanie allela epsilon cztery (*ApoE4*) genu apolipoproteiny E (*ApoE*). Częstość występowania choroby rośnie z wiekiem i dlatego w związku ze starzeniem się populacji wzrasta też częstość występowania i rozpowszechnienie choroby Alzheimera, co z kolei skutkuje zwiększeniem obciążeń dotyczących zarówno osób dotkniętych chorobą, jak i całego społeczeństwa. W Stanach Zjednoczonych najszybciej powiększającą się populacją są osoby powyżej 85. roku życia<sup>(1)</sup>. Z tej grupy 40% osób ma zaburzenia poznawcze<sup>(2)</sup>. Choroba Alzheimera, w zależności od źródła, jest przyczyną tych zaburzeń w około 60–80% przypadków<sup>(3,4)</sup>. Początkowo szacowano, że częstość występowania zespołów otępiennych będzie podwajać się co 5 lat<sup>(5)</sup>. Dane US Census Bureau pozwalają przewidywać, że liczba osób po 65. roku życia, wynosząca w roku 2000 około 35 milionów, zwiększy się do roku 2050 do 70 milionów, natomiast populacja osób po 85. roku życia zwiększy się z 4,2 miliona w roku 2000 do 21 milionów w roku 2050<sup>(1)</sup>. Regionem, z którego posiadamy relatywnie mało danych dotyczących zapadalności i rozpowszechnienia otępień, są kraje Europy, głównie Środkowo-Wschodniej. W ostatnich latach zostały przeprowadzone w Europie dwa duże badania: EURODEM (European Community Concerted Action on the Epidemiology and Prevention), którego wyniki opublikowano w 1991 roku<sup>(6)</sup>, oraz badanie, którego wyniki opublikowali Ferri i wsp. w 2005 roku<sup>(7)</sup>. Rezultaty tych badań pozwalają przyjąć, że szacunkowa liczba osób z demencją mieszkających w Unii Europejskiej wynosi między 5,3 a 5,8 mln ludzi. Oznacza to, że nieco ponad 1% obywateli Unii Europejskiej cierpi na jedną z postaci demencji<sup>(2)</sup>. W Polsce populacja powyżej 65. roku życia liczy obecnie około 4 milionów osób (11%), a zgodnie z przyjętymi szacunkami w 2030 roku będzie liczyć około 8 mln. Obok postępującego wydłużania się życia w wielu krajach, szczególnie rozwiniętych, ma miejsce dodatkowo spadek urodzeń. Aktualnie zachodzące procesy demograficzne nakazują więc założyć, że częstość

występowania choroby Alzheimera i innych zespołów otępiennych, dla których wiek jest podstawowym czynnikiem ryzyka, może wzrosnąć odpowiednio do przewidywanego wzrostu liczebności populacji<sup>(2)</sup>. Dlatego też AD stanowi ważny problem zdrowia publicznego, a odkrywanie czynników etiologicznych mogących zapobiec, zwolnić bądź zatrzymać postęp choroby Alzheimera jest potrzebą nagłą i niezbędną. W związku z powyższym wiedza o przyczynach zespołów otępiennych staje się przedmiotem licznych badań w wielu krajach. Mimo że dokładna etiologia choroby pozostaje nieznana, eksperci zgadzają się, że jest ona wieloczynnikowa, jako połączenie interakcji pomiędzy czynnikami genetycznymi, środowiskowymi a stylem życia, w tym dietą, aktywnością fizyczną i paleniem papierosów<sup>(8)</sup>. W ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania rolą żywienia i stylu życia w prewencji i leczeniu AD. Badania prowadzone na zwierzętach pokazują, że żywienie oraz hormony biorące udział w tym procesie (m.in. cholecystokina i grelina) mogą zwiększać zdolności poznawcze<sup>(9,10)</sup>. Autorzy licznych publikacji zwracają uwagę na wpływ różnych pokarmów i składników codziennej diety na procesy związane z pamięcią. Zwraca się uwagę chociażby na rolę kwasu dokozaheksaenowego (DHA), oliwy z oliwek czy jagód. Badano także wpływ diety śródziemnomorskiej, bogatej w warzywa i owoce, oliwę z oliwek, ryby i owoce morza na redukcję ryzyka wystąpienia AD.

W pracy przedstawiono wybrane czynniki ryzyka mające prawdopodobnie istotne znaczenie w rozwoju AD, na których obecność w naszym życiu w większości przypadków jesteśmy w stanie świadomie wpływać.

## DIETA

Sposób i jakość żywienia są istotnymi czynnikami środowiskowymi wywierającymi wpływ na organizm człowieka niezależnie od płci, wieku czy współistniejących chorób. Prawidłowe odżywianie jest ważnym elementem stylu życia, odgrywającym istotną rolę w procesie starzenia biologicznego człowieka. Jakość spożywanej żywności stanowi również doniosły element prewencji i leczenia niezakaźnych, przewlekłych chorób metabolicznych, których częstotliwość występowania wzrasta wraz z wiekiem<sup>(11)</sup>. Do wspomnianych chorób zaliczamy również choroby neurozwyrodnieniowe, a wśród nich AD. W coraz większej liczbie publikacji podkreśla się rolę sposobu żywienia i składników

diety w rozwoju i leczeniu chorób otępiennych<sup>(12-14)</sup>. Po-  
wszechnie wiadomo, że niedobory składników odżyw-  
czych oraz źle zbilansowana energetycznie dieta mogą  
prowadzić do zaburzeń funkcjonowania organizmu.  
Tym samym niektóre składniki pożywienia mogą speł-  
niać funkcję ochronną, zmniejszającą ryzyko rozwoju  
chorób. Przeprowadzone badania epidemiologiczne  
podkreślają rolę diety śródziemnomorskiej w reduk-  
cji ryzyka rozwoju demencji i AD<sup>(15,16)</sup>. Dieta ta, bogata  
w warzywa i owoce, rośliny strączkowe, oliwę z oliwek,  
pełnoziarniste pieczywo, ryby i owoce morza, uwzględ-  
niająca zmniejszone spożycie czerwonego mięsa, sta-  
nowi źródło wszystkich składników pokarmowych.  
Znaczenie poszczególnych składników diety śródziem-  
nomorskiej w zapobieganiu rozwojowi zaburzeń funk-  
cji poznawczych potwierdzają liczne, niezależne bada-  
nia. Z czteroletnich obserwacji przeprowadzonych przez  
Berr i wsp. wynika, że dieta bogata w oliwę z oliwek  
zmniejsza ryzyko deficytów poznawczych wśród osób  
starszych<sup>(17)</sup>. We Francji przeprowadzono trwające 7 lat  
badanie wśród 1416 osób w wieku co najmniej 68 lat –  
oceniało w nim wpływ spożycia ryb i mięsa na ryzyko  
rozwoju demencji<sup>(18)</sup>. Zwiększone spożycie ryb i owoców  
morza (przynajmniej 1 raz w tygodniu) było związane  
z istotnie mniejszą częstością występowania demencji.  
Korzyści ze spożycia ryb potwierdziło również bada-  
nie obejmujące znacznie większą populację – 6158 osób  
w wieku co najmniej 65 lat<sup>(19)</sup>. Hunga i wsp. dowiedli,  
że spożycie tłustych ryb wiązało się z mniejszym ryzy-  
kiem otępienia i AD u ludzi bez allela epsilon cztery  
(*ApoE4*) genu apolipoproteiny E (*ApoE*)<sup>(20)</sup>. W czasie  
wieloletniej obserwacji przeprowadzonej wśród szwedz-  
kich bliźniąt wykazano, że spożycie warzyw i owoców  
związane było z mniejszym ryzykiem rozwoju demencji  
i AD u kobiet<sup>(21)</sup>. W badaniu z udziałem 193 zdrowych  
ochotników (w wieku od 45 do 102 lat) wykazano, że  
niezależnie od płci, wieku, wartości BMI czy parame-  
trów gospodarki lipidowej osoby z większym dziennym  
spożyciem warzyw i owoców osiągały lepsze wyniki te-  
stów oceniających funkcje poznawcze<sup>(22)</sup>. Dieta zbliżona  
składem do diety śródziemnomorskiej, w świetle obec-  
nych doniesień, wydaje się więc właściwym sposobem  
postępowania umożliwiającym wolniejszy spadek zdol-  
ności poznawczych, zmniejszającym ryzyko progresji łag-  
odnych zaburzeń funkcji poznawczych do AD, obni-  
żającym ogólne ryzyko rozwoju AD oraz redukującym  
wszystkie przyczyny śmiertelności u pacjentów z AD<sup>(23)</sup>.  
Tym samym spożycie dużej ilości ryb, olejów roślin-  
nych, warzyw ubogich w skrobię, owoców o niskim  
indeksie glikemicznym oraz produktów pozbawionych  
dodatku cukru należy uznać za godne polecenia<sup>(24)</sup>. Po-  
wyższa dieta jest również zgodna z postępowaniem die-  
tetycznym zalecanym w celu obniżenia ryzyka chorób  
układu krążenia, otyłości, cukrzycy i nadciśnienia tętni-  
czego, a tym samym wydaje się dobrą drogą szeroko po-  
jętej profilaktyki zdrowotnej.

## STAN ODŻYWIENIA

Istotnym problemem spotykanym wśród ludzi starszych  
jest niedożywienie. Jest ono szczególnie częste wśród osób  
starszych przewlekłe chorych, przebywających w szpita-  
lach i placówkach opiekuńczo-leczniczych<sup>(25)</sup>. Niedoży-  
wienie i jego następstwa są niedoceniane w postępowaniu  
diagnostyczno-terapeutycznym i prowadzą m.in. do  
obniżenia funkcji poznawczych oraz zmniejszenia aktyw-  
ności fizycznej<sup>(26)</sup>. Soto i wsp. w trakcie czteroletniej ob-  
serwacji pacjentów z AD dowiedli, że utrata masy ciała  
była istotnym czynnikiem prognostycznym gwałtownego  
spadku funkcji poznawczych<sup>(27)</sup>. Niedożywienie wśród  
osób starszych jest następstwem niedostatecznego po-  
krycia zapotrzebowania energetycznego oraz zaburzeń  
procesów trawienia i wchłaniania, które prowadzą do  
niedoborów białkowo-energetycznych oraz makro- i mi-  
kroelementów. Następstwem problemów żywieniowych  
u osób starszych jest nie tylko niedożywienie, ale i oty-  
łość<sup>(28)</sup>. W wieku podeszłym, zarówno u osób otyłych,  
jak i szczupłych, pojawia się tendencja do zmniejszenia  
masy mięśniowej i przyrostu masy tłuszczowej, zwłasz-  
cza w okolicy brzucha. Nadmiar tkanki tłuszczowej jest  
udowodnionym czynnikiem ryzyka chorób układu ser-  
cowo-naczyniowego, nadciśnienia tętniczego, insulino-  
oporności i cukrzycy oraz zaburzeń gospodarki lipido-  
wej. Wieloletnie badania epidemiologiczne pozwoliły na  
wyciągnięcie wniosków, że zarówno nadwaga, jak i oty-  
łość w wieku około 45–50 lat wiążą się ze zwiększonym  
ryzykiem rozwoju demencji 20–25 lat później<sup>(29-31)</sup>. Prze-  
prowadzone metaanalizy potwierdzają, że zarówno nie-  
dożywienie, jak i nadwaga oraz otyłość zwiększają ryzyko  
demencji<sup>(32,33)</sup>. Co ważne, otyłość i towarzysząca jej często  
cukrzyca stanowią istotne i niezależnie od siebie czynniki,  
wpływając na ryzyko rozwoju AD<sup>(32)</sup>.

## WITAMINY

Niezależnie od wieku zdrowy sposób odżywiania i od-  
powiednia dieta zapewniają prawidłowy stan odżywienia  
oraz dostarczają organizmowi wszystkich niezbędnych  
składników pokarmowych, w tym mikro- i makroelemen-  
tów. Urozmaicona dieta, opierająca się na zaleceniach pi-  
ramidy zdrowego żywienia, jest prawidłowym sposobem  
postępowania. Należy pamiętać, że u osób w starszym  
wieku mamy często do czynienia ze współistniejącymi  
chorobami, a przede wszystkim ze zmianami inwolucyj-  
nymi dotyczącymi procesu trawienia i wchłaniania<sup>(28)</sup>.  
U osób w starszym wieku nieprawidłowo zbilansowana  
dieta oraz większe zapotrzebowanie na białka i witaminy,  
ze względu na gorsze ich wchłanianie, wiąże się ze znacz-  
nie zwiększonym ryzykiem utraty zdrowia<sup>(34)</sup>. Poza omó-  
wionymi wcześniej zagadnieniami z zakresu diety oraz  
stanu odżywienia w rozwoju AD ważną rolę odgrywa-  
ją witaminy. W wielu publikacjach na ten temat podkre-  
śla się rolę zarówno witamin antyoksydacyjnych (E, A, C,

karotenoidy), jak i witamin biorących udział w prawidłowym metabolizmie homocysteiny (witamina B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i kwas foliowy). Stres oksydacyjny oraz związany z nim stan zapalny mają istotne znaczenie w patogenezie przewlekłych, niezakaźnych chorób metabolicznych, takich jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, miażdżycy, nowotwory, a także choroba Parkinsona i AD. Witaminy antyoksydacyjne (E, A, C, karotenoidy) odgrywają kluczową rolę w usuwaniu wolnych rodników tlenowych z organizmu. Nadmierna ilość reaktywnych form tlenu oprócz rozwoju procesów zapalnych przyczynia się również do szybszego starzenia się organizmu. Tkanka nerwowa, ze względu na duże zużycie tlenu, zwiększoną gęstość mitochondrialną oraz dużą zawartość w błonach komórkowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, które łatwo ulegają peroksydacji, jest szczególnie wrażliwa na niekorzystne działanie wolnych rodników i nadtlenków<sup>(35)</sup>. Spośród witamin antyoksydacyjnych szczególną rolę w zapobieganiu powyższym procesom przypisuje się witaminie E (tokoferol). Już w latach 90. ubiegłego stulecia grupa naukowców z Australii, w programie poświęconym prewencji udaru mózgu, wykazała związek pomiędzy stężeniem witaminy E w surowicy krwi a funkcjami poznawczymi u ludzi powyżej 60. roku życia<sup>(36)</sup>. Perkins i wsp. stwierdzili istnienie związku pomiędzy niskim stężeniem w surowicy witaminy E a zaburzeniami funkcji poznawczych<sup>(37)</sup>. W badaniu tym, przeprowadzonym wśród 4809 uczestników, nie wykazano żadnych zależności pomiędzy poziomem witaminy A, C czy karotenoidów a funkcjami poznawczymi. Z kolei wyniki badania przeprowadzonego wśród 442 osób były odwrotne<sup>(38)</sup>. Perrig i wsp. dowiedli, że jedynie w przypadku kwasu askorbinowego i karotenoidów ich wyższe stężenie w osoczu wiązało się z lepszą wydajnością pamięci. Protekcyjne znaczenie spożycia zwiększonej liczby produktów zawierających witaminę E w zapobieganiu rozwojowi AD zaobserwowano w prospektywnym siedmioletnim badaniu przeprowadzonym wśród 815 zdrowych osób w wieku powyżej 65 lat<sup>(39)</sup>. Co ważne, zależność tę obserwowano jedynie w grupie osób bez *ApoE4*, a dostarczanie witamin antyoksydacyjnych, w tym witaminy E, w suplementach diety nie wiązało się z obniżeniem ryzyka rozwoju AD. Znaczenie odpowiedniej podaży witaminy E w diecie podkreślają Ortega i wsp. w publikacji analizującej sposób żywienia starszych osób przez 5 dni<sup>(40)</sup>. Badacze zaobserwowali, że mniejsze spożycie witaminy E w diecie oraz niższe jej stężenie w surowicy było związane z gorszymi wynikami testów oceniających funkcje poznawcze. Podkreśla się, że nie tylko sam alfa-tokoferol, ale różne formy witaminy E mogą spełniać ochronną funkcję w zapobieganiu AD<sup>(41)</sup>. Doniesienia co do roli pozostałych witamin antyoksydacyjnych są rozbieżne. W dużym prospektywnym badaniu kohortowym wykazano, że spożycie witaminy C, karotenoidów i flawonoidów nie miało wpływu na obniżenie ryzyka demencji lub AD<sup>(42)</sup>. Działanie takie wykazywało większe spożycie produktów zawierających witaminę E.

Z kolei w dużym prospektywnym badaniu Rotterdam Study wykazano, że wysokie spożycie zarówno witaminy E, jak i C było związane z niskim ryzykiem AD niezależnie od poziomu wykształcenia czy obecności *ApoE4* wśród 5395 uczestników powyżej 55. roku życia<sup>(43)</sup>. W prospektywnym badaniu z udziałem 4740 osób w wieku > 65 lat wykazano, że suplementacja witaminą E i C była związana ze zmniejszeniem częstości występowania AD<sup>(44)</sup>.

W badaniach na temat etiologii AD podkreśla się również ważną rolę witamin biorących udział w prawidłowym metabolizmie homocysteiny, tzn. witaminy B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i kwasu foliowego. Witaminy te są niezbędne do prawidłowego przebiegu reakcji z homocysteiną, która powstaje w organizmie jako związek pośredni między egzogenną, pochodzącą ze spożywanego białka metioniną a endogenną cysteiną. Homocysteina uważana jest obecnie za niezależny czynnik ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych i zakrzepowych. Uważa się, że podwyższone stężenie homocysteiny (hiperhomocysteinemia) może pośrednio wpływać na rozwój AD oraz szybkość odkładania się  $\beta$ -amyloidu w mózgu. Malaguarnera i wsp. wykazali u pacjentów z AD podwyższone stężenie homocysteiny oraz obniżone witaminy B<sub>12</sub><sup>(45)</sup>. W trwającym prawie 10 lat badaniu przeprowadzonym wśród starszych osób bez demencji zaobserwowano, że spożycie folianów wiązało się z mniejszym ryzykiem rozwoju AD<sup>(46)</sup>. Zależności takiej nie zaobserwowano w przypadku witaminy B<sub>12</sub>, witaminy C i karotenoidów. Dekadę temu ukazała się publikacja, której autorzy podkreślali, że monitorowanie w surowicy krwi poziomu witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego może mieć istotne znaczenie w zapobieganiu AD<sup>(47)</sup>. W badaniu przeprowadzonym wśród 370 osób powyżej 70. roku życia bez otępienia starczego zaobserwowano, że niski poziom witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego we krwi korelował ze zwiększonym ryzykiem rozwoju AD, a poziom kwasu foliowego poniżej 10 pmol/l i witaminy B<sub>12</sub> poniżej 150 pmol/l podwajały ryzyko demencji. W publikacji z 2012 roku Walker i wsp. na podstawie dwuletniej obserwacji wykazali, że długoterminowa suplementacja kwasu foliowego i witaminy B<sub>12</sub>, odpowiednio w dawce dobowej 400  $\mu$ g i 100  $\mu$ g, sprzyjała poprawie funkcji poznawczych<sup>(48)</sup>. Istnieją również doniesienia dotyczące dużych, prospektywnych badań, w których nie stwierdzono związku pomiędzy ryzykiem rozwoju AD a spożyciem witaminy B<sub>6</sub>, witaminy B<sub>12</sub> i kwasu foliowego<sup>(49,50)</sup>. Odpowiedź na temat roli witamin w prewencji i łagodzeniu objawów AD nie jest więc jednoznaczna, dlatego istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań uwzględniających wiele innych zależności, m.in. obecność chorób przewlekłych czy też konieczność podaży witamin w diecie lub w postaci suplementów.

## TŁUSZCZE

Podkreśla się znaczenie w codziennej diecie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (PUFA), należących



do rodziny omega-6 (kwas linolowy) i omega-3 (kwas  $\alpha$ -linolenowy). Kwasy te umożliwiają organizmowi produkcję długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LC-PUFA), które z kolei są prekursorami m.in. leukotrienów, prostaglandyn i składników błon komórkowych. Źródłem kwasu linolowego w diecie człowieka są oleje roślinne (słonecznikowy, sojowy, kukurydziany, z pestek winogron), a kwasów z rodziny omega-3 – ryby, olej lniany i orzechy włoskie. O pozytywnym znaczeniu spożycia ryb w zapobieganiu AD była już wcześniej mowa<sup>(16-18)</sup>. Autorzy wspomnianych publikacji dowiedli, że spożycie ryb oraz owoców morza zmniejsza ryzyko rozwoju otępienia oraz AD. Co ważne, Barberger-Gateau i wsp. na podstawie siedmioletniej obserwacji doszli do wniosków, że zwiększone spożycie ryb i owoców morza (przynajmniej 1 raz w tygodniu) było związane z istotnie mniejszą częstością występowania demencji<sup>(16)</sup>. Znaczenie spożycia ryb w codziennej diecie podkreślają również autorzy wspomnianego wcześniej badania Rotterdam Study<sup>(51)</sup>. Kalmijn i wsp. zaobserwowali, że wysokie spożycie tłuszczu ogółem, tłuszczów nasyconych i cholesterolu wiązało się ze zwiększonym ryzykiem demencji, a dieta bogata w ryby prowadziła do zmniejszenia ryzyka rozwoju tych zaburzeń, a zwłaszcza AD. Za korzystnymi efektami wynikającymi prawdopodobnie ze spożycia ryb i owoców morza opowiadają się także autorzy kolejnej publikacji, w której udowadniają, że zwiększona zawartość kwasów tłuszczowych omega-3 w surowicy krwi i w diecie wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka rozwoju demencji<sup>(52)</sup>. Z kolei w badaniu prowadzonym przez 21 lat wykazano, że umiarkowane spożycie tłuszczów nienasyconych w średnim wieku ma działanie ochronne, natomiast umiarkowane spożycie tłuszczów nasyconych może zwiększyć ryzyko AD<sup>(53)</sup>. W badaniu, w którym okres obserwacji pacjentów bez demencji w wieku > 65 lat wynosił średnio 3,9 roku, wykazano, że zwiększone spożycie nasyconych kwasów tłuszczowych zwiększało ryzyko AD, natomiast duża zawartość PUFA w diecie wiązała się z mniejszym ryzykiem rozwoju AD. Podobne znaczenie miało spożycie tłuszczów roślinnych i wysoki stosunek PUFA do nasyconych kwasów tłuszczowych<sup>(54)</sup>. Jednak w trwającym prawie 10 lat prospektywnym badaniu obejmującym 5395 uczestników nie stwierdzono zależności pomiędzy spożyciem ryb (niezależnie od rodzaju i ilości ryb) a ryzykiem demencji czy też AD<sup>(55)</sup>. W badaniu tym nie zaobserwowano również istotnej zależności pomiędzy spożyciem PUFA a ryzykiem demencji czy AD. Kröger i wsp. w prospektywnym, kohortowym badaniu także nie stwierdzili związku pomiędzy spożyciem PUFA (zarówno omega-3, jak i omega-6) a demencją i AD<sup>(56)</sup>. Określenie znaczenia tłuszczów, a zwłaszcza PUFA, w etiopatogenezie AD wymaga więc dalszych badań. Biorąc jednak pod uwagę obecny stan wiedzy na temat roli PUFA, szczególnie rodziny omega-3, w spadku ryzyka choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego i udaru mózgu, należy sądzić, że również w przypadku AD mają one

potencjalnie ochronne działanie, chociażby poprzez mechanizmy korzystnie wpływające na naczynia krwionośne i działanie przeciwmiażdżycowe.

## CUKRZYCA

Uważa się, że obecność cukrzycy typu II zwiększa około dwukrotnie ryzyko rozwoju AD<sup>(57-59)</sup>. Wiele badań wykazało zwiększone ryzyko rozwoju zmian neurodegeneracyjnych oraz naczyniowych u pacjentów z demencją i współtowarzyszącą cukrzycą<sup>(60-62)</sup>. Obecność cukrzycy w średnim wieku lub długi czas trwania choroby mogą odgrywać kluczową rolę w rozwoju AD oraz innego typu demencji<sup>(63,64)</sup>. Ważna, szczególnie dla prewencji, jest obserwacja, że graniczne wartości glikemii wiążą się ze zwiększonym ryzykiem rozwoju demencji i AD, a ryzyko to jest niezależne od przyszłego rozwoju cukrzycy<sup>(65)</sup>. W wieloletnim badaniu wykazano związek między nieprawidłową sekrecją insuliny w populacji 2322 mężczyzn w średnim wieku a zwiększonym ryzykiem rozwoju AD do 32 lat później<sup>(66)</sup>. Do podobnych wniosków doszli autorzy publikacji ze Szwecji, co dokumentuje związek przyczynowy pomiędzy zaburzeniami gospodarki węglowodanowej a patomechanizmami odgrywającymi rolę w rozwoju AD<sup>(67)</sup>.

## ALKOHOL

Autorzy licznych publikacji starają się znaleźć odpowiedź na pytanie o wpływ spożycia alkoholu na rozwój zespołów otępiennych<sup>(68,69)</sup>. Uważa się, że nadmierne picie alkoholu (3–4 drinki na dobę) jest związane ze zwiększonym ryzykiem demencji i zaburzeń poznawczych. Autorzy ostatnich prac poglądowych na ten temat twierdzą natomiast, że średnie do umiarkowanego spożycie alkoholu przez dorosłych (2 drinki na dzień dla mężczyzn, 1 drink na dzień dla kobiet) nie zwiększa ryzyka demencji oraz nie powoduje pogorszenia funkcji poznawczych<sup>(70,71)</sup>. Korzystne działanie przypisuje się przede wszystkim czerwonemu winu spożywanemu jako dodatek do posiłków<sup>(72)</sup>. Wywiera ono ochronny wpływ nie tylko w przypadku choroby Alzheimera (AD), ale przede wszystkim w chorobach sercowo-naczyniowych. Zarówno Panza, jak i Neafsey podkreślają, że „ochronny” efekt umiarkowanego spożycia etanolu w większości dotychczas przeprowadzonych badań wiązał się z brakiem *ApoE4*<sup>(70,71)</sup>. Aktualnie nie jest możliwe ścisłe określenie optymalnej dawki alkoholu, której spożycie miałoby korzystny wpływ na funkcje poznawcze i sprzyjałoby zapobieganiu demencji. Podobnie brak jednoznacznych informacji na temat roli *ApoE4*. Odpowiedź na te pytania mogą przynieść jedynie prospektywne, randomizowane badania.

## NIKOTYNIZM

Powszechnie wiadomo, że palenie papierosów jest czynnikiem ryzyka wielu zagrażających życiu chorób, w tym

chorób naczyniowych oraz nowotworów. Mimo to w niektórych rozwiniętych krajach nadal obserwuje się wzrost częstości palenia tytoniu, zwłaszcza wśród młodych dorosłych. Wiadomo, że nikotynizm skraca długość życia oraz zwiększa ryzyko chorób układu sercowo-naczyniowego, jednak niektóre badania sugerują, że wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia chorób neurodegeneracyjnych, takich jak np. choroba Parkinsona<sup>(73)</sup>. Związek nikotynizmu z chorobami otępiennymi pozostaje nadal kontrowersyjny i nie do końca poznany. Niektóre badania sugerują, że palenie zmniejsza ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych<sup>(74)</sup>. Jednakże w większości współczesnych badań, jak np. w badaniu Rotterdam Study, palenie stanowiło czynnik ryzyka wystąpienia AD, podważając ryzyko wystąpienia choroby u palaczy w stosunku do osób niepalących<sup>(75)</sup>. Z powodu długiej fazy przedklinicznej AD należy identyfikować oraz oceniać wpływ czynników ryzyka AD, które już w wieku średnim prowadzą do powolnej neurodegeneracji, która z kolei w wieku starszym może doprowadzić do rozwoju AD<sup>(76)</sup>. Niewiele jest badań ukazujących związek palenia papierosów przez młodych ludzi z wystąpieniem otępienia w wieku starszym. Ponadto większość tych badań charakteryzuje się stosunkowo krótkim okresem obserwacyjnym (2–7 lat)<sup>(75,77–79)</sup>. Kilka badań oceniających związek palenia w wieku średnim prowadzono w homogenicznych populacjach. Jedno z nich, skupione na ocenie ilościowej palenia, pokazało, że ryzyko choroby Alzheimera rośnie wraz z liczbą wypalanych papierosów<sup>(80)</sup>, podczas gdy kolejne badania podnosiły temat związku ryzyka AD u palaczy w zależności od nosicielstwa *ApoE4*<sup>(76,81,82)</sup>. W badaniu rotterdamkim podkreślano, że palenie zwiększa ryzyko wystąpienia AD, szczególnie u osób pozbawionych *ApoE4*. Inne badanie wykazywało istnienie związku pomiędzy paleniem a ryzykiem hospitalizacji z powodu otępienia. Ryzyko to było większe u palaczy<sup>(75)</sup>. Częstość występowania otępienia, podobnie jak nikotynizmu, różni się w zależności od rasy. Niektóre badania pokazują, że częstość występowania zarówno nikotynizmu, jak i AD jest wyższa u Afroamerykanów<sup>(83,84)</sup>. Rusanen i wsp. stwierdzili, że istnieje związek pomiędzy liczbą wypalanych papierosów w wieku średnim a wystąpieniem AD oraz otępienia naczyniopochodnego<sup>(85)</sup>. Autorzy badania zaobserwowali podwyższone ryzyko AD wśród palących więcej niż 2 paczki dziennie w porównaniu z osobami niepalącymi. W grupie osób palących 1 do 2 paczek dziennie lub 0,5 do 1 paczki dziennie obserwowano również podwyższone ryzyko w porównaniu z osobami niepalącymi, jednak nieznacznego stopnia, natomiast palenie mniej niż 0,5 paczki dziennie nie wpływało istotnie na ryzyko AD w porównaniu z brakiem nałogu.

### AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

Choć aktywność fizyczna ma ochronny wpływ na funkcje mózgu niezależnie od wieku, w szczególności dotyczy

to ludzi starszych<sup>(86)</sup>. Większość dostępnych badań i obserwacji dokumentuje, że aktywność fizyczna korzystnie wpływa na funkcje poznawcze oraz chroni przed wystąpieniem AD<sup>(87–94)</sup>. W kilku badaniach nie potwierdzono tego wpływu<sup>(95,96)</sup>. Wielu autorów dokonało przeglądu dotychczasowej literatury podejmującej temat aktywności fizycznej w AD. Tseng i wsp. na podstawie badań opublikowanych w latach 2006–2009 stwierdzili, że powtarzany przez 6 tygodni wysiłek fizyczny o czasie trwania 60 minut, podejmowany przynajmniej 3 razy w tygodniu<sup>(97)</sup>, polepsza funkcje poznawcze. Angevaren starała się wyjaśnić, jakie składowe wysiłki fizycznego mają najistotniejszy wpływ na funkcje poznawcze. Autorka ta w 2007 roku opublikowała wyniki badania prowadzonego w latach 1995–2000 wśród 1927 zdrowych kobiet i mężczyzn w wieku 45–70 lat. Uzyskane przez nią wyniki przemawiały za tym, że intensywność oraz różnorodność ćwiczeń wpływały korzystnie na funkcje poznawcze, które pozostawały jednak bez związku z czasem ich trwania<sup>(94)</sup>. Równoległe prowadzone są badania oceniające związek braku aktywności fizycznej z występowaniem AD. Istnieje kilka potencjalnych czynników, przez które brak aktywności fizycznej przyczynia się do zwiększenia ryzyka AD<sup>(98)</sup>. Po pierwsze, brak aktywności fizycznej pociąga za sobą zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia nadciśnienia tętniczego, otyłości oraz cukrzycy, które z kolei zwiększają ryzyko wystąpienia AD<sup>(99)</sup>. Po drugie, aktywność fizyczna wydaje się mieć bezpośredni, korzystny wpływ na funkcję mózgu u ludzi i zwierząt<sup>(100)</sup>. Rolland, dokonując przeglądu badań typu *follow-up* w 2008 roku, stwierdził, że w 20 z 24 badań brak aktywności fizycznej wiązał się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia dysfunkcji poznawczych<sup>(101)</sup>. Podsumowując, należy stwierdzić, że dane naukowe dotyczące korzystnego wpływu aktywności fizycznej na funkcje poznawcze wydają się obiecujące, nie wiemy jednak, za pomocą jakich mechanizmów wysiłek fizyczny chroni przed AD<sup>(102)</sup> ani też jaki jest wpływ aktywności fizycznej bądź jej braku w poszczególnych okresach życia na późniejszy rozwój AD. W tym zakresie istnieje również potrzeba prowadzenia dalszych badań.

### OD CHOROBY NACZYNIOWEJ MÓZGU DO AD

Aby uzyskać pełen obraz czynników ryzyka prowadzących do AD, nie sposób pominąć choroby naczyniowej mózgu, która jest częstą przyczyną zaburzeń poznawczych i otępienia w podeszłym wieku<sup>(103,104)</sup>. Alvarez-Sabin i wsp. stwierdzili, że w pierwszych latach po udarze częstość otępienia wzrasta dwukrotnie<sup>(105)</sup>. Autorzy innego badania dowodzą, że u około 30% osób, które przeżyły udar, otępienie występuje po 6 miesiącach od przebytego incydentu naczyniowego<sup>(106)</sup>. Kokmen i wsp. zaobserwowali, że ryzyko otępienia u pacjentów po udarze rośnie aż 9-krotnie w porównaniu z grupą kontrolną<sup>(107)</sup>. Ponadto wiadomo, że ryzyko wystąpienia otępienia po udarze rośnie, gdy

udar występuje u osoby starszej, słabo wykształconej, z wcześniej występującymi zaburzeniami poznawczymi lub z przebyłym naczyniopochodnym uszkodzeniem mózgowia bądź cukrzycą. Wymienione czynniki środowiskowe, wpływające na ryzyko wystąpienia AD, są jednocześnie czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Dlatego kładąc nacisk na prewencję pierwotną tych chorób, które stanowią najczęstszą przyczynę zgonu, jednocześnie zmniejszamy ryzyko wystąpienia AD w wieku starszym.

## ZAKOŃCZENIE

Zgodnie z prognozami epidemiologów wraz ze starzeniem się społeczeństwa częstość występowania choroby Alzheimera będzie wzrastać. Skuteczna prewencja i łagodzenie objawów związanych z AD są więc istotne. Odpowiednie, świadome postępowanie, mające na celu zapobieganie ujawnieniu się, opóźnienie w czasie lub zmniejszanie rozpowszechnienia zaburzeń funkcji poznawczych, pozwoli na dłuższe samodzielne funkcjonowanie osób starszych w społeczeństwie, opóźniając tym samym moment uzależnienia chorych z AD od opieki rodzinny lub osób trzecich. Aktualnie dostępne leki zmniejszają nasilenie objawów AD, jednak nie powstrzymują rozwoju choroby ani nie przyczyniają się do jej wyleczenia. Tym bardziej istotna jest znajomość czynników ryzyka AD mających wpływ na jej wystąpienie oraz przebieg. Oprócz uwarunkowań genetycznych AD istotna jest analiza czynników środowiskowych, na których wystąpienie i związane z tym następstwa w wielu przypadkach mamy wpływ. Styl życia, w tym sposób odżywiania oraz unikanie używek, a także aktywność fizyczna odgrywają istotną rolę w zapobieganiu chorobom układu sercowo-naczyniowego. Niewątpliwie mają one też znaczenie w prewencji AD. Rola tych czynników powinna być zatem nadal badana, a profilaktyka wprowadzana już we wczesnym okresie życia. Wiele faktów przemawia za istotną rolą prawidłowego sposobu odżywiania, czynników żywieniowych i aktywności fizycznej w AD. Obecny stan wiedzy nie pozwala jednoznacznie sformułować zaleceń żywieniowych, których przestrzeganie znalazłoby zastosowanie w prewencji AD. Rola diety śródziemnomorskiej wpływającej pozytywnie na stan zdrowia i zmniejszenie ryzyka wielu chorób wydaje się niekwestionowana. Doniesienia na temat znaczenia pojedynczych składników diety, chociażby jagód<sup>(108)</sup>, nie wydają się mocno uargumentowane i wymagają dalszych analiz.

Przedstawiony w artykule przegląd piśmiennictwa utwierdza w przekonaniu, że potrzebne są dalsze wieloletnie badania epidemiologiczne uwzględniające czynniki ryzyka i występujące między nimi zależności.

## PIŚMIENNICTWO: BIBLIOGRAPHY:

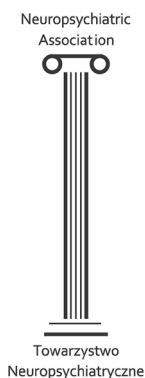
1. Neugroschl J., Sano M.: An update on treatment and prevention strategies for Alzheimer's disease. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2009; 9: 368–376.
2. Opala G.: Epidemiologia otępień w perspektywie prognoz demograficznych. W: Leszek J. (red.): *Choroby otępienne. Teoria i praktyka*. Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2011.
3. Yaffe K., Middleton L.E., Lui L.Y. i wsp.: Mild cognitive impairment, dementia, and their subtypes in oldest old women. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 631–636.
4. Atti A.R., Palmer K., Volpato S. i wsp.: Late-life body mass index and dementia incidence: nine-year follow-up data from the Kungsholmen Project. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2008; 56: 111–116.
5. Hendrie H.C.: Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 1998; 6 (supl. 1): 3–18.
6. Hofman A., Rocca W.A., Brayne C. i wsp.: The prevalence of dementia in Europe: a collaborative study of 1980–1990 findings. *Int. J. Epidemiol.* 1991; 20: 736–748.
7. Ferri C.P., Prince M., Brayne C. i wsp.: Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005; 366: 2112–2117.
8. Barreto Pde S.: Alzheimer's disease: learning from the past, looking to the future. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2013; 28: 304–305.
9. Flood J.F., Smith G.E., Morley J.E.: Modulation of memory processing by cholecystokinin: dependence on the vagus nerve. *Science* 1987; 236: 832–834.
10. Diano S., Farr S., Benoit S. i wsp.: Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat. Neurosci.* 2006; 9: 381–388.
11. Solfrizzi V., Panza F., Frisardi V. i wsp.: Diet and Alzheimer's disease risk factors or prevention: the current evidence. *Expert Rev. Neurother.* 2011; 11: 677–708.
12. Volicer L.: Can dietary intervention help in management of problem behaviors in dementia? *J. Nutr. Health Aging* 2009; 13: 499–501.
13. Shatenstein B., Kergoat M.J., Reid I., Chicoine M.E.: Dietary intervention in older adults with early-stage Alzheimer dementia: early lessons learned. *J. Nutr. Health Aging* 2008; 12: 461–469.
14. Salva A., Andrieu S., Fernandez E. i wsp.: Health and nutritional promotion program for patients with dementia (NutriAlz Study): design and baseline data. *J. Nutr. Health Aging* 2009; 13: 529–537.
15. Scarmeas N., Stern Y., Mayeux R. i wsp.: Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 216–225.
16. Knopman D.S.: Mediterranean diet and late-life cognitive impairment: a taste of benefit. *JAMA* 2009; 302: 686–687.
17. Berr C., Portet F., Carriere I. i wsp.: Olive oil and cognition: results from the three-city study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009; 28: 357–364.
18. Barberger-Gateau P., Letenneur L., Deschamps V. i wsp.: Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 932–933.
19. Morris M.C., Evans D.A., Tangney C.C. i wsp.: Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1849–1853.
20. Huang T.L., Zandi P.P., Tucker K.L. i wsp.: Benefits of fatty fish on dementia risk are stronger for those without *APOE* ε4. *Neurology* 2005; 65: 1409–1414.
21. Hughes T.F., Andel R., Small B.J. i wsp.: Midlife fruit and vegetable consumption and risk of dementia in later life in Swedish twins. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 2010; 18: 413–420.

22. Polidori M., Praticó D., Mangialasche F. i wsp.: High fruit and vegetable intake is positively correlated with antioxidant status and cognitive performance in healthy subjects. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 17: 921–927.
23. Sofi F., Macchi C., Abbate R. i wsp.: Effectiveness of the Mediterranean diet: can it help delay or prevent Alzheimer's disease? *J. Alzheimers Dis.* 2010; 20: 795–801.
24. Solfrizzi V., Frisardi V., Seripa D. i wsp.: Mediterranean diet in predementia and dementia syndromes. *Curr. Alzheimer Res.* 2011; 8: 520–542.
25. Tamura B.K., Bell C.L., Masaki K.H., Amella E.J.: Factors associated with weight loss, low BMI, and malnutrition among nursing home patients: a systematic review of the literature. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2013; 14: 649–655.
26. Pertkiewicz M.: Niedozżywienie i jego następstwa. *Post. Żywnienia Klin.* 2008; 3: 4–8.
27. Soto M., Secher M., Gillette-Guyonnet S. i wsp.: Weight loss and rapid cognitive decline in community-dwelling patients with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 28: 647–654.
28. Poniewierka E.: Problemy żywieniowe u osób w wieku starszym. W: Leszek J. (red.): *Choroby otępienne. Teoria i praktyka.* Wydawnictwo Continuo, Wrocław 2011.
29. Kivipelto M., Ngandu T., Fratiglioni L. i wsp.: Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1556–1560.
30. Whitmer R., Gunderson E., Barrett-Connor E. i wsp.: Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005; 330: 1360–1365.
31. Fitzpatrick A.L., Kuller L.H., Lopez O.L. i wsp.: Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 336–342.
32. Profenno L., Porsteinsson A., Faraone S.: Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol. Psychiatry* 2010; 67: 505–512.
33. Anstey K.J., Cherbuin N., Budge M., Young J.: Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes. Rev.* 2011; 12: e426–e437.
34. Marshall T.A., Stumbo P.J., Warren J.J., Xie X.J.: Inadequate nutrient intakes are common and are associated with low diet variety in rural, community-dwelling elderly. *J. Nutr.* 2001; 131: 2192–2196.
35. Selvatici R., Marani L., Marino S., Siniscalchi A.: In vitro mitochondrial failure and oxidative stress mimic biochemical features of Alzheimer disease. *Neurochem. Int.* 2013; 63: 112–120.
36. Schmidt R., Hayn M., Reinhard B.: Plasma antioxidants and cognitive performance in middle-aged and older adults: results of the Austrian Stroke Prevention Study. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1998; 46: 1407–1410.
37. Perkins A.J., Hendrie H.C., Callahan C.M. i wsp.: Association of antioxidants with memory in a multiethnic elderly sample using the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am. J. Epidemiol.* 1999; 150: 37–44.
38. Perrig W.J., Perrig P., Stähelin H.B.: The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1997; 45: 718–724.
39. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L.: Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer diseases in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230–3237.
40. Ortega R.M., Requejo A.M., López-Sobaler A., Andres P.: Cognitive function in elderly people is influenced by vitamin E status. *J. Nutr.* 2002; 132: 2065–2068.
41. Morris M.C., Evans D.A., Tangney C.C. i wsp.: Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 81: 508–514.
42. Devore E.E., Grodstein F., van Rooij F.J. i wsp.: Dietary antioxidants and long-term risk of dementia. *Arch. Neurol.* 2010; 67: 819–825.
43. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A. i wsp.: Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 3223–3229.
44. Zandi P.P., Anthony J.C., Khachaturian A.S. i wsp.: Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 82–88.
45. Malaguarnera M., Ferri R., Bella R. i wsp.: Homocysteine, vitamin B<sub>12</sub> and folate in vascular dementia and in Alzheimer disease. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2004; 42: 1032–1035.
46. Corrada M.M., Kawas C.H., Hallfrisch J. i wsp.: Reduced risk of Alzheimer's disease with high folate intake: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Alzheimers Dement.* 2005; 1: 11–18.
47. Wang H.X., Wahlin A., Basun H. i wsp.: Vitamin B<sub>12</sub> and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 1188–1194.
48. Walker J.G., Batterham P.J., Mackinnon A.J. i wsp.: Oral folic acid and vitamin B-12 supplementation to prevent cognitive decline in community-dwelling older adults with depressive symptoms – the Beyond Ageing Project: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2012; 95: 194–203.
49. Morris M.C., Evans D.A., Schneider J.A. i wsp.: Dietary folate and vitamins B-12 and B-6 not associated with incident Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2006; 9: 435–443.
50. Nelson C., Wengreen H.J., Munger R.G., Corcoran C.D.: Dietary folate, vitamin B-12, vitamin B-6 and incident Alzheimer's disease: the Cache County Memory, Health and Aging Study. *J. Nutr. Health Aging* 2009; 13: 899–905.
51. Kalmijn S., Launer L.J., Ott A. i wsp.: Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann. Neurol.* 1997; 42: 776–782.
52. Lopez L., Kritiz-Silverstein D., Barrett Connor E.: High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: the Rancho Bernardo study. *J. Nutr. Health Aging* 2011; 15: 25–31.
53. Laitinen M., Ngandu T., Rovio S. i wsp.: Fat intake at midlife and risk of dementia and Alzheimer's disease: a population-based study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2006; 22: 99–107.
54. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. i wsp.: Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 194–200. Erratum in: *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1072.
55. Devore E.E., Grodstein F., van Rooij F.J. i wsp.: Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90: 170–176.
56. Kröger E., Verreault R., Carmichael P.H. i wsp.: Omega-3 fatty acids and risk of dementia: the Canadian Study of Health and Aging. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 90: 184–192.
57. Luchsinger J.A., Tang M.X., Shea S., Mayeux R.: Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63: 1187–1192.
58. Peila R., Rodriguez B.L., Launer L.J.: Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002; 51: 1256–1262.
59. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J.L. i wsp.: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 661–666.
60. Akomolafe A., Beiser A., Meigs J.B. i wsp.: Diabetes mellitus and risk of developing Alzheimer disease: results from the Framingham Study. *Arch. Neurol.* 2006; 63: 1551–1555.
61. Irie F., Fitzpatrick A.L., Lopez O.L. i wsp.: Enhanced risk for Alzheimer disease in persons with type 2 diabetes and APOE ε4: the Cardiovascular Health Study Cognition Study. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 89–93.



62. Biessels G., Staekenborg S., Brunner E. i wsp.: Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 64–74.
63. Roberts R.O., Geda Y.E., Knopman D.S. i wsp.: Association of duration and severity of diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2008; 65: 1066–1073.
64. Cheng G., Huang C., Deng H., Wang H.: Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern. Med. J.* 2012; 42: 484–491.
65. Xu W., Qiu C., Winblad B., Fratiglioni L.: The effect of borderline diabetes mellitus on the risk of dementia and Alzheimer disease. *Diabetes* 2007; 56: 211–216.
66. Rönnekaa E., Zethelius B., Sundelöf J. i wsp.: Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 71: 1065–1071.
67. Xu W.L., von Strauss E., Qiu C.X. i wsp.: Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer's disease: a population based cohort study. *Diabetologia* 2009; 52: 1031–1039.
68. Lindeman R.D., Wayne S.J., Baumgartner R.N., Garry P.J.: Cognitive function in drinkers compared to abstainers in the New Mexico elder health survey. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2005; 60: 1065–1070.
69. Panza F., Capurso C., D'Introno A. i wsp.: Alcohol drinking, cognitive functions in older age, predementia, and dementia syndromes. *J. Alzheimers Dis.* 2009; 17: 7–31.
70. Neafsey E.J., Collins M.A.: Moderate alcohol consumption and cognitive risk. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2011; 7: 465–484.
71. Panza F., Frisardi V., Seripa D. i wsp.: Alcohol consumption in mild cognitive impairment and dementia: harmful or neuroprotective? *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2012; 27: 1218–1238.
72. Gunzerath L., Faden V., Zakhari S., Warren K.: National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism report on moderate drinking. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2004; 28: 829–847.
73. Allam M.F., Campbell M.J., Hofman A. i wsp.: Smoking and Parkinson's disease: systematic review of prospective studies. *Mov. Disord.* 2004; 19: 614–621.
74. Wang C.C., Lu T.H., Liao W.C. i wsp.: Cigarette smoking and cognitive impairment: a 10-year cohort study in Taiwan. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2010; 51: 143–148.
75. Reitz C., den Heijer T., van Duijn C. i wsp.: Relation between smoking and risk of dementia and Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology* 2007; 69: 998–1005.
76. Launer L.J., Andersen K., Dewey M.E. i wsp.: Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease: results from EURODEM pooled analyses. EURODEM Incidence Research Group and Work Group, European Studies of Dementia. *Neurology* 1999; 52: 78–84.
77. Ott A., Slioter A.J., Hofman A. i wsp.: Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet* 1998; 351: 1840–1843.
78. Aggarwal N.T., Bienias J.L., Bennett D.A. i wsp.: The relation of cigarette smoking to incident Alzheimer's disease in a biracial urban community population. *Neuroepidemiology* 2006; 26: 140–146.
79. Juan D., Zhou D.H., Li J. i wsp.: A 2-year follow-up study of cigarette smoking and risk of dementia. *Eur. J. Neurol.* 2004; 11: 277–282.
80. Tyas S.L., White L.R., Petrovitch H. i wsp.: Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol. Aging* 2003; 24: 589–596.
81. Kivipelto M., Rovio S., Ngandu T. i wsp.: Apolipoprotein E  $\epsilon 4$  magnifies lifestyle risks for dementia: a population-based study. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12: 2762–2771.
82. Rosengren A., Skoog I., Gustafson D., Wilhelmsen L.: Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch. Intern. Med.* 2005; 165: 321–326.
83. Gurland B.J., Wilder D.E., Lantigua R. i wsp.: Rates of dementia in three ethnorracial groups. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 1999; 14: 481–493.
84. Zang E.A., Wynder E.L.: Smoking trends in the United States between 1969 and 1995 based on patients hospitalized with non-smoking-related diseases. *Prev. Med.* 1998; 27: 854–861.
85. Rusanen M., Kivipelto M., Quesenberry C. Jr i wsp.: Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch. Intern. Med.* 2011; 171: 333–339.
86. Balsamo S., Willardson J.M., Frederico Sde S. i wsp.: Effectiveness of exercise on cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Int. J. Gen. Med.* 2013; 24: 387–391.
87. Weuve J., Kang J.H., Manson J.E. i wsp.: Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA* 2004; 292: 1454–1461.
88. Middleton L.E., Mitnitski A., Fallah N. i wsp.: Changes in cognition and mortality in relation to exercise in late life: a population based study. *PLoS ONE* 2008; 3: e3124.
89. Larson E.B., Wang L., Bowen J.D. i wsp.: Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann. Intern. Med.* 2006; 144: 73–81.
90. Podewils L.J., Guallar E., Kuller L.H. i wsp.: Physical activity, *APOE* genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am. J. Epidemiol.* 2005; 161: 639–651.
91. Rovio S., Kåreholt I., Helkala E.L. i wsp.: Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 705–711.
92. Wang L., Larson E.B., Bowen J.D., van Belle G.: Performance-based physical function and future dementia in older people. *Arch. Intern. Med.* 2006; 166: 1115–1120.
93. Yoshitake T., Kiyohara Y., Kato I. i wsp.: Incidence and risk factors of vascular dementia and Alzheimer's disease in a defined elderly Japanese population: the Hisayama Study. *Neurology* 1995; 45: 1161–1168.
94. Angevaren M., Vanhees L., Wendel-Vos W. i wsp.: Intensity, but not duration, of physical activities is related to cognitive function. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.* 2007; 14: 825–830.
95. Verghese J., Lipton R.B., Katz M.J. i wsp.: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2508–2516.
96. Wilson R.S., Mendes De Leon C.F., Barnes L.L. i wsp.: Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 742–748.
97. Tseng C.N., Gau B.S., Lou M.F.: The effectiveness of exercise on improving cognitive function in older people: a systematic review. *J. Nurs. Res.* 2011; 2: 119–131.
98. Barnes D.E., Haight T.J., Mehta K. i wsp.: Secondhand smoke, vascular disease, and dementia incidence: findings from the cardiovascular health cognition study. *Am. J. Epidemiol.* 2010; 171: 292–302.
99. High Blood Pressure, 2010. Adres: [www.cdc.gov/obesity/index.html](http://www.cdc.gov/obesity/index.html).
100. Barnes D.E., Yaffe K.: The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol.* 2011; 10: 819–828.
101. Rolland Y., Abellan van Kan G., Vellas B.: Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic prospective. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2008; 9: 390–405.
102. Brown B.M., Peiffer J.J., Sohrabi H.R. i wsp.: Intense physical activity is associated with cognitive performance in the elderly. *Transl. Psychiatry* 2012; 2: e191.
103. Knopman D.S.: Dementia and cerebrovascular disease. *Mayo Clin. Proc.* 2006; 81: 223–230.
104. Knopman D., Boland L.L., Mosley T. i wsp.: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators: Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-age adults. *Neurology* 2001; 56: 42–48.

105. Álvarez-Sabín J., Román G.: Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke* 2011; 42 (supl.): S40–S43.
106. Tatemichi T.K., Desmond D.W., Stern Y. i wsp.: Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1994; 57: 202–207.
107. Kokmen E., Whisnant J.P., O'Fallon W.M. i wsp.: Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960–1984). *Neurology* 1996; 46: 154–159.
108. Krikorian R., Shidler M.D., Nash T.A. i wsp.: Blueberry supplementation improves memory in older adults. *J. Agric. Food Chem.* 2010; 58: 3996–4000.



Konferencja Naukowa  
Towarzystwa Neuropsychiatrycznego

**Farmakologia w psychiatrii i neurologii:  
Odnajdując wspólną część**

18–19 października 2013 r.,  
Hotel Sheraton, Warszawa

**Szanowni Państwo!**

Serdecznie zapraszam do udziału w kolejnej Konferencji Naukowej pt.: „Farmakologia w psychiatrii i neurologii – Odnajdując wspólną część”.

103 lata temu, w dniach 11–13.10.1909 r. w Warszawie, odbył się historyczny I Zjazd Neurologów, Psychiatrów i Psychologów Polskich. Formalne rozdzielenie psychiatrii i neurologii nastąpiło dopiero w roku 1950 – w czasie konferencji na Sorbonie i było spowodowane dwiema przyczynami: „nadmiarem wiedzy”, której nie dawało się już rozwijać razem, oraz przeświadczeniem o generalnie czynnościowym charakterze zaburzeń psychicznych, co konfrontowano z biologicznie zorientowaną neurologią. Podział ten miał zalety i wady.

Obecny postęp naukowy skłania jednak nie tylko do większej kooperacji, ale wręcz wymusza konwergencję obu dziedzin. Skąd ta tendencja? Współczesne, zaawansowane techniki diagnostyczne i metody leczenia „odkrywają” w coraz większym stopniu biologiczny charakter psychiatrii. Z kolei sama neurologia nie chce rezygnować z jakościowych i funkcjonalnych rezultatów leczenia, a te są niemożliwe do osiągnięcia bez całościowego dobrostanu. Rozwijane są też „wspólne” leki – wykorzystywane zarówno w psychiatrii, jak i neurologii. Bodaj najważniejsze jest jednak to, że szereg chorób nie da się leczyć bez wspólnego podejścia neuropsychiatrycznego. I taki jest cel projektowanej konferencji – doskonalić tego typu zintegrowane podejście.

*Prof. dr hab. n. med. Bartosz Łoza  
Przewodniczący Komitetu Organizacyjnego Konferencji  
Prezes Towarzystwa Neuropsychiatrycznego*

**Biuro organizacyjne:**

**Pharma2pharma**

ul. Ogrodowa 1a/3, 00-893 Warszawa

tel.: 22 254 86 95, faks: 22 833 31 49

biuro@pharma2pharma.pl

www.pharma2pharma.pl

Szczegółowe informacje o konferencji wraz z aktualnym programem znajdują się na stronie internetowej:

[www.neuropsychiatrya.info](http://www.neuropsychiatrya.info)