

INNE ZAGADNIENIA

Beata M. Gruber

Received: 30.01.2009

Accepted: 17.03.2009

Published: 27.03.2009

Witaminy „pamięci”

Vitamins for “memory”

Narodowy Instytut Leków, Zakład Biochemii i Biofarmaceutyków, ul. Chełmska 30/34, 00-725 Warszawa, tel.: 022 841 39 91, faks: 022 841 06 52, e-mail: b-gruber@il.waw.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Serdeczne podziękowania dla Pana Dra Daniela Zielonki za wnikliwą weryfikację tekstu i cenne wskazówki.

Streszczenie

Witaminy są niezbędnymi do życia, egzogennymi związkami organicznymi o zróżnicowanej budowie i spełniają ważne biologiczne funkcje, przede wszystkim jako katalizatory przemian biochemicznych. Jako modulatory reakcji zachodzących w organizmie muszą być dostarczane w odpowiednich ilościach, zależnych od aktualnego stanu fizjologicznego danego osobnika i szeregu czynników zewnętrznych (zwyczajnie żywieniowe, przyjmowane leki). W ostatnich latach wyraźnie nasiliły się badania nad rolą witamin w schorzeniach neurologicznych. Nie ma drugiego narządu w organizmie tak ściśle uzależnionego od dostarczania substancji odżywczych, jak centralny układ nerwowy. Wśród wspomnianych schorzeń znajdują się jednostki o wciąż niewyjaśnionej etiologii lub co do których nie sposób, nawet przy obecnym stanie wiedzy, zastosować skutecznej terapii. Do schorzeń neurologicznych, w których zauważono udział witamin, zaliczane są jedne z najpoważniejszych, jakie dręczą współczesne społeczeństwa, tj. miażdżyca, otępienia, w tym choroba Alzheimera, padaczka i inne. Warto także podkreślić ich znaczenie w etiologii i terapii wspomagającej w neuropatiach, chorobie Parkinsona, potransplantacyjnych bólach głowy. W niniejszym artykule przedstawiono pokrótce wyniki ostatnich badań nad rolą poszczególnych witamin w schorzeniach powiązanych ze sobą po części etiologicznie i objawowo, tj. w udarze niedokrwiennym mózgu i otępieniach.

SŁOWA KLUCZOWE: witaminy, homocysteina, miażdżyca, udar niedokrwienny mózgu, otępienie

Summary

The vitamins are the exogenous, organic compounds with different structures, which play the important biological functions in our organisms, especially as the catalysts. To modulate the biochemical reactions the vitamins should be delivered in the appropriate quantities which are determined by health status and many exogenous factors as dietary habits, drugs etc. In the last years it can be noted the intensity in the studies on the role of the vitamins in neurological diseases. No other organ is such dependent on nutritional substances as the central nervous system. The mentioned diseases include these with unknown aetiology or these for which any effective therapy has not yet been found. The results of the taken studies described in this work surprisingly change approach to the vitamins. Some role of the vitamins was reported in the neurological diseases, such as atherosclerosis, dementia, including Alzheimer disease, epilepsy. It is worth of noting the role of the vitamins in aetiology and supportive therapy of neuropathies, Parkinson disease, post-transplantation headaches. In this article the results of the studies on the role of the vitamins in some serious neurological diseases with similar aetiology and symptoms, such as stroke atherosclerosis-related, dementia were presented.

KEY WORDS: vitamins, homocysteine, atherosclerosis, stroke, dementia

WSTĘP

Wpływ żywienia na zdrowie człowieka jest o wiele większy niż się na ogół przypuszcza. Wiadomo, że niewłaściwe żywienie, obok stresu, braku aktywności fizycznej i zanieczyszczenia środowiska, może być przyczyną wielu chorób określonych mianem cywilizacyjnych, do których zalicza się m.in. choroby układu krążenia, choroby jelita grubego, wątroby i niektóre nowotwory⁽¹⁾.

Od właściwego żywienia uzależnione jest też funkcjonowanie ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego. W tym miejscu należy wspomnieć, iż zabiegom odchudzającym towarzyszą komplikacje neurologiczne, powstające na skutek deficytu żywieniowego⁽²⁾.

Witaminy są niezbędnymi do życia, egzogennymi związkami organicznymi o zróżnicowanej budowie i spełniają ważne biologiczne funkcje, przede wszystkim jako katalizatory przemian biochemicznych. Jako modulatory reakcji zachodzących w organizmie muszą być dostarczane w odpowiednich ilościach, zależnych od aktualnego stanu fizjologicznego danego osobnika i szeregu czynników zewnętrznych (zwyczajnie żywieniowe, przyjmowane leki). W ostatnich latach nasiliły się badania nad znaczeniem witamin w schorzeniach neurologicznych. Można śmiało powiedzieć, iż nie ma drugiego narządu w organizmie tak ściśle uzależnionego od dostarczania substancji odżywczych, jak centralny układ nerwowy.

W niniejszym artykule przedstawiono pokrótce wyniki ostatnich badań nad rolą poszczególnych witamin w schorzeniach powiązanych ze sobą po części etiologicznie i objawowo, tj. w udarze niedokrwiennym mózgu i ołepieniach.

UDAR NIEDOKRWIENNY MÓZGU

Punktem wyjścia procesu miażdżycowego jest czynnościowe lub strukturalne uszkodzenie śródbłonna, wiodące do naruszenia jego integralności. Do uszkodzenia śródbłonna mogą prowadzić zaburzenia biochemiczne, np. wzrost zawartości katecholamin, hipercholesterolemia (zwłaszcza wzrost poziomu cholesterolu frakcji LDL), nadciśnienie tętnicze, zakażenia wirusowe, infekcje czy nikotyna. Czynniki te nie tylko uszkadzają śródbłonek, ale także stymulują płytki krwi, inicjując powstawanie blaszki miażdżycowej. W miejscu uszkodzenia śródbłonna gromadzą się monocyty, które przenikają do ściany naczynia i przechodzą w makrofagi. Pobudzone monocyty i makrofagi wytwarzają reaktywne formy tlenu, które utleniają lipoproteiny o niskiej gęstości – LDL (*low-density lipoproteins*), tzw. ox-LDL, i dalej modyfikują miejsce uszkodzenia^(1,3).

Potencjalnie mechanizm wpływu ox-LDL na powstawanie zmian miażdżycowych to:

- stymulacja powstawania makrofagów;

- wpływ na ekspresję genów w komórkach ścian naczyń, prowadzących do powstawania czynników wzrostu stymulujących rozwój zmian miażdżycowych;
- stymulacja procesu agregacji płytek krwi;
- wpływ na właściwości motoryczne tętnic⁽³⁾.

Udar jest wyrazem ostrej niedomogi krążenia mózgowego, spowodowanej zaburzeniami regulacji krążenia mózgowego. Zdecydowana większość udarów mózgu (85-90%) ma charakter niedokrwienny. U ich podłoża leżą głównie zmiany miażdżycowe w naczyniach zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych. Wystąpienie nagłej niedomogi krążenia mózgowego wielokrotnie wiąże się ze zjawiskami wynikającymi z niestabilności blaszek miażdżycowych w tych naczyniach^(4,5). Niedokrwienie będące przyczyną udarów prowadzi do deficytu energetycznego tkanki nerwowej, którego następstwem jest zawał mózgu. Istnieją doniesienia sugerujące, że LDL mogą być czynnikiem ryzyka występowania udarów mózgowych u młodych osób. Opisano kilka przypadków udarów mózgu czy przejściowych ataków niedokrwiennych, w których zanotowano korelację z jednoczesnym wystąpieniem podwyższonego poziomu tzw. lipoproteiny (a), zbliżonej pod względem składu do LDL, które często odnajdywane były w ogniskach miażdżycy⁽⁶⁾.

Z ryzykiem miażdżycy w wielu badaniach koreluje podwyższony poziom homocysteiny w surowicy. Takie związki obserwowano u pacjentów z udarami mózgu, chorobą wieńcową i chorobą naczyń obwodowych^(7,8). Przyjmuje się, że prawidłowy poziom homocysteiny w surowicy krwi wynosi od 5 do 15 $\mu\text{M/l}$, dla ludzi starszych dopuszcza się wyższy poziom^(9,10). Jak cytują Klimek i Adamkiewicz⁽⁹⁾ w badaniach przeprowadzonych w 27 ośrodkach, obejmujących ponad 4000 chorych ustalono, że podwyższenie poziomu homocysteiny o 5 $\mu\text{M/l}$ powoduje zwiększenie ryzyka choroby niedokrwiennej serca o 1,6 raza u mężczyzn, 1,8 raza u kobiet oraz 1,5 raza w przypadku chorób naczyń układu nerwowego. Wichlińska-Lipka i Nyka⁽¹¹⁾ wśród chorych z pierwszym w życiu udarem mózgu potwierdzili, że podwyższenie stężenia homocysteiny o 5 $\mu\text{M/l}$ może stanowić silny i niezależny czynnik ryzyka udaru niedokrwinnego. W badaniu tym ustalono, że homocysteina warunkuje w głównej mierze miażdżycę dużych naczyń, natomiast nie wpływa na ryzyko wystąpienia innych typów udaru niedokrwinnego. W tej samej pracy przytoczono opis badania wskazującego, że przy stężeniu homocysteiny w surowicy w granicach 14-16 $\mu\text{M/l}$ ryzyko wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu w stosunku do osób z wartościami poniżej 10 $\mu\text{M/l}$ zwiększa się o 2,8 raza. Uważa się, że związane z hiperhomocysteinemią ryzyko powikłań naczyń, w tym udaru mózgu, rośnie o 6-7% wraz ze zwiększeniem stężenia homocysteiny o każdy 1 $\mu\text{M/l}$ powyżej wartości średniej.

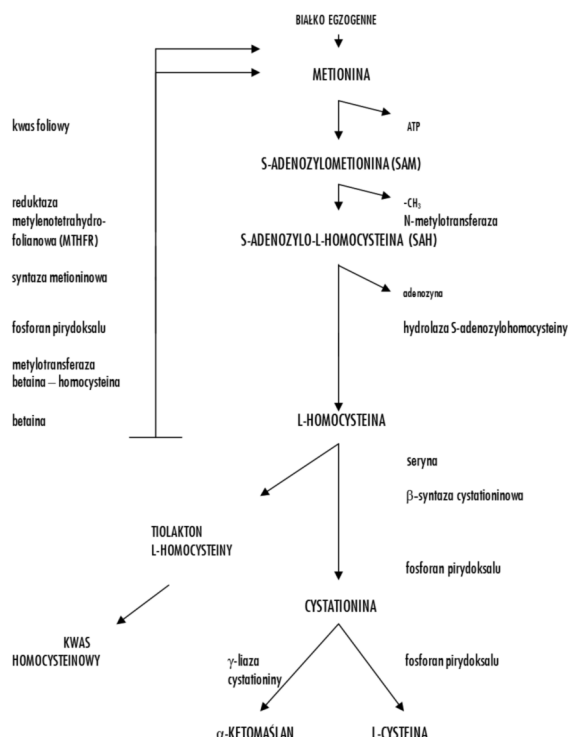
Homocysteina jest aminokwasem siarkowym, powstającym w organizmie z demetylacji metioniny, dostar-

czanej z pożywieniem. W wyniku zaburzonych szlaków katabolicznych homocysteina zostaje przekształcona w aterogenny kwas homocysteinowy, który wraz z homocysteiną jest jednym z głównych patogennych czynników miażdżycy^(7,12,13) (rys. 1).

Hiperhomocysteinemia została uznana jako niezależny ważny czynnik w miażdżycy naczyń, chociaż patobiocemia mechanizmów tego schorzenia nie została jeszcze dokładnie poznana^(8,9,11).

Wykazano, że dysfunkcja śródbłonna obserwowana w ogniskach miażdżycowych naczyń spowodowana jest bezpośrednim oddziaływaniem zmienionej pod wpływem różnych czynników formy homocysteiny^(7,11). Przypuszcza się, że niekorzystny wpływ homocysteiny na komórki śródbłonna może dotyczyć także zwiększonej podatności LDL na utlenianie, co jest związane z upośledzeniem procesu metylacji homocysteiny, hamowaniu syntezy prostacyklin, ale także ze stymulacją komórek mięśni gładkich i hamowaniem mechanizmów antykoagulacyjnych i regulujących fibrynolizę w naczyniach krwionośnych^(7,9,11). Nadmiar homocysteiny hamuje ponadto wydzielanie tlenu azotu przez komórki śródbłonna, co zwiększa agregację płytek krwi, ale także zaburza regulację wydzielania czynnika rozkurczającego śródbłonek⁽⁹⁾.

Różnego rodzaju składniki diety pokarmowej człowieka mogą modulować przemiany metaboliczne homocysteiny. Zalicza się do nich m.in. rozpuszczalne w wodzie witaminy⁽¹⁾.



Rys. 1. Uproszczony schemat przemian metioniny z uwzględnieniem powstawania homocysteiny i uczestniczących w przemianach enzymów i kofaktorów

Kwas foliowy jest donorem grupy metylowej w reakcjach remetylacji homocysteiny do metioniny, zachodzących w obecności reduktazy metylenotetrahydrofolianowej – MTHFR, co stanowi jeden z mechanizmów katabolicznych tego aminokwasu. W reakcji tej uczestniczy także cyjanokobalamina (witamina B₁₂) uzależniająca aktywność syntazy metioninowej oraz fosforan pirydoksalu (witamina B₆)^(9,12,13). Drugim mechanizmem chroniącym przed nagromadzeniem homocysteiny jest jej rozkład przy udziale m.in. fosforanu pirydoksalu do cystationiny i dalej do cysteiny, α-ketomaslanu itd.^(9,10) (rys. 1). W warunkach fizjologicznych powstawanie i katabolizm homocysteiny są zrównoważone. Niedobór kwasu foliowego, witaminy B₆ lub B₁₂ powoduje nadmierne gromadzenie homocysteiny we krwi⁽¹²⁾. Określono nawet skuteczne w przywracaniu właściwych poziomów homocysteiny dawki kwasu foliowego. Wykazano, że suplementacja kwasem foliowym w ilości od 0,5 do 5 mg dziennie prowadzi do obniżenia poziomu homocysteiny o 25%⁽¹⁴⁾. Li i wsp.⁽⁷⁾ uważają, że sama suplementacja witaminami z grupy B jest niewystarczająca bez równoczesnego zapewnienia właściwych poziomów jonów Mg²⁺. W metabolizmie homocysteiny bowiem wprężnięte są enzymy magnezozależne. U pacjentów z udarem mózgu spotyka się niski poziom jonów magnezu w surowicy.

W oparciu o badania z użyciem komórek naczyń mięśni gładkich VSMC (*vascular smooth muscle cells*) zaobserwowano, że homocysteina wywoływała znaczący spadek stężenia jonów Mg²⁺ tylko w sytuacji obniżonej zawartości tego pierwiastka w pożywce hodowlanej. Przy takim niedoborze suplementacja witaminami nie wywierała wpływu na wyrównanie niedoboru tego wywołanego hiperhomocysteinemią pierwiastka w komórkach⁽⁷⁾. Badania Garcia wykazały, iż w populacji starszych osób przyjmujących dziennie 25-37,5 μg cyjanokobalaminy nie stwierdzono ani jednego przypadku podwyższonego stężenia homocysteiny w surowicy, w przeciwieństwie do 13,2% badanych z normalnym poziomem witaminy B₁₂, ale bez suplementacji. Analiza działania witaminy B₁₂ wykazała, że najbardziej efektywnie poziom homocysteiny redukuje w dawce 1 mg dziennie⁽¹⁵⁾. Z kolei według badań Li i wsp.⁽⁷⁾ u 95% badanych pacjentów z hiperhomocysteinemią stężenie homocysteiny do poziomu normalnego obniżała suplementacja kwasem foliowym, witaminą B₆ i magnezem. Opublikowano wiele prac, z których wynika, że leczenie podwyższonych poziomów homocysteiny w surowicy jest proste i tanie. Polega na zwiększeniu w diecie produktów zawierających wspomniane witaminy bądź ich suplementacji⁽¹²⁾.

Według Instytutu Żywności i Żywienia w Warszawie⁽¹⁶⁾ zalecane dzienne dawki dla osób dorosłych, zależnie od płci (z wyłączeniem kobiet ciężarnych i karmiących), wynoszą: dla kwasu foliowego 220-320 μg, dla witaminy B₁₂ 1-2 μg, dla witaminy B₆ 1,8-2,6 mg. W świetle tych doniesień nieprzypadkowe wydaje się obowiązkowe w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie wzbogacanie

mąki i produktów zbożowych kwasem foliowym w ilości 140 µg/100 g^(12,17).

Klimek i Adamkiewicz⁽⁹⁾ odnotowali u pacjentów z udarem niedokrwiennym mózgu i najwyższymi poziomami homocysteiny jednocześnie najniższy poziom kwasu foliowego i witaminy B₁₂.

Sceptycznie rolę folianów w ograniczaniu zaburzeń naczyniowych związanych z hiperhomocysteinemią oceniał Spence⁽¹⁸⁾. Autor ten opisał zaobserwowany w różnych programach badawczych wpływ terapii witaminowej (witaminy B₆, B₁₂, foliany) na redukcję występowania zawałów serca i zawałów mózgu. Kluczową rolę przypisuje się tu witaminie B₁₂ i zdolności jej absorbowania przez organizm, niezależnie od poziomu folianów. Co ciekawe, skuteczność terapii witaminowej determinowało zastosowanie wysokiej dawki witaminy B₁₂ (400 µg). Warte uwagi, z racji niepośledniej roli w ograniczaniu procesu utleniania LDL, są związki o własnościach przeciwutleniających. W organizmach osób zdrowych powstawanie reaktywnych form tlenu zachodzi pod ścisłą kontrolą systemu antyoksydacyjnego. Zaburzenia równowagi w tym systemie zachodzą np. na skutek obniżenia poziomu egzogennych przeciwutleniaczy, jakimi są β-karoten, witaminy C i E⁽¹⁾. Ostatnio wykazano, że ox-LDL, stanowiące czynnik uszkodzający w mikrośrodowisku śródbłonna naczyniowego, mogą być modyfikowane przez witaminy o własnościach przeciwutleniających. Według Earnesta i wsp.⁽¹⁹⁾ mieszanki zawierające witaminy B₆, B₁₂, C, E, kwas foliowy i β-karoten wywierały widoczne efekty na wskaźniki utleniania cholesterolu LDL i poziom homocysteiny. Jak wykazali autorzy, przyjmowanie 1000 mg witaminy C łącznie z 400 j.m. witaminy E przez 12-24 tygodni znacznie obniżało pulę utlenionego cholesterolu LDL. Bardziej efektywna okazała się mieszanka wzbogacona o 30 mg β-karotenu. Z badań Naruszewicza i wsp.⁽²⁰⁾ wynika, że 4-tygodniowa suplementacja 21 dializowanych pacjentów: kwasem foliowym (15 mg/d.), witaminą B₆ (150 mg/d.) i witaminą B₁₂ (1 mg/tydz.) skutkowała statystycznie potwierdzoną redukcją stężenia homocysteiny, lipoproteiny (a) i prozakrzepowego fibrynogenu. Parametry te powracały do poziomu sprzed suplementacji po 6 miesiącach od przerwania podawania witamin.

Swoje miejsce w etiopatogenezie, ale także i w zwalczaniu miażdżycy naczyń krwionośnych, ma witamina F (od *fatty acids*), określająca dawniej nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6. Najbogatszym jej źródłem są oleje z ryb i ssaków morskich (kwasy: eikozapentaenowy – EPA i dokozaheksaenowy – DHA), olej lniany, wiesiołkowy, z kielków pszenicy, winogronowy i inne^(21,22). Broń ta w walce z miażdżycą, po początkowym entuzjazmie, że wzbogacenie diety o wielonienasycone kwasy tłuszczowe obniża poziom aterogennych LDL w surowicy, okazała się obojętna. Jako składnik LDL kwasy tłuszczowe dostarczają bowiem substratu dla procesów utleniania LDL i tworzenia ich

utlenionych form – ox-LDL^(22,23). Stąd istotne jest zachowanie właściwych proporcji w ich spożywaniu. Podkreśla się celowość skojarzenia podawania kwasów tłuszczowych z przeciwutleniaczami, np. witaminą E^(22,23).

Przedstawiciele grup omega-3 i omega-6, kwasy: α-linolenowy i linolowy, stanowią składowe błon komórkowych, a eikozanoidy – produkty przemian metabolicznych kwasów omega-3 i -6, to: tromboksany, leukotrieny i prostaglandyny⁽²¹⁾.

Kwasy omega-3 zawarte w oleju rybnym m.in. obniżają stężenie tromboksanu A₂, czynnika proagregacyjnego dla płytek krwi, uczestniczącego także w kurczeniu naczyń, i podwyższają stężenie inhibitorów procesu agregacji, tj. prostacyklin. Wszystkie kwasy omega-3 obniżają reaktywność płytek krwi, monocytów, neutrofilii, a także cholesterolu związanego z lipoproteinami o wysokiej gęstości – HDL (*high density lipoproteins*)^(21,23,24).

Produkty przemian metabolicznych kwasu linolowego, m.in. także wspomniane już tromboksany, powstają wprawdzie z większą wydajnością niż te generowane z kwasów omega-3, głównie z kwasu α-linolenowego, jednak aktywne pozostają tylko w małych ilościach. W nadmiarze stają się one aterogenne, alergogenne i prozapalne. Simopoulos⁽²¹⁾ widział związek wzrostu stosunku ilościowego kwasu omega-6 do omega-3 oznaczonego w płytkach krwi ze wzrostem śmiertelności wśród Europejczyków, Japończyków czy Eskimosów. Zatem ilościowe określenie ich dziennej podaży determinuje i jednocześnie różnicuje efekty biologiczne^(21,23). Wspomnieć też należy, że kwasy w obrębie tej samej grupy omega-3, takie jak kwas α-linolenowy i kwasy EPA i DHA, przy wywoływaniu tych samych efektów biologicznych wykazują różny poziom aktywności na korzyść EPA i DHA. Ma to związek z dystrybucją i kinetyką przemian kwasów w organizmie⁽²¹⁾.

Schmidt i wsp.⁽²³⁾ podają, że dzienna podaż 1,4 g kwasów omega-3 i omega-6 przez okres 6 tygodni powoduje zmniejszenie przepuszczalności blaszek miażdżycowych dla makrofagów i zmianę w strukturze tych blaszek, co stanowi efekt interakcji z kwasami tłuszczowymi⁽²³⁾.

OTEPIENIE

Istotną rolę witamin w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego (OUN) potwierdzają wyniki badań licznych autorów, wskazujące na korelację między upośledzeniem funkcji poznawczych u ludzi starszych a niedoborem witamin.

U podstaw tych zależności leży kilka mechanizmów działania w organizmie omawianych związków⁽²⁵⁾. Pierwszy z nich wiąże się z przemianami fragmentów jednowęglowych w procesach metabolicznych zachodzących w tkance nerwowej, w których biorą udział: witamina B₆ w aktywnej postaci koenzymu, fosforanu-5'-pirydoksalu, witamina B₁₂ w postaci metylokobalaminy oraz foliany w postaci kwasu tetrahydrofoliowego^(16,26,27).

Powstająca w wyniku przeniesienia grupy metylowej z 5-metylotetrahydrofolianu, produktu 5,10-metylenotetrahydrofolianu na homocysteinę, metionina jest przy udziale ATP przekształcana w S-adenozylometioninę (SAM). Z kolei SAM uzależnia metylacje zachodzące w mózgu, prowadzące do powstawania m.in. neurotransmiterów, katecholamin i indoloamin oraz fosfolipidów mielin, stanowiących budulec błon komórkowych i przewodzących bodźce osłonek neuronów. Poza udziałem w generowaniu substancji wykorzystywanych w OUN istotne znaczenie ma fakt, że deficyt folianów i witaminy B₁₂ implikujący niedobór SAM prowadzi w dalszym ciągu do zaburzenia równowagi między SAM a produktem jej hydrolizy – S-adenozylhomocysteiną (SAH), z przesunięciem równowagi w stronę tego drugiego związku. SAH natomiast jako inhibitor reakcji metylacji zależnych od SAM upośledza syntezę katecholamin, mielinę itd.⁽²⁷⁾

Opisane przemiany z udziałem wspomnianych witamin poza wygenerowaniem produktu metylacji homocystein – metioniny mają na celu obniżenie poziomu homocystein, przyczyniającej się do miażdżycy naczyń, a w formie utlenionej do zapoczątkowania degeneracji komórek OUN przez agonistyczne pobudzenie receptorów NMDA (*N-methyl-D-aspartic acid*)^(28,29).

Kolejnym szlakiem działania witamin na OUN są przemiany kwasów tłuszczowych i fosfolipidów niezbędnych dla powstawania mielin⁽³⁰⁾. W przemianach tych uczestniczy enzym mutaza malonylo-CoA, zależny od adenozylokobalaminy⁽²⁵⁾. Niedobór witaminy B₁₂ prowadzi do nagromadzenia prekursorów przemian kwasów tłuszczowych i tworzenia niefizjologicznych kwasów tłuszczowych, takich jak np. kwas metylomalonowy, który odkładając się w lipidach OUN, może stanowić podstawę zaburzeń tego układu⁽³¹⁾.

Inne szlaki, w których uczestniczą omawiane witaminy, a których zaburzenie może prowadzić do objawów neurologicznych, wynikają głównie z funkcji koenzymatycznych, pełnionych przez poszczególne substancje. Tak jest w przypadku witaminy B₆ – koenzymu, który stanowią ufosforylowane pirydoksal i pirydoksamina. Enzymy zależne od tej witaminy katalizują przemiany aminokwasów i amin biogennych, a także histaminy, dopaminy i serotoniny, zaś fosforan-5'-pirydoksalu jest koenzymem biorącym udział w biosyntezie kwasu γ -aminomasłowego, powstającego w mózgu z kwasu glutaminowego^(25,31).

Na plan pierwszy w starszym wieku wysuwają się zaburzenia funkcji poznawczych, zwłaszcza u osób z niedoborami dietetycznymi⁽²⁷⁾. Jak podają Selhub i wsp.⁽²⁷⁾, badania przeprowadzone w ramach Framingham Heart Study wykazały ścisłą zależność występowania zapalenia śluzówki żołądka od wieku badanych. W grupie pacjentów badanych między 60. a 69. rokiem życia ilość stwierdzonych przypadków wynosiła 24%, natomiast powyżej 80. roku życia – występowała aż u 37%⁽²⁷⁾.

Logiczną konsekwencją tego schorzenia jest upośledzenie przyswajalności m.in. witaminy B₁₂, wynikające z niedostatecznego trawienia białek przez pepsynę, jak również nadmierna ilość gromadzących się w żołądku bakterii, które wykorzystują witaminę B₁₂ do własnego wzrostu. Z kolei wzrost pH, obserwowany u tych chorych, znacznie ogranicza absorpcję kwasu foliowego⁽²⁷⁾.

We wspomnianych badaniach w grupie pacjentów między 67. a 93. rokiem życia odnotowano ok. 30% przypadków z niedoborem folianów, 25% z niedoborem witaminy B₁₂ i ok. 20% z niedoborem witaminy B₆⁽²⁷⁾.

Efekt w postaci zaburzonych szlaków katabolizowania homocystein oraz współwystępowania otępienia potwierdzają przeprowadzone prace eksperymentalne. Leblhuber i wsp.⁽²⁸⁾ wykazali zależność między stopniem otępienia, ocenianego za pomocą MMSE (Mini-Mental State Examination) a poziomem homocystein, kwasu foliowego i witaminy B₁₂. Grupie 31 pacjentów z demencją i stwierdzoną hiperhomocysteinemią podawano 50 mg witaminy B₁, 50 mg witaminy B₆, 5 mg kwasu foliowego i 50 μ g witaminy B₁₂. Po 4 tygodniach u wszystkich pacjentów otrzymujących suplementację poziom homocystein w surowicy krwi obniżył się do granic referencyjnych, tj. z $17,3 \pm 1,9$ do $10,7 \pm 3,5$ μ M/l⁽²⁸⁾. Obniżenie poziomu homocystein w surowicy odnotowali też Wolters i wsp.⁽³²⁾, badając w grupie zdrowych kobiet w wieku 60-91 lat wpływ 6-miesięcznej suplementacji pirydoksyną (3,4 mg), kwasem foliowym (400 μ g) i witaminą B₁₂ (9 μ g).

U pacjentów z umiarkowanym otępieniem i podwyższonym stężeniem osoczym homocystein uzyskano poprawę kliniczną ocenianą za pomocą MMSE i testem SKT (Short Cognitive Performance Test for Assessing Deficits of Memory and Attention), po zastosowaniu suplementacji witaminą B₁₂ i folianami. Nie uzyskano poprawy u chorych z zaawansowanym otępieniem⁽³³⁾, co było poniekąd zgodne z oczekiwaniami.

W innym programie badawczym 24 pacjentów z niedoborem witaminy B₁₂ w przebiegu otępienia i dodatkowo objawami delirium po suplementacji cyjanokobalaminy poddano badaniom mózgowego przepływu naczyniowego, badaniu psychiatrycznemu i ocenie w skali MMSE. U 15 badanych odnotowano poprawę stanu klinicznego w zakresie zaburzeń orientacji i świadomości z równoczesnym wzrostem przepływu naczyniowego w mózgu. Natomiast u 9 pacjentów z ciężkim otępieniem mimo miejscowej poprawy przepływu naczyniowego krwi nie odnotowano poprawy klinicznej⁽³⁴⁾.

Naurath i wsp. 175 pacjentom w starszym wieku podawali 1 mg witaminy B₁₂, 1,1 mg folianów i 5 mg witaminy B₆ w ciągu 3 tygodni. Oznaczano w surowicy krwi poziomy produktów przemian kwasów tłuszczowych i homocystein, tj. kwasu metylomalonowego, cystationiny, homocystein i kwasu 2-metylocytrynowego, porównując je z poziomami u pacjentów otrzymujących placebo. W ciągu 3 tygodni zaobserwowano drastycz-

ny spadek podwyższonych początkowo stężeń badanych metabolitów u pacjentów suplementowanych: z 82 do 20% dla kwasu metylomalonowego, z 42 do 25% dla cystationiny, z 92 do 20% w przypadku homocysteiny i z 62 do 25% dla kwasu 2-metylocytrynowego⁽³⁵⁾.

Jak podaje Clarke⁽³⁶⁾, w badaniach klinicznych przeprowadzonych w 1988 roku przez Lindenbauma i wsp. stwierdzono, że objawy neurologiczne, takie jak: parestezje, ataksje, zmiany osobowości, zmiany nastroju, są obserwowane u pacjentów ze stwierdzonym niedoborem witaminy B₁₂ często niezależnie od anemii. Niedobór kobalaminy, kwasu foliowego i w nieco mniejszym stopniu witaminy B₆ korelował z podwyższonym poziomem kwasu metylomalonowego i homocysteiny we krwi. De Jong i wsp.⁽³⁷⁾ w 17-tygodniowym programie badawczym, który obejmował 165 starszych osób, wykazali, że codzienne wzbogacanie posiłków o 0,25 µg kwasu foliowego i 2,5 µg witaminy B₁₂ wiązało się z obniżeniem stężenia homocysteiny o 25%, a kwasu metylomalonowego o 30%. Autorzy podkreślają jednak, że grupa badawcza i program powinny mieć znacznie szerszy zakres, aby wykryć ewentualne powiązanie z funkcjami poznawczymi pacjentów.

Hultberg i wsp. oraz Nilsson i wsp.^(10,38-40) potwierdzają zbieżność deficytu kwasu foliowego i witaminy B₁₂ z występowaniem objawów neuropsychiatrycznych i sugerują, że odpowiedzialność za ten stan rzeczy ponosi obniżony poziom witamin i podwyższony poziom homocysteiny lub jej metabolitów, jednak z pominięciem kwasu metylomalonowego. W badanej grupie 475 pacjentów w wieku starszym z zaburzeniami poznawczymi u 41% wykazano normalny poziom kwasu metylomalonowego w surowicy, przy zaburzonych poziomach witaminy B₁₂ i folianów, podczas gdy tylko u 17% stwierdzono prawidłowe stężenia homocysteiny w surowicy, tj. poniżej 19,9 µM/l⁽⁴⁰⁾.

W kwestii suplementacji witaminą B₁₂ Moretti i wsp.⁽²⁹⁾ zwracają uwagę, że efekt przyjmowania leków zawierających cyjanokobalaminę może być obniżony z uwagi na fakt, że w tej postaci do dalszych przemian wymaga ona w organizmie glutationu, którego neurony w stresie oksydacyjnym nie są w stanie dostarczyć.

W badaniach nad zespołami niedoborowymi naukowcy zgodnie ustalili, że u osób starszych problemem nie jest brak witamin w pożywieniu, ale związane z wiekiem defekty bądź przeszkody w metabolizmie tych witamin. Stąd miarodajnym wskaźnikiem deficytu i jego ewentualnych następstw powinny być nie poziomy witamin oznaczone we krwi, ale tzw. indeksy funkcjonalne wyrażające efekty przemian metabolicznych^(35,37).

Wśród substancji rozważanych jako istotne dla prawidłowego funkcjonowania OUN znalazły się przeciwutleniacze. Nasilenie przemian wolnorodnikowych w organizmie i zaburzenia fizjologicznej równowagi w procesach redoks są zjawiskiem postępującym wraz z wiekiem i wiąże się je z przyczynami starczej neuro-

degeneracji. Kolosova i wsp.⁽⁴¹⁾ badali wpływ długotrwałej suplementacji wyciągiem z czarnych jagód (2 g/kg pożywienia) i witaminą E (140 mg/kg pożywienia) na markery stresu oksydacyjnego i zdolności uczenia się u szczurów rasy Wistar. Do badań użyto zwierząt starych, jak również zwierząt młodych, u których wywoływano objawy starzenia (szczury OXYS). Określano też związane z wiekiem zmiany poziomów pochodnych karbonylowych białek, nadtlenków lipidowych, zredukowanego glutationu, α-tokoferolu i dysmutazy nadnadtlenkowej w mózgu szczurów. Zanotowano, że szczury traciły zdolności poznawcze znacznie szybciej i wcześniej niż następowały zmiany w markerach stresu w obrębie mózgu. Zaobserwowano także, że suplementacja diety substancjami przeciwutleniającymi spowalniała proces upośledzenia funkcji poznawczych.

Obiecujący wydaje się fakt, że dodatek do diety przeciwutleniaczy efektywnie odbija się na poziomach tych związków w naszym organizmie. W badaniach prowadzonych na grupie 220 kobiet w wieku 60-91 lat wykazano, że podawanie przez 6 miesięcy produktu wielowitaminowo-mineralnego, zawierającego m.in. 36 mg witaminy E, 150 mg witaminy C i 9 mg β-karotenu, powodowało istotny wzrost poziomów witaminy E i β-karotenu w surowicy krwi, a w przypadku witaminy C nie zaobserwowano spadku stężenia, jaki był po 6 miesiącach w grupie przyjmującej placebo⁽⁴²⁾.

Stopień zróżnicowania uzyskiwanych wyników, chociażby w postaci rozpiętości efektywnych dawek omawianych witamin, skłania do dalszych poszukiwań na tym polu. Obrazowym potwierdzeniem heterogenności rezultatów jest fakt opisany przez Maloufa i wsp.⁽⁴³⁾, którzy bez powodzenia stosowali w otepieniach kwas foliowy w zakresie stężeń od 750 µg do 15 mg dziennie i witaminę B₁₂ w ilości 1 mg przez okres 5-12 tygodni. De Jong i wsp.⁽³⁷⁾ podają, że w badaniach przeprowadzonych przez Worda i wsp. stwierdzono, iż niskie dawki konglomeratu witamin i innych substancji odżywczych, dostarczane systematycznie we wzbogaconej diecie, są bardziej efektywne niż kuracja ograniczona czasowo, wprowadzająca jednorazowo wysokie dawki tych substancji. Zdaniem niektórych autorów nawet kilkumiesięczna suplementacja witaminami jest niewystarczająca dla wykazania zależności funkcjonowania organizmu i składników dietetycznych, mimo że efekt suplementacji uwiadcza się w postaci wzrostu poziomów dostarczanych dodatkowo witamin w surowicy krwi i obniżonych stężeń homocysteiny oraz kwasu metylomalonowego^(32,43).

CHOROBA ALZHEIMERA

Szacuje się, że na chorobę Alzheimera (AD) cierpi 20-30 milionów ludzi na świecie. Prawie połowa z nich jest w wieku powyżej 85 lat⁽⁴⁴⁾. Choroba została po raz pierwszy opisana w 1906 roku przez niemieckiego anatomo-

mopatologa Aloisa Alzheimerera i przez długie lata stanowiła mało ważne zagadnienie neurologiczno-psychiatryczne. W związku z wydłużeniem średniej długości życia obecnie jest uważana za chorobę bardzo rozpowszechnioną wśród osób starych i bardzo starych. AD należy do kręgu schorzeń otepiennych, stanowi ponad 50% wszystkich przypadków otepienia charakteryzujących się zaburzeniami w sferze czynności poznawczych, zwłaszcza zaś postępującym zanikiem pamięci, traceniem zdolności do abstrakcyjnego myślenia, do wykonywania w sposób logicznie uporządkowany złożonych, a potem, w miarę postępu choroby, nawet prostych zadań. Choroba charakteryzuje się podstępym początkiem, niekiedy trudnym do zauważenia przez otoczenie. W miarę upływu czasu pojawiają się różne zaburzenia zachowania i objawy związane przede wszystkim z upośledzeniem pamięci. Typowe dla AD zmiany w mózgowiu polegają na powstawaniu blaszek starczych z β -amyloidu oraz zwyrodnienia włóknikowego, w którym główną rolę odgrywa zmienione białko tau. Wzdłuż naczyń mózgowych odkładają się złogi β -amyloidu. Stwierdza się, szczególnie nasilone w korze mózgowej, zmniejszenie liczby neuronów i synaps⁽⁴⁵⁾.

Istnieje kilka hipotez próbujących wyjaśnić patogenezę tej choroby, m.in. deficyt neurotransmiterów, zaburzenia przemian energetycznych, stres oksydacyjny i zmiany w sygnalizacji mitotycznej (z ang. *two-hit hypothesis*) oraz kaskada amyloidowa związana z udziałem β -amyloidu. Białko to, poza tym, że tworzy kumulujące się w blaszkach starczych neurotoksyczne agregaty składające się z 39-40 aminokwasów, przyczynia się bezpośrednio do formowania nadtlenu, a także aktywuje komórki generujące przemiany tlenu azotu w rodniki nadtlenuazotynowe. Uważa się, że β -amyloid nie stanowi pierwotnego źródła reaktywnych postaci tlenu. Rola taką przypisuje się zaburzeniom równowagi w zawartości jonów miedzi i żelaza oraz nieprawidłowościom w funkcjonowaniu mitochondriów. W AD notuje się zaburzenia ekspresji białek odpowiedzialnych za magazynowanie i transport metali, takich jak ceruloplazmina, ferrytyna czy transferyna^(44,46). Z przeprowadzonych badań wynika, że u chorych z AD obszary objęte chorobą zawierały нефизjologicznie wysokie poziomy metali reaktywnych, szczególnie żelaza⁽⁴⁷⁾.

Z AD wiąże się także ekspresję określonych izoform apolipoproteiny E (apoE), białka będącego składnikiem chylomikronów i lipoprotein o bardzo niskiej gęstości – VLDL (*very low-density lipoprotein*), zaangażowanego w transport cholesterolu⁽⁴⁸⁾. Według Taddei i wsp.⁽⁴⁹⁾ u chorych z AD obserwuje się podwyższony poziom apoE w osoczu, a ponadto podwyższony poziom mRNA dla tego białka w mózgu chorych. Jedną z izoform apoE – apoE ϵ 4 – korelowała z większą koncentracją β -amyloidu. Jak podaje Kierkus-Dłużyńska⁽¹⁰⁾, zaobserwowano, że wystąpienie AD często poprzedza zwiększone stężenie homocysteiny we krwi.

Fakt, że AD jest chorobą wieku starszego, dodatkowo potwierdza istotność stresu oksydacyjnego w jej patomechanizmie, ponieważ wraz z wiekiem obniża się wydolność przeciwutleniającego enzymatycznego systemu obrony organizmu. Charakter zmian w mózgu, jakie obserwowano *post mortem*, potwierdza, że powstały one m.in. na skutek działania produktów przemian z udziałem reaktywnych postaci tlenu⁽⁵⁰⁾. Takie podłoże choroby uzasadniałoby zastosowanie egzogennych przeciwutleniaczy wspomagających obronę organizmu.

Uszkodzenia w AD wywołane przez reaktywne postaci tlenu obejmują: procesy nitrowania, tworzenie adduktów stanowiących produkty peroksydacji lipidów, modyfikowanie białek neurofilamentowych grupami karbonylowymi. Zmiany te dotyczą wszystkich neuronów, nie tylko tych, które zawierają wtręty amyloidowe, i są kluczowe dla ich dysfunkcji. Modyfikacja białek filamentowych w neuronach dotyczy ich łańcuchów bocznych i prowadzi do nieodwracalnego tworzenia wiązań krzyżowych i niekowalencyjnych agregatów, a także do formowania połączeń kowalencyjnych, ograniczając w ten sposób podatność białek na rozkład proteolityczny, niezbędny w normalnych przemianach komórkowych białek. Nie ustalono dotąd bezpośredniego związku między uszkodzeniami generowanymi w neuronach na skutek stresu oksydacyjnego a śmiercią komórek nerwowych. Wyniki wstępnych badań epidemiologicznych i klinicznych sugerują, że substancje przeciwutleniające mogą redukować kliniczne objawy AD⁽⁴⁶⁾. Jak podają Ricciarelli i wsp.⁽⁴⁴⁾, w badaniach osób starszych wykazujących łagodne zaburzenia poznawcze, czyli MCI (*mild cognitive impairment*) lub AD, obserwowano w osoczu i erytrocytach niskie poziomy witamin: A, C, E, β -karotenu oraz niską aktywność dysmutazy ponadtlenukowej i peroksydazy glutationowej.

W świetle tej wiedzy terapia przeciwutleniająca w AD wydaje się być obiecująca. Badania laboratoryjne i badania na zwierzętach potwierdziły, że składniki odżywcze o takim działaniu przyczyniają się do: hamowania powstawania reaktywnych postaci tlenu, spadku intensywności procesów utleniania białek i lipidów, ograniczania dysfunkcji mitochondriów i uszkodzeń DNA, redukcji neurotoksyczności i apoptozy⁽⁵¹⁾.

Dane uzyskane *in vitro* i *in vivo* wykazały, że chroniczna akumulacja reaktywnych postaci tlenu w mózgu wyczerpuje możliwości ochrony przeciwutleniającej, w tym także możliwości związków witaminowych, i prowadzi do progresji AD⁽⁵²⁾.

W 1992 roku po raz pierwszy podniesiono rolę witaminy E jako zmiataacza wolnych rodników, który w stężeniu 100 μ g/ml stanowił ochronę neuronów w hodowli *in vitro* przed oksydacyjnym wpływem β -amyloidu⁽⁴⁴⁾. Według Rottkampa i wsp.⁽⁴⁶⁾ witamina E podawana w dużych dawkach pełni funkcję neuroprotekcijną. W badaniach z użyciem transgenicznego modelu mysiego wykazano, że wczesna suplementacja witaminą E

znacznie redukowała poziom i gromadzenie się β -amyloidu⁽⁴⁴⁾. Z kolei przy pomocy technologii GeneChip zanotowano wpływ utrzymującego się deficytu witaminy E na ekspresję genów w obrębie hipokampa. Karmienie szczurów przez 9 miesięcy dietą deficytową, jeżeli chodzi o tokoferol, skutkowało zaburzeniami w ekspresji genów bezpośrednio lub pośrednio związanych z rozkładem β -amyloidu⁽⁴³⁾. Inne doświadczenia wykazały, że komórki mikroglejowe pobrane od dorosłych zwierząt z deficytem tokoferolu nie posiadały zdolności efektywnego degradowania materiału zewnątrzkomórkowego⁽⁴⁴⁾. Według Pham i Plakogiannis⁽⁵³⁾ pacjenci powinni być zachęceni do przyjmowania diety bogatej w tokoferol bądź stosowania mieszanek wielowitaminowych, zawierających zwykle 30 j.m. tej witaminy. Autorzy przestrzegają jednak przed suplementowaniem witaminą E w ilościach 400 j.m. i więcej. Podobne wnioski wynikają z badań Boothby'ego i Doeringa⁽⁵⁴⁾, którzy potwierdzili *in vivo* i *in vitro* przeciwutleniającą skuteczność doustnego przyjmowania witamin C i E w odniesieniu do oksydacyjnych uszkodzeń DNA, jednak w oparciu o przeprowadzoną metaanalizę zasugerowali, że dawki witaminy E powyżej lub ok. 400 j.m., przyjmowane codziennie przez dłużej niż 1 rok, mogą przyczyniać się do wzrostu śmiertelności u badanych. Szczególną uwagę zwraca się na pacjentów obciążonych chorobami naczyniowymi i cukrzycą, u których po 7 latach suplementacji wysokimi dawkami tej witaminy zanotowano wzrost zaburzeń pracy serca.

W podsumowaniu tych niepokojących i budzących czujność rezultatów autorzy stwierdzili, że w sytuacji, gdy roli witaminy E w prewencji AD nie potwierdzono ostatecznie, tj. w prospektywnych, randomizowanych i kontrolowanych badaniach klinicznych, długotrwałego suplementowania tą witaminą nie należy zalecać, podobnie jak i witaminą C.

Z kolei w eksperymencie Luchsingera i wsp.⁽⁵⁵⁾ przez 4 lata były badane relacje pomiędzy ujawnianiem się AD a przyjmowaniem karotenu oraz witamin C i E u 980 starszych osób bez cech otępienia. Po tym okresie wykryto 242 przypadki AD. Analiza statystyczna wykazała nieistotny wpływ suplementacji antyoksydantami na obniżenie ryzyka wystąpienia AD.

Odmienne wyniki, świadczące o niepośledniej roli antyoksydantów w zapobieganiu AD, uzyskali Zandi i wsp.⁽⁵⁶⁾

Z ich badań wynika, że skuteczną ochroną przed wystąpieniem AD może być przyjmowanie witamin E i C w połączeniu z innymi witaminami. Autorzy podkreślają jednak, że żaden z suplementów stosowanych pojedynczo, jak również w połączeniu tylko z kompleksem witamin z grupy B nie wykazuje działania protekcyjnego. Pewien sukces w pojedynczej suplementacji odnotowali natomiast Engelhart i wsp.⁽⁵⁷⁾ W randomizowanych badaniach u chorych przyjmujących suplement zawierający witaminę E obserwowano wolniejsze tempo postępu AD w porównaniu z grupą przyjmującą placebo⁽⁵⁷⁾.

Skuteczność przeciwutleniaczy w ograniczaniu postępu choroby notowano także w przypadku β -karotenu. Przyjmowanie powyżej 2 mg β -karotenu dziennie ograniczało ujawnianie się zaburzeń poznawczych⁽⁵⁸⁾.

Część naukowców podkreśla, iż u pacjentów z AD spotykamy się z obniżonymi stężeniami witamin: A, C, E i β -karotenu w osoczu i płynie mózgowo-rdzeniowym. W badaniach klinicznych potwierdzono, że podawanie tych witamin chorym ma opóźnić postęp otępienia⁽⁵⁹⁾. Ono i wsp.⁽⁵⁹⁾ postulują istnienie kilku mechanizmów, dzięki którym wspomniane związki wykazują takie działanie. Autorzy zaobserwowali *in vitro*, że witamina A i prowitamina A – β -karoten dawkozależnie hamowały tworzenie fibryli (inaczej: włókiełek) β -amyloidowych, a także ich rozprzestrzenianie się. Co więcej, również dawkozależnie destabilizowały już uformowane fibryle. Aktywność związków kształtowała się w tym względzie następująco: retynol = retinal > β -karoten > kwas retynowy. Zarówno estry retynolu (witamina A), jak i β -karoten stanowią w wyniku przemian źródło retynolu. Utlenianie tej formy alkoholowej prowadzi do powstania retinalu i kwasu retynowego. Aktywność wiązania się do β -amyloidu zależy odwrotnie proporcjonalnie od stopnia hydrofilowości związku. Tak więc hydrofilowy kwas retynowy, z grupą karboksylową będzie posiadał ograniczoną zdolność wiązania się do β -amyloidu lub jego fibryli w dużo większym stopniu niż np. β -karoten. W badaniach kohortowych prowadzonych przez Engelhart i wsp.⁽⁵⁷⁾ podjęto się określenia, czy spożywanie produktów bogatych w związki przeciwutleniające, takie jak β -karoten, witaminy C i E, a także flawonoidy, ma wpływ na ryzyko występowania AD. W badaniach uwzględniono także wpływ antyoksydantów przyjmowanych w postaci suplementów. Przez 6 lat obserwowano pacjentów. AD rozpoznawano, posługując się 3-stopniowym protokołem badawczym z zastosowaniem testów MMSE i GMS (Geriatric Mental State). Następnie pacjenci przechodzili test CAMDEX (Cambridge Examination of Mental Disorders in the Elderly). Ostatnim etapem badań były wywiady z neurologiem, neuropsychologiem i badanie rezonansem magnetycznym mózgowia. W badaniach uwzględniono także ekspresję genu *ApoE*. Pacjenci przyjmowali dziennie: 0-1,67 mg β -karotenu, 95-133 mg witaminy C, 10-15,5 mg witaminy E, 22-33 mg flawonoidów. Badania wykazały, że witaminy C i E podawane w wysokich dawkach obniżają ryzyko rozwoju AD. β -karoten i flawonoidy obniżały także ryzyko AD w grupie aktywnych palaczy. Wyniki te potwierdzają charakter patomechanizmu AD oparty na przemianach reaktywnych postaci tlenu, potęgowanych u palaczy tytoniu. Nie stwierdzono korelacji w odpowiedzi pacjentów z genotypem *ApoE*⁽⁵⁷⁾.

Wzrasta liczba dowodów na to, że uszkodzenia oksydacyjne powodowane przez β -amyloid w chorobie AD zachodzą za pośrednictwem nadtlenu wodoru. W badaniach wykazano, że obecne w sokach cytrusowych

i jabłkowych związki przeciwutleniające inne niż witaminy, takie jak polifenole, choć podobne efektami do witaminy C (np. kwercetyna pochodząca z cytrusów), są silniejszymi neuroprotektorami. W badaniach *in vitro* kwercetyna chroniła komórki i bakterie przed H_2O_2 , w przeciwieństwie do α -tokoferolu. Jedną z możliwych przyczyn może być fakt, że polifenole zawarte w sokach cytrusowych znacznie obniżają osoczowe stężenie F2-izoprostanów, miarodajnych biomarkerów stresu oksydacyjnego, czego „nie potrafi” witamina E⁽⁵²⁾.

Badania przeprowadzone przez Morris i wsp.⁽⁵¹⁾ potwierdziły związek obniżenia ryzyka AD z wysokimi dawkami witaminy E obecnej w diecie. Nieoczekiwanie zależności wykazano u pacjentów ze stwierdzonym brakiem allelu *ApoEε4*. Odmienne do przedstawionych wyżej wyników nie odnotowano znaczenia flawonoidów, ale także innych badanych przeciwutleniaczy, takich jak β -karoten i witamina C. Co ciekawe, witamina E podawana w postaci suplementu nie miała znaczenia dla obrazu choroby.

Niezwykle intrygująco w badaniach nad AD wypada witamina F. Związki te kształtują biofizyczne właściwości błon neuronalnych i neurotransmisję. Ich wyższe stężenia wzmagają transport serotoniny. Kwasy omega-3 stanowią główny składnik m.in. fosfolipidów neuronalnych, modulują płynność błon komórkowych neuronów poprzez oddziaływanie na cholesterol w błonie^(21,47). Kwas dokozaheksaenowy (DHA) stymuluje demielinację neuronów, a jego koncentracja następuje w synapsach⁽⁴⁷⁾. Obniżenie poziomu DHA wykazano właśnie w mózgu pacjentów obciążonych AD, a redukcja poziomu osoczowego DHA korelowała z zaburzeniami poznawczymi. Mazza i wsp.⁽⁴⁷⁾ podają, że rejony mózgu dotknięte AD poddano analizie na zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Okazało się, że obniżona była ona jedynie o 9%. W innych badaniach z kolei stwierdzono wzrost zawartości kwasów nasyconych. Być może zmiany w proporcjach kwasów nasyconych do nienasyconych obserwowane w mózgu pacjentów z AD mogą wynikać z aberracji systemu transportowania ich do mózgu⁽⁴⁷⁾.

Prowadzone na zwierzętach badania zaowocowały wnioskiem, że wysokie spożycie DHA chroni przed utratą zdolności uczenia się. Na modelach szczurzych wykazano, że podawanie DHA w diecie zapobiega apoptozie neuronów, a w badaniach na modelu mysim obserwowano ochronę przed tworzeniem się β -amyloidu, a także jego kumulacją i toksycznością⁽⁴⁷⁾. Kwas DHA okazał się też odpowiedzialnym za wzrost poziomów glutationu i reduktazy glutationowej, jak również supresorem generowania reaktywnych postaci tlenu i nadtlenków lipidowych w korze mózgowej i podwzgórze mózgu modelowych szczurów z AD⁽⁴⁷⁾.

Określono dzienne dawkowanie kwasów omega-3, zalecane w przypadku prowadzonych jednocześnie terapii schorzeń neurologicznych. Zaleca się łączną ilość ok. 1250 mg kwasów EPA i DHA lub 3-4 g standaryzowa-

nego oleju rybiego dziennie. W przypadku siemienia lnianego, będącego bogatym źródłem kwasów tłuszczowych nienasyconych omega-3, na 3 g określono dawki dzienne profilaktyczne i do 6 g dawki dzienne terapeutyczne. Z drugiej strony należy jednak przypomnieć, że wysokie dawki omega-3 mogą osłabiać odpowiedź immunologiczną i stymulować uszkodzenia oksydacyjne. Z tego względu intensywna suplementacja kwasami omega-3 powinna być skojarzona z czynnikami przeciwutleniającymi, takimi jak witaminy A, C, E, o czym już wspomniano^(21,47).

Mówiąc o terapii przeciwutleniającej, należałoby raczej stosować określenie „profilaktyka przeciwutleniająca”. Zaawansowanie kaskady patologicznych przemian zachodzących w wyniku stresu oksydacyjnego w przebiegu AD oraz fakt, że jednoznaczna diagnoza często ma miejsce dopiero na etapie progresji, sprawiają, że terapia antyoksydacyjna w trakcie zaawansowanej choroby nie ma praktycznie sensu, ponieważ zmiany, które zdążyły już zajść w OUN, są nieodwracalne⁽⁴⁶⁾.

AD, współistniejąc z otępieniem naczyniowym, może spotęgować proces otępienny. Zaburzenia w przepływie naczyniowym wiązane są zresztą z etiologią AD⁽⁶⁰⁾. Wspólnym czynnikiem patogenetycznym dla powyższych typów schorzeń jest hiperhomocysteinemia.

Kwas L-homocysteinowy, jeden z metabolitów przemian homocysteiny, oddziałuje na receptory NMDA, powodując wzrost napływu wapnia do komórek, aktywację proteaz i w efekcie apoptozę, co sprzyja zmianom neurodegeneracyjnym⁽⁶¹⁾.

Substancje modulujące poziom homocysteiny, takie jak wspomniane już foliany i inne witaminy z grupy B, okazały się odgrywać rolę także w AD. W badaniu OPTIMA (Oxford Project to Investigate Memory and Ageing) obserwowano podwyższony poziom homocysteiny oraz obniżony poziom kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w osoczu w grupie chorych z prawdopodobną AD. Trzyletnie obserwacje pozwoliły wnioskować, że hiperhomocysteinemia przyspiesza postęp AD. Badacze tego czynnika etiologicznego sugerują, że zaburzenia metabolizmu homocysteiny wpływają na syntezę białek mieliny i neuroprzebieżników, odgrywają też rolę w wydzielaniu peptydów β -amyloidowych⁽⁶¹⁾.

Clarke i wsp.⁽⁶⁰⁾ w swoich badaniach uwzględnili determinanty dietetyczne (foliany i witaminę B₁₂) i genetyczne (polimorfizm genu reduktazy metylenotetrahydrofolianowej – *MTHFR*) poziomu homocysteiny oraz ich związku z AD. Stopień zaawansowania choroby badano testami MMSE i CAMCOG (Cambridge Cognitive Examination), uwzględniając płeć, status socjalny, palenie tytoniu i wiek badanych. U 45% pacjentów zdiagnozowanych klinicznie i u 59%, u których AD potwierdzono histologicznie, poziom homocysteiny kształtował się w górnej granicy, tj. $\geq 14 \mu\text{mol/l}$ lub ją przekraczał. W grupie kontrolnej zanotowano korelacje poziomu homocysteiny z płcią, sposobem życia, wiekiem. U pa-

centów z AD wzrost homocysteiny następował niezależnie od tych czynników. Z kolei u 76% pacjentów z AD stężenie folianów pozostawało w dolnej granicy w surowicy, przy braku różnic w polimorfizmie *MTHFR*. Wykazano, że u tych chorych codzienne przyjmowanie 0,5-5 mg kwasu foliowego i 0,5 mg witaminy B₁₂ obniżało poziom homocysteiny o jedną trzecią. Zanotowane efekty nie pogłębiały się znacząco wraz z postępem choroby. Autorzy sugerowali, że zaburzone poziomy homocysteiny i witamin wyprzedzają pojawienie się symptomów choroby lub są we wczesnej fazie⁽⁶⁰⁾.

Rolę kwasu foliowego i witaminy B₁₂ w profilaktyce AD ugruntowują z pewnością rezultaty badań Wanga i wsp.⁽⁶²⁾ Otóż trzyletnim badaniom pod kątem ryzyka pojawienia się przypadków AD poddano 370 osób w wieku 75 lat (bez cech otępienia). Jako niskie miano witaminy B₁₂ przyjęto ≤150 i ≤250 pmol/l oraz ≤10 i ≤12 nmol/l dla folianów. W tej grupie chorych stwierdzono dwukrotnie wyższe ryzyko rozwoju AD. Zatem monitorowanie osoczowych poziomów tych witamin może być jednym ze sposobów oceny zagrożenia AD.

Sun i wsp.⁽⁶³⁾ zastosowali w swoich badaniach suplementację witaminą B₆ w ilości 5 mg, żelazem i kompleksem innych witamin. Grupę pacjentów z AD suplementowano przez okres 26 tygodni, druga grupa otrzymywała placebo. Badanych oceniano w Skali Oceny Zdolności Poznawczych i w teście ADLs (Activities of Daily Living). Kontrolowano także stężenia witaminy B₁₂, kwasu foliowego i homocysteiny. W odróżnieniu od poprzednio opisanych wyników nie odnotowano żadnego wpływu na postęp AD.

PODSUMOWANIE

Dane z piśmiennictwa nie zawsze dostarczają zgodnych informacji. Znaleźć w nich można zarówno potwierdzenie zależności niedoborów omawianych witamin oraz występowania danego schorzenia, jak i brak takich korelacji lub w aspekcie statystycznym zbyt małą ich istotność dla formułowania konkretnych wniosków. Autorzy podkreślają tu wpływ niewystarczającej ilości prób do badań, odmiennych warunków ich prowadzenia, zróżnicowanych metod badawczych i uzyskiwanych wyników, niewystandaryzowanego poziomu witamin uznawanego jako niski czy niedostatecznego obszaru badań, a także zbyt krótkiego okresu ich prowadzenia^(29,41,64-66). Naukowcy podkreślają, że krótkie „terapię” suplementami diety zalecane w określonych procesach chorobowych nie muszą wykazywać się pełną skutecznością. Na przewidziane naturą działanie witamin wpływ mają bowiem także inne składniki obecne w pożywieniu, naturalnie skomponowane we właściwych ilościowościowych proporcjach, w porównaniu z suplementami o ograniczonym składzie, co wpływa na procesy absorpcji czy aktywności biologicznej^(52,57).

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Olas B.: Antyoksydanty obecne w diecie w walce z miażdżycą. *Kosmos* 2003; 52: 249-258.
- Kumar N.: Nutritional neuropathies. *Neurol. Clin.* 2007; 25: 209-255.
- Gruber B.: Witamina E – nowe spojrzenie na zastosowanie w terapii. *BIL* 1994; 38: 21-26.
- Mazur R., Kozubski W.: Choroby naczyniowe mózgu. *WWW.Rami Ad Pontem.PL*, styczeń 2008.
- Nowik M., Drechsler H., Nowacki P.: Destabilizacja blaszki miażdżycowej a udar niedokrwienny mózgu – rola czynników zapalnych i immunologicznych. Implikacje praktyczne. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2004; 38: 209-214.
- Wityk R.J., Kittner S.J., Jenner J.L. i wsp.: Lipoprotein (a) and the risk of ischemic stroke in young women. *Atherosclerosis* 2000; 150: 389-396.
- Li W., Zheng T., Wang J. i wsp.: Extracellular magnesium regulates effects of vitamin B₆, B₁₂ and folate on homocysteinemia-induced depletion of intracellular free magnesium ions in canine cerebral vascular smooth muscle cells: possible relationship to (Ca²⁺)_i, atherogenesis and stroke. *Neurosci. Lett.* 1999; 274: 83-86.
- Łubińska M., Kazimierska E., Sworczak K.: Hyperhomocysteinemia as a new risk factor for different diseases. *Adv. Clin. Exp. Med.* 2006; 15: 897-903.
- Klimek A., Adamkiewicz B.: Homocysteina jako czynnik ryzyka uszkodzenia naczyń. *Aktualn. Neurol.* 2005; 3: 194-199.
- Kierkus-Dłużyńska K.: Udział homocysteiny w patologii niektórych chorób neurologicznych. *Aktualn. Neurol.* 2006; 6: 62-66.
- Wichlińska-Lipka M., Nyka W.M.: Rola homocysteiny w patogenezie chorób układu nerwowego. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2008; 2: 223-228.
- Ołędzka R., Stawarska A.: Rola kwasu foliowego w profilaktyce niektórych schorzeń. *Bromatol. Chem. Toksykol.* 2001; 34: 277-283.
- Nilsson K., Gustafson L., Hultberg B.: Folate and cobalamin levels as determinants of plasma homocysteine in different age groups of healthy controls and psychogeriatric patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2003; 41: 681-685.
- Wolters M., Ströhle A., Hahn A.: Age-associated changes in the metabolism of vitamin B₁₂ and folic acid: prevalence, aetiopathogenesis and pathophysiological consequences. *Z. Gerontol. Geriatr.* 2004; 37: 109-135.
- Garcia A.: Cobalamin and homocysteine in older adults: do we need to test for serum levels in the work-up of dementia? *Alzheimers Dement.* 2007; 3: 318-324.
- Ziemlański S., Wartanowicz M.: Rola folianów w żywieniu kobiet i dzieci. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywienie Dziecka* 2001; 3: 119-125.
- Wang X., Qin X., Demirtas H. i wsp.: Efficacy of folic acid supplementation in stroke prevention: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 1876-1882.
- Spence J.D.: Homocysteine-lowering therapy: a role in stroke prevention? *Lancet Neurol.* 2007; 6: 830-838.
- Earnest C.P., Cooper K.H., Marks A., i wsp.: Efficacy of a complex multivitamin supplement. *Nutrition* 2002; 18: 738-742.
- Naruszewicz M., Klinke M., Dziewanowski K. i wsp.: Homocysteine, fibrinogen, and lipoprotein(a) levels are simultaneously reduced in patients with chronic renal failure treated with folic acid, pyridoxine, and cyanocobalamin. *Metabolism* 2001; 50: 131-134.
- Simopoulos A.P.: Symposium: role of poultry products in enriching the human diet with N-3 PUFA. Human requirement for N-3 polyunsaturated fatty acids. *Poult. Sci.* 2000; 79: 961-970.
- Kritchevsky D.: Dietary fat and atherosclerosis. *J. Nutr. Biochem.* 2002; 13: 391.
- Schmidt E.B., Arnesen H., de Caterina R. i wsp.: Marine n-3 polyunsaturated fatty acids and coronary heart disease. Part I. Background, epidemiology, animal data, effects on risk factors and safety. *Thromb. Res.* 2005; 115: 163-170.

24. Fedacko J., Pella D., Mechirová V. i wsp.: *n*-3 PUFAs – from dietary supplements to medicines. *Pathophysiology* 2007; 14: 127-132.
25. Friedrich W.: *Vitamins*. Walter de Gruyter, Berlin, New York 1998.
26. Mooijaart S.P., Gussekloo J., Frölich M. i wsp.: Homocysteine, vitamin B₁₂, and folic acid and the risk of cognitive decline in old age: the Leiden 85-Plus study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2005; 82: 866-871.
27. Selhub J., Bagley L.C., Miller J., Rosenberg I.H.: B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 614S-620S.
28. Leblhuber F., Walli J., Widner B. i wsp.: Homocysteine and B vitamins in dementia. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 127-128.
29. Moretti R., Torre P., Antonello R.M. i wsp.: Vitamin B₁₂ and folate depletion in cognition: a review. *Neurol. India* 2004; 52: 310-318.
30. Mayes P.A.: *Metabolizm lipidów: I. Kwasy tłuszczowe*. W: Harper H.A., Rodwell V.W., Mayes P.A.: *Zarys chemii fizjologicznej*. PZWL, Warszawa 1983.
31. Wiśniewska E., Czopińska A.: *Neuropatie niedoborowe*. *Terapia* 2005; 13: 43-48.
32. Wolters M., Hermann S., Hahn A.: Effect of multivitamin supplementation on the homocysteine and methylmalonic acid blood concentrations in women over the age of 60 years. *Eur. J. Nutr.* 2005; 44: 183-192.
33. Nilsson K., Gustafson L., Hultberg B.: Improvement of cognitive functions after cobalamin/folate supplementation in elderly patients with dementia and elevated plasma homocysteine. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2001; 16: 609-614.
34. Nilsson K., Warkentin S., Hultberg B. i wsp.: Treatment of cobalamin deficiency in dementia, evaluated clinically and with cerebral blood flow measurements. *Aging (Milano)* 2000; 12: 199-207.
35. Naurath H.J., Joosten E., Riezler R. i wsp.: Effects of vitamin B₁₂, folate, and vitamin B₆ supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995; 346: 85-89.
36. Clarke R.: Prevention of vitamin B₁₂ deficiency in old age. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 151-152.
37. de Jong N., Chin A., Paw M.J., i wsp.: Nutrient-dense foods and exercise in frail elderly: effects on B vitamins, homocysteine, methylmalonic acid, and neuropsychological functioning. *Am. J. Clin. Nutr.* 2001; 73: 338-346.
38. Hultberg B., Isaksson A., Nilsson K. i wsp.: Optimal use of markers for cobalamin/folate status. Results from a survey in a group of psychogeriatric patients. *Lakartidningen* 2003; 100: 3136-3140.
39. Hultberg B., Nilsson K., Isaksson A., Gustafson L.: Folate deficiency is a common finding in psychogeriatric patients. *Aging Clin. Exp. Res.* 2002; 14: 479-484.
40. Nilsson K., Gustafson L., Hultberg B.: Optimal use of markers for cobalamin and folate status in a psychogeriatric population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 2002; 17: 919-925.
41. Kolosova N.G., Shcheglova T.V., Sergeeva S.V., Loskutova L.V.: Long-term antioxidant supplementation attenuates oxidative stress markers and cognitive deficits in senescent-accelerated OXYS rats. *Neurobiol. Aging* 2006; 27: 1289-1297.
42. Wolters M., Hermann S., Hahn A.: Effects of 6-month multivitamin supplementation on serum concentrations of α -tocopherol, β -carotene, and vitamin C in healthy elderly women. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2004; 74: 161-168.
43. Malouf M., Grimley E.J., Areosa S.A.: Folic acid with or without vitamin B₁₂ for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (4): CD004514.
44. Ricciarelli R., Argellati F., Pronzato M.A., i wsp.: Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Mol. Aspects Med.* 2007; 28: 591-606.
45. Feldman R.: *Choroba Alzheimera*. Serwis RES MEDICA, www.resmedica.pl, styczeń 2000.
46. Rottkamp C.A., Nunomura A., Hirai K. i wsp.: Will antioxidants fulfill their expectations for the treatment of Alzheimer disease? *Mech. Ageing Dev.* 2000; 116: 169-179.
47. Mazza M., Pomponi M., Janiri L. i wsp.: Omega-3 fatty acids and antioxidants in neurological and psychiatric diseases: an overview. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31: 12-26.
48. Korzcyn A.D., Chapman J.: Apolipoprotein E, dementia and strokes. *J. Neurol. Sci.* 2003; 206: 3-5.
49. Taddei K., Clarnette R., Gandy S.E., Martins R.N.: Increased plasma apolipoprotein E (apoE) levels in Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 1997; 223: 29-32.
50. Behl C.: Vitamin E and other antioxidants in neuroprotection. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 1999; 69: 213-219.
51. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. i wsp.: Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230-3237.
52. Dai Q., Borenstein A.R., Wu Y. i wsp.: Fruit and vegetable juices and Alzheimer's disease: the Kame Project. *Am. J. Med.* 2006; 119: 751-759.
53. Pham D.Q., Plakogiannis R.: Vitamin E supplementation in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, tardive dyskinesia, and cataract: Part 2. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 2065-2072.
54. Boothby L.A., Doering P.L.: Vitamin C and vitamin E for Alzheimer's disease. *Ann. Pharmacother.* 2005; 39: 2073-2080.
55. Luchsinger J.A., Tang M.X., Shea S., i wsp.: Antioxidant vitamin intake and risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 203-208.
56. Zandi P.P., Anthony J.C., Khachaturian A.S. i wsp.: Cache County Study Group: Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 82-88.
57. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A. i wsp.: Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287: 3223-3229.
58. Franchi F., Baio G., Bolognesi A.G. i wsp.: A review on the relations between the vitamin status and cognitive performances. *Arch. Gerontol. Geriatr.* 1998; 26 suppl. 1: 207-214.
59. Ono K., Hamaguchi T., Naiki H., Yamada M.: Anti-amyloidogenic effects of antioxidants: implications for the prevention and therapeutics of Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2006; 1762: 575-586.
60. Clarke R., Smith A.D., Jobst K.A. i wsp.: Folate, vitamin B₁₂, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1998; 55: 1449-1455.
61. Graban A., Ryglewicz D.: Zaburzenia metabolizmu homocysteiny a choroby układu nerwowego. *Czynniki Rzyzka* 2004; 1-2: 33-37.
62. Wang H.X., Wahlin A., Basun H. i wsp.: Vitamin B₁₂ and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 1188-1194.
63. Sun Y., Lu C.J., Chien K.L. i wsp.: Efficacy of multivitamin supplementation containing vitamins B₆ and B₁₂ and folic acid as adjunctive treatment with a cholinesterase inhibitor in Alzheimer's disease: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Taiwanese patients. *Clin. Ther.* 2007; 29: 2204-2214.
64. Balk E.M., Raman G., Tatsioni A. i wsp.: Vitamin B₆, B₁₂, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch. Intern. Med.* 2007; 167: 21-30.
65. Raman G., Tatsioni A., Chung M. i wsp.: Heterogeneity and lack of good quality studies limit association between folate, vitamins B₆ and B₁₂, and cognitive function. *J. Nutr.* 2007; 137: 1789-1794.
66. Wolters M., Hickstein M., Flintermann A. i wsp.: Cognitive performance in relation to vitamin status in healthy elderly German women – the effect of 6-month multivitamin supplementation. *Prev. Med.* 2005; 41: 253-259.