

# Rola wybranych składników odżywczych we wspomaganiu leczenia farmakologicznego choroby Alzheimera

Bruno Szczygieł<sup>1</sup>, Małgorzata Gawel<sup>2</sup>, Anna Ukleja<sup>1</sup>, Iwona Boniecka<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zakład Żywienia Człowieka Wydziału Nauki o Zdrowiu Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Neurologii I Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Przedrukowano za zgodą z: *Polski Przegląd Neurologiczny* 2014; 10: 38–46

Choroba Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) jest najczęstszą, postępującą chorobą neurodegeneracyjną, charakteryzującą się utratą pamięci i utratą zdolności do samodzielnego życia u osób w podeszłym wieku. W mechanizmie choroby podstawową rolę odgrywa niedobór acetylocholinyl oraz upośledzenie przekazywania cholinergicznego. Na podstawie badań przedklinicznych, w których wykazano, że niektóre składniki odżywcze, takie jak nukleotyd urydyny, cholina i wielonienasycone kwasy tłuszczowe omega 3, działając synergistycznie, zwiększają stężenie fosfolipidów w błonach komórkowych synaps, prowadzą do tworzenia nowych synaps i poprawy ich funkcji, opracowano i poddano badaniom klinicznym wieloskładnikowy preparat *Souvenaid*<sup>®</sup> (Nutricia N.V., Zoetermeer, Netherlands). W przeprowadzonych badaniach klinicznych, którym poddano 438 chorych z wczesną postacią AD, dowiedziono, że *Souvenaid*<sup>®</sup> jest bezpieczny, dobrze tolerowany przez pacjentów i powoduje statystycznie znamienne poprawę pamięci odroczonej i natychmiastowej. Konieczne są jednak dalsze badania kliniczne w celu potwierdzenia skuteczności tej koncepcji terapeutycznej.

*Medycyna Wieku Podeszłego* 2014; 4, 1: 7–15

**Słowa kluczowe:** choroba Alzheimera, interwencja żywieniowa, pamięć świeża, pamięć odroczonej

## WPROWADZENIE

Choroba Alzheimera (AD, *Alzheimer's disease*) jest najczęstszą przyczyną otępienia, u którego podłoża leżą procesy neurodegeneracyjne, takie jak odkładanie się w mózgu złogów białka amyloidowego w postaci tak zwanych płytek starczych oraz zwyrodnienie neurofibrylarne neuronów. Konsekwencją tych procesów jest obniżone stężenie neuroprzekazników odpowiedzialnych za pamięć [1–3]. Postępujące zwyrodnienie komórek mózgowych i pogarszająca się funkcja synaps upośledzająca przekazywanie między neuronami prowadzą do wystąpienia klasycznych objawów AD, takich jak:

- zaburzenia pamięci świeżej i odroczonej;
- pogłębiające się zaburzenia mowy;
- utrata orientacji w czasie i przestrzeni;
- niemożność samodzielnego wykonywania najprostszych czynności (np. jedzenia, ubierania się);
- zaburzenia zachowania w postaci: apatii, adynamii, pobudzenia, agresji;
- objawy psychopatologiczne (halucynacje, urojeń) [1–3].

Rozpoznanie AD we wczesnym okresie, w którym leczenie farmakologiczne okazuje się najbardziej efektywne, nie jest częste. Według Harwooda [4] 40% osób po 70. roku życia przyjmowanych do szpitali ma objawy otępienia, które lekarze najczęściej wiążą z wiekiem, a nie z AD. Mimo że zaburzenia poznawcze występują u 60% pacjentów oddziałów geriatrycznych i u 55% chorych ze złamaniem szyjki kości udowej, to aż u 50% spośród tych chorych AD pozostaje nierozpoznana, co przekreśla szanse zmniejszenia zaburzeń funkcjonowania u tych chorych w przyszłości [4].

### Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Bruno Szczygieł  
Zakład Żywienia Człowieka  
Wydziału Nauki o Zdrowiu WUM  
ul. E. Ciołka 27, 01–445 Warszawa  
e-mail: bruno.szczygieł@neostrada.pl

Sytuację mogłoby poprawić rutynowe badanie funkcji poznawczych wszystkich osób w podeszłym wieku podczas każdorazowego przyjęcia do szpitala [4]. W tym celu można się posłużyć 10-punktowym, skróconym testem sprawności umysłowej (MTS, *Mental Test Score*) [5]. Jeżeli wynik badania odbiega od normy, to należy przeprowadzić diagnostykę funkcji poznawczych za pomocą przesiewowego testu *Mini Mental State Examination* (MMSE) składającego się z 30 pytań [6].

Dodatkowym elementem utrudniającym rozpoznanie we wczesnej fazie otępienia jest brak odpowiedniego biomarkera, który umożliwiłby pewną diagnozę w łagodnym stadium choroby. Od wielu lat poszukuje się metod diagnostycznych, których zastosowanie dałoby wyniki patognomiczne dla AD. Zgodnie z kryteriami naukowymi opracowanymi w 2007 roku przez Duboisa i wsp. [7], za pomocą których powinni być rekrutowani pacjenci do badań lekowych, cechami wspomagającymi rozpoznanie AD jest stwierdzenie zaniku przyśrodkowych części płata skroniowego (zmniejszenie objętości hipokampa, kory śródwęchowej, jąder migdałowatych) udokumentowane w badaniu rezonansu magnetycznego (MR, *magnetic resonance*) w ocenie ilościowej na podstawie wizualnych skal punktowych (odnośnie do istniejących norm wiekowych) lub oceny wolumetrycznej powyższych rejonów w porównaniu z normami wiekowymi. Do kryteriów należy także stwierdzenie nieprawidłowych stężeń biomarkerów w płynie mózgowo-rdzeniowym (niskie stężenie Ab1–42, wzrost stężenia całkowitego białka *tau* lub wzrost zawartości nieprawidłowo fosforyzowanego białka *tau*, lub kombinacja wszystkich wymienionych) oraz stwierdzenie swoistego wzorca w obrazowaniu czynnościowym w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) (obniżenie metabolizmu glukozy obustronnie w płatach skroniowo-ciemieniowych) [7].

**Tabela 1.** Kryteria diagnostyczne otępienia (źródło [4])

Funkcjonowanie poznawcze jest na niższym poziomie niż wcześniej występujące równocześnie z zaburzeniami pamięci, zaburzenia w co najmniej jednym obszarze poznawczym, tj.: • afazja • apraksja • agnozja • funkcje wykonawcze
Deficyt poznawczy jest na tyle duży, że uniemożliwia aktywność i codzienne funkcjonowanie i nie ma to związku z inną współistniejącą chorobą wpływającą na zdrowie fizyczne pacjenta
Upośledzonego funkcjonowania nie można wytłumaczyć wystąpieniem innych zaburzeń neurologicznych ani ilościowymi zaburzeniami świadomości
Powyższe objawy utrzymują się przez co najmniej 6 miesięcy

Badania te nie są wykonywane rutynowo u pacjentów z podejrzeniem AD, a ponadto ich wyniki — chociaż charakterystyczne — nie są patognomiczne dla AD [8]. W związku z brakiem pewnych metod diagnostycznych podstawą prawdopodobnego rozpoznania otępienia nadal są głównie kryteria kliniczne.

Należy pamiętać, że w populacji ogólnej najczęstszą przyczyną otępienia jest choroba Alzheimera, której główne kryteria rozpoznawcze i objawy podano w tabelach 1 i 2.

W komentarzu do pracy Harwooda [4] prof. Barcikowska stwierdziła, że „w Polsce nie ma nawyku rutynowej oceny zaburzeń poznawczych nawet na oddziałach specjalistycznych, takich jak psychiatria czy neurologia. Praktycznie nigdy nie wykonuje się oceny zaburzeń poznawczych na oddziałach internistycznych i chirurgicznych. Sprawia to, że otępienie, nawet zaawansowane, nie zostaje rozpoznane ani leczone, co może prowadzić do wystąpienia majaczenia (delirium), które w wielu przypadkach stanowi pierwszy powód, dzięki któremu otępienie zostaje w końcu rozpoznane”.

**Tabela 2.** Rodzaje otępienia i ich główne objawy (źródło [4])

Rodzaj otępienia	Główne objawy
Otępienie alzheimerowskie	Powolny postęp choroby, zaburzenia pamięci, zazwyczaj wyraźne od początku choroby
Otępienie naczyniowe	Zaburzenia poznawcze po przebyciu jednego udaru lub związane z obecnością rozsianych podkorowych zmian niedokrwiennych w istocie białej widocznych w badaniach neuroobrazowych; typowy skokowy przebieg choroby z nagłą progresją objawów, zwłaszcza zaburzeń funkcji poznawczych
Otępienie z ciałami Lewy’ego	Zaburzenia poznawcze z cechami zespołu parkinsonowskiego, fluktuacje stanu pacjenta, obecne urojenia lub omamy, charakterystyczne nadwrażliwość i zła reakcja na neuroleptyki
Otępienie czołowo-skroniowe	Postępująca utrata kontroli społecznej i emocjonalnej, różnorodne problemy behawioralne i zaburzenia mowy

Głównymi celami stosowanej obecnie farmakoterapii jest zmniejszenie nasilenia otępienia oraz towarzyszących otępieniu zaburzeń psychicznych, takich jak depresja, nadpobudliwość czy objawów wytwórczych [3]. Ponadto postępowanie farmakologiczne jest mało skuteczne głównie ze względu na zbyt późne rozpoznanie choroby i nasilenie otępienia utrudniającego lub nawet uniemożliwiającego leczenie. Według przyjętych obecnie standardów w leczeniu AD stosuje się inhibitory acetylocholinoesterazy (donepezyl, rywastygmina, galantamina), zarejestrowane w łagodnym i umiarkowanym stadium AD, które zwiększają stężenie acetylocholino, pełniącej główną rolę w układzie pamięci, oraz memantynę, zarejestrowaną w leczeniu umiarkowanego i zaawansowanego stadium AD. Memantyna jest antagonistą receptora NMDA (*N-methyl-D-aspartate*); zmniejsza ekscytotoksyczne działanie aminokwasów pobudzających, przeciwdziałając negatywnym następstwom stresu oksydacyjnego i utracie neuronów.

Na całym świecie i w Polsce prowadzone są liczne badania kliniczne, w których testuje się nowe leki w AD, między innymi podawane dożylnie przeciwciała skierowane przeciwko beta-amyloidowi, a także leki z innych grup farmakologicznych. Na wyniki tych badań trzeba jednak jeszcze poczekać.

### SKŁADNIKI ODŻYWCZE MOGĄCE ŁAGODZIĆ ZABURZENIA POZNAWCZE W PRZEBIEGU CHOROBY ALZHEIMERA

W poszukiwaniu nowych metod leczenia AD zwrócono uwagę na nutraceutyki, czyli składniki odżywcze, których niedobory mogą inicjować lub przyspieszać rozwój zmian patologicznych w obrębie struktur mózgu. Ponieważ zaburzenia funkcji poznawczych ściśle korelują ze zwyrodnieniem synaps w rejonie hipokampa i kory mózgowej [9, 10], to rozpoczęto poszukiwania takiej terapii, która pozwoliłaby na poprawę istniejących funkcji i odbudowę zniszczonych synaps. W badaniach przedklinicznych prowadzonych na modelach zwierzęcych wykazano, że efekty takie można osiągnąć, podając związki ułatwiające syntezę fosfolipidów w błonach komórkowych, takie jak: 1) nukleotyd urydyny, 2) kwasy tłuszczowe omega 3, 3) cholina, które — działając synergistycznie — zwiększają stężenie fosfolipidów w mózgu i w błonach komórkowych synaps. Zaobserwowane zwiększenie stężeń specyficznych białek synaptycznych sugeruje, że składniki te mają wpływ na tworzenie się nowych

synaps [11–13]. Co więcej, okazało się, że odpowiednia kombinacja tych składników odżywczych powoduje zwiększenie wypustek drzewiastych (dendrytów), które są anatomicznym wykładnikiem nowych synaps odpowiedzialnych za poprawę funkcji poznawczych (wg [2]). Wyniki badań na modelach zwierzęcych, których szerokie omówienie można znaleźć w pracach Scheltensa i wsp. [2] oraz Jaworskiego i Trojańczyk [14], skłoniły badaczy do postawienia pytania, w jakim stopniu składniki odżywcze mogą odgrywać rolę w leczeniu głównego objawu AD, jakim jest utrata pamięci. Podobnie jak w badaniach doświadczalnych, również w badaniach klinicznych poddano ocenie niżej wymienione nutraceutyki występujące w pożywieniu.

**Kwas eikozapentaenowy (EPA, *icosapentaenoic acid*)** to nienasycony kwas tłuszczowy należący do rodziny n-3. Powstaje w organizmie z kwasu alfa-linolenowego. Wchodzi w skład fosfolipidów błon komórkowych, w których jest prekursorem eikozanoidów — prostanoidów, do których zalicza się prostaglandyny, prostacykliny, tromboksany i leukotrieny. Niedobór kwasów n-3 w fosfolipidach błon komórkowych sprawia, że są one wypierane przez kwasy n-6. Powoduje to, że procesy proagregacyjne zaczynają przeważać nad procesami antyagregacyjnymi, co zwiększa ryzyko wystąpienia zmian miażdżycowych w tętnicach. Przyjmuje się, że stosunek kwasu linolenowego (n-6) do kwasu alfa-linolenowego (n-3) powinien wynosić od 5:1 do 10:1. Nawet krótki okres znacznie zwiększonej podaży kwasów tłuszczowych n-6 w stosunku do n-3 powoduje zmniejszenie zawartości kwasu dokozaheksaenowego (DHA, *docosaheksaenoic acid*) w tkance nerwowej i zaburzenia jej funkcjonowania [15].

**Kwas dokozaheksaenowy (DHA)** to nienasycony kwas tłuszczowy należący do rodziny n-3. Powstaje w organizmie z kwasu alfa-linolenowego. Wchodzi w skład fosfolipidów błon komórkowych, gdzie ulega analogicznym przemianom, jak EPA. W okresie życia płodowego i wczesnego dzieciństwa DHA (n-3) i kwas arachidonowy (AA, *arachidonic acid*; n-6) są niezbędne w tworzeniu prawidłowej struktury fosfolipidów mózgu i siatkówki oka oraz stanowią ponad 50% wszystkich kwasów tłuszczowych substancji szarej mózgu [15]. Wyniki niektórych badań sugerują, że zwiększone spożycie DHA we wczesnym okresie AD może być skuteczne w łagodzeniu zaburzeń poznawczych [14].

**Fosfolipidy** to naturalne glicerydy, w których dwie grupy hydroksylowe są zestryfikowane kwa-

sami tłuszczowymi, a trzecia — kwasem fosforowym i aminoalkoholem. Wchodzą w skład błon komórkowych i cytoplazmatycznych. Głównym przedstawicielem fosfolipidów jest lecytyna wykorzystywana w leczeniu jako czynnik wspomagający czynność ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Składniki lecytyny są głównymi składnikami błon i organelli komórkowych, a zawarta w niej cholina jest prekursorem acetylocholin, której niedobór obserwuje się u osób z AD. Lecyтынę stosuje się między innymi w chorobach zwyrodnieniowych mózgu [12, 13].

**Cholina** jako składnik fosfolipidów uczestniczy w tworzeniu i utrzymywaniu prawidłowej struktury błon komórkowych. Zawierające cholinę fosfolipidy, takie jak lecytyna i sfingomielina, są prekursorami substancji uczestniczących w przekazywaniu sygnałów zarówno wewnątrz komórek, jak i między komórkami. Jako prekursor acetylocholin będącej neuroprzekaznikiem w układzie cholinergicznym uczestniczy między innymi w procesach związanych z pamięcią [16].

**Urydyna** — rybozyd uracylu (2,4-dwuoksy-pyrimidyna) — jest produktem hydrolizy kwasów nukleinowych; wchodzi w skład urydynomonofosforanu (UMP, *uridine monophosphate*), który jest jednym ze składników kwasów rybonukleinowych (RNA i DNA).

**Antyoksydanty**, takie jak witaminy E i C, których niskie stężenia stwierdza się u osób z AD, oraz beta karoten i selen chronią organizm przed skutkami stresu oksydacyjnego. W AD stres oksydacyjny jest spowodowany między innymi agregacją amyloidu beta, z powstawaniem tak zwanych płytek starczych, które odkładają się w ścianach naczyń krwionośnych w sąsiedztwie neuronów mózgu. Odkładanie się amyloidu beta zwiększa stężenia żelaza i miedzi w mózgu, co prowadzi do wytwarzania nadtlenu wodoru i nasila stres oksydacyjny wpływający destrukcyjnie na komórki nerwowe mózgu. W dotychczasowych badaniach przeprowadzonych na zwierzętach i u ludzi potwierdzono ochronny wpływ witaminy E na OUN w stanach zapalnych i w warunkach stresu oksydacyjnego. Odnotowano obniżenie ryzyka zaburzeń poznawczych w przebiegu AD o umiarkowanym nasileniu [14]. Pozytywny wpływ witaminy E na funkcje poznawcze można zwiększyć poprzez dodatkową podaż witaminy C.

**Selen** to niemetaliczny pierwiastek niezbędny do prawidłowego rozwoju ssaków. Wchodzi w skład peroksydazy glutationowej i reduktazy glutationu — enzymów pełniących podstawową rolę w systemie

antyoksydacyjnym komórki. Peroksydaza glutationowa w obecności zredukowanego glutationu katalizuje rozkład takich związków, jak nadtlenek wodoru, hydroksysterole, prostaglandyny i kwasy nukleinowe do odpowiednich alkoholi. Niedobór peroksydazy glutationowej powoduje wzrost stężeń wolnych rodników i nadtlenu, co prowadzi do uszkodzenia struktury i funkcji błony komórkowej i samej komórki [15].

**Witaminy B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> i kwas foliowy.** Witamina B<sub>12</sub> i kwas foliowy uczestniczą w przemianach homocysteiny do metioniny, a witamina B<sub>6</sub> — w przemianie homocysteiny do cysteiny. Jest oczywiste, że niedobór tych witamin powoduje zwiększenie stężenia homocysteiny w surowicy krwi, obserwowane między innymi u chorych na AD. Ponieważ homocysteina zwiększa podatność neuronów na stres oksydacyjny, to kontrola stężeń i uzupełnianie niedoborów tych witamin jest w pełni uzasadnione zarówno w profilaktyce, jak i w leczeniu AD [15, 16].

Ośrodkowy układ nerwowy jest szczególnie wrażliwy na stres oksydacyjny, gdyż zużywa duże ilości tlenu i ma największą aktywność mitochondrialną. Coraz więcej badań wskazuje na współzależność między stresem oksydacyjnym układu nerwowego a chorobami neurodegeneracyjnymi, takimi jak AD i choroba Parkinsona [1, 2, 14–18].

#### **WPŁYW DOUSTNEJ DIETY PRZEMYSŁOWEJ, ZAWIERAJĄCEJ WYBRANE SKŁADNIKI ODŻYWCZE, NA POPRAWĘ FUNKCJI POZNAWCZYCH U PACJENTÓW W ŁAGODNYM STADIUM CHOROBY ALZHEIMERA**

Potwierdzona w badaniach doświadczalnych hipoteza, że kombinacja wyżej wymienionych składników odżywczych może przynieść klinicznie widoczne korzyści u pacjentów z AD, stała się podstawą do opracowania przeznaczonej do odbudowy i poprawy funkcji synaps doustnej diety przemysłowej o nazwie *Souvenaid*<sup>®</sup>, której skład podano w tabeli 3.

*Souvenaid*<sup>®</sup> (Nutricia) zawiera w swoim składzie *Fortasyn Connect*<sup>®</sup> (Nutricia), będący kombinacją specyficznych składników odżywczych niezbędnych do odbudowy błon komórkowych neuronów i tworzenia nowych synaps. Po kilkuletnich przygotowaniach pierwsze badania kliniczne kompletnej diety przemysłowej *Souvenaid*<sup>®</sup> przeprowadził międzynarodowy zespół kierowany przez Scheltensa (*Department of Neurology and Alzheimer Center, VU University Medical Center, Amsterdam, Holandia*) [2]. Celem

wieloośrodkowych, międzynarodowych badań była ocena wpływu diety *Souvenaid*<sup>®</sup> na funkcje poznawcze u pacjentów z łagodną postacią AD. Do randomizowanych badań prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby zakwalifikowano 225 chorych, których rekrutowano w akademickich centrach leczenia AD w Holandii (11 centrów), Belgii (5 centrów), Anglii (1 centrum) i Stanach Zjednoczonych (1 centrum). W celu uniknięcia wzajemnych interakcji pacjenci nie mogli przyjmować żadnych preparatów farmaceutycznych stosowanych w objawowym leczeniu AD lub objawów jej towarzyszących. Zgodnie z kodem randomizacyjnym chorych podzielono na dwie grupy — badaną i kontrolną. Pacjenci z badanej grupy otrzymywali aktywną dietę zawierającą *Fortasyn Connect*<sup>®</sup>, a pacjenci z grupy kontrolnej — dietę kontrolną niezawierającą składników aktywnych (*patrz również* tab. 3). Obie diety miały identyczny kolor i smak, były podawane w identycznych opakowaniach o objętości 125 ml, raz dziennie rano, z zaleceniem wypicia w ciągu godziny. Ani pacjent, ani lekarz prowadzący chorego nie wiedzieli, do której grupy należy pacjent. Na podstawie wyników badań przedklinicznych czas badania pierwszej grupy chorych zaplanowano na 12 tygodni. Zarówno w rozpoznaniu stadium choroby, jak i w kwalifikacji do leczenia oraz ocenie wpływu diety *Souvenaid*<sup>®</sup> na poprawę funkcji poznawczych posłużono się następującymi testami:

1. *Wechsler Memory Scale — revised* (WMS-r) [19] — Skala Pamięci Odroczonej Wechslera, która jest czułym narzędziem pomiaru zaburzeń pamięci we wczesnym okresie AD;
2. zmodyfikowana *Alzheimer's Disease Assessment Scale — cognitive subscale* (ADAS-cog) [20] — Skala do Oceny Choroby Alzheimera — podskala poznawcza, zawierająca 13 pytań, uznawana za „złoty standard” w badaniach nad stopniem nasilenia zaburzeń poznawczych w AD;
3. kryteria rozpoznawania AD według *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke — AD and Related Disorders Association* [21];
4. Krótka Skala Oceny Zaburzeń Poznawczych — *Mini Mental State Examination* (MMSE) [6], składająca się z 30 pytań; uzyskanie 20–26 punktów ( $\geq 20$  pkt.) odpowiada łagodnej fazie AD;
5. MR lub tomografia komputerowa w celu wykluczenia zmian naczyniowych i poszukiwania zmian typowych dla AD.

Pozostałe kryteria włączenia pacjenta do badań obejmowały wiek co najmniej 50 lat (u kobiet  $\geq 2$  lata od wystąpienia menopauzy) oraz wyniki następujących badań:

1. 4 punkty lub mniej w Skali Niedokrwienia Hachńskiego, która jest najprostszym testem przesiewowym pozwalającym różnicować otępienie naczyniopochodne od towarzyszącego AD [22];
2. 4 punkty lub mniej w 15-punktowej Geriatrycznej Skali Depresji (GDS, *Geriatric Depression Scale*) [23].

Ponieważ po ustaleniu rozpoznania, stopnia zaawansowania choroby (stadium łagodne) i podpisaniu świadomej zgody na udział w badaniu pacjenci byli wypisywani do domu, to każdy pacjent miał wyznaczonego lekarza opiekuna, który wizytował go w domu co najmniej 5 razy w tygodniu, nadzorował realizację programu badawczego oraz służył pomocą we wszystkich sprawach pojawiających się w trakcie prowadzonego badania.

Badania laboratoryjne, dotyczące między innymi bezpieczeństwa diety i jej wpływu na stan odżywienia oraz wskaźniki hematologiczne, wykonywano po upływie 6, 12 i 24 tygodni. Uzyskane wyniki poddano analizie statystycznej.

#### WYNIKI PO UPŁYWIE 12 TYGODNI STOSOWANIA DIETY PRZEMYSŁOWEJ LUB DIETY KONTROLNEJ

Spośród 225 chorych do końcowej analizy zakwalifikowano 212 chorych spełniających wszystkie założone i kontrolowane kryteria. Wśród nich było 106 osób z grupy badanej i 106 osób z grupy kontrolnej. Po 12 tygodniach istotną statystycznie ( $p = 0,26$ ) poprawę pamięci odroczonej, ocenianej za pomocą skali Wechslera [19], odnotowano u 40% chorych z grupy badanej i u 24% z grupy kontrolnej, natomiast pogorszenie pamięci odroczonej — u 34% chorych z grupy kontrolnej i tylko u 19% z grupy badanej ( $p = 0,021$ ). Zmian nie stwierdzono u 42% chorych z grupy badanej i 41% z grupy kontrolnej.

W badanej grupie odnotowano statystycznie znamiennej wzrost wychwyty DHA i EPA przez błony komórkowe erytrocytów, wzrost stężenia witaminy E w osoczu i spadek stężenia homocysteiny w porównaniu z grupą kontrolną ( $p \leq 0,01$ ).

W dyskusji autorzy podkreślają, że jest to pierwsze badanie kliniczne, w którym wykazano rzeczywistą skuteczność diety *Souvenaid*<sup>®</sup> w zakresie poprawy pamięci odroczonej i świeżej u pacjentów z rozpoznaną łagodną fazą AD. Konieczne są jednak dalsze bada-

**Tabela 3.** Skład diety przemysłowej *Souvenaid*<sup>®</sup> 125 ml i standardowej diety przemysłowej (źródło [2])

Składnik diety	<i>Souvenaid</i> <sup>®</sup>	Dieta przemysłowa (kontrolna)
<b>Makroskładniki odżywcze</b>		
Energia [kcal]	125	125
Białko [g]	3,8	3,8
Węglowodany [g]	16,5	16,5
Tłuszcz [g]	4,9	4,9
<b>Fortasyn Connect<sup>®</sup></b>		
EPA [mg]	300	0
DHA [mg]	1200	0
Fosfolipidy [mg]	106	0
Cholina [mg]	400	0
Urydynomonofosforan (UMP) [mg]	625	0
Witamina E (alfa ET) [mg]	40	0
Witamina C [mg]	80	0
Selen [μg]	60	0
Witamina B <sub>12</sub> [μg]	3	0
Witamina B <sub>6</sub> [mg]	1	0
Kwas foliowy [μg]	400	0
<b>Składniki mineralne</b>		
Sód [mg]	125	125
Potas [mg]	187,5	187,5
Chlorki [mg]	156,3	156,3
Wapń [mg]	100	100
Fosfor [mg]	87,5	87,5
Magnez [mg]	25,0	25,0
<b>Inne pierwiastki śladowe</b>		
Żelazo [mg]	2	2
Cynk [mg]	1,5	1,5
Jod [μg]	16,3	16,3
Mangan [mg]	0,41	0,41
Miedź [μg]	225	225
Molibden [μg]	12,5	12,5
Chrom [μg]	8,4	8,4
<b>Inne witaminy</b>		
Witamina A [μg]	200	200
Tiamina (wit. B <sub>1</sub> ) [mg]	0,19	0,19
Ryboflawina (wit. B <sub>2</sub> ) [mg]	0,2	0,2
Niacyna (wit. B <sub>3</sub> , wit. PP) [mg Ne]	2,25	2,25
Kwas pantotenowy (wit. B <sub>5</sub> ) [mg]	0,66	0,66
Witamina D [μg]	0,88	0,88
Biotyna [μg]	5,0	5,0
Witamina K [μg]	6,6	6,6

EPA (*eicosapentaenoic acid*) — kwas eikozapentaenowy; DHA (*docosahexaenoic acid*) — kwas dokozaheksaenowy; alfa ET (*equivalent tocopherol*) — równoważnik tokoferolu; Ne (*niacin equivalent*) — równoważnik niacyny

nia w celu potwierdzenia skuteczności tej koncepcji terapeutycznej. Uzyskane wyniki skłoniły Scheltensa i wsp. [24] do zaproponowania chorym, którzy ukończyli 12-tygodniowy cykl badań (*Souvenir I*), przedłużenia badania o dalsze 12 tygodni (*Souvenir II*).

### KWALIFIKACJA CHORYCH, WYNIKI STOSOWANIA DIETY PRZEMYSŁOWEJ I DIETY KONTROLNEJ PRZEZ 24 TYGODNIE

Decyzję w sprawie przedłużenia badania podejmował wspólnie z pacjentem lekarz prowadzący, który — podobnie jak pacjent — nie wiedział jaką dietę ten otrzymuje (aktywną czy kontrolną) i nie znał wyników badania zatytułowanego *Souvenir I*. Podobnie jak w pierwszym badaniu głównym celem była ocena wpływu diety *Souvenaid*<sup>®</sup> na poprawę pamięci odroczonej i świeżej u chorych w łagodnej fazie AD. U pacjentów zakwalifikowanych do drugiego etapu badania zakres badań wstępnych poszerzono o elektroencefalografię (EEG) i zestaw badań neuropsychologicznych (NTB, *Neurological Test Battery*) [25], które — zgodnie z danymi z piśmiennictwa [24, 26] — znajdują coraz szersze zastosowanie w ocenie zaburzeń poznawczych w łagodnej fazie AD.

W przeprowadzonych badaniach potwierdzono wcześniejsze rezultaty uzyskane u chorych na AD po stosowaniu diety *Souvenaid*<sup>®</sup> przez 12 tygodni. Przedłużenie podaży diety do 24 tygodni wykazało, że:

- *Souvenaid*<sup>®</sup> jest dietą bezpieczną i dobrze tolerowaną przez pacjentów. Tylko u 4 chorych konieczne było przerwanie leczenia ze względu na nasilone objawy grypopodobne, depresję, objawy choroby naczyniowej mózgu i ogólnie złe samopoczucie. Żaden chory nie zmarł w trakcie prowadzonego badania;
- zawarte w diecie składniki wchodzące w skład *Fortasyn Connect*<sup>®</sup> mają korzystny wpływ na syntezę błon synaps i tworzenie nowych synaps [27];
- u chorych we wczesnej fazie AD dieta *Souvenaid*<sup>®</sup> podawana raz dziennie w dawce 125 ml przez 24 tygodnie powoduje statystycznie znamienne poprawę pamięci odroczonej i natychmiastowej;
- badania EEG przed i po zakończeniu leczenia wskazują, że *Souvenaid*<sup>®</sup> wpływa korzystnie na czynność mózgu, co wzmacnia hipotezę leżącą u podłoża badań dotyczącą poprawy aktywności synaps;
- *Souvenaid*<sup>®</sup> powoduje statystycznie znamienne wzrost stężeń DHA i EPA w erytrocytach oraz wi-

taminy E w osoczu, jak również spadek stężenia homocysteiny w osoczu, co wskazuje na korzystny wpływ składników *Fortasyn Connect*<sup>®</sup> na badane wskaźniki laboratoryjne i czynnościowe.

Zwraca uwagę bardzo wysoki stopień realizacji założonego programu leczenia, wynoszący w ciągu 24 tygodni 96,6% w grupie kontrolnej i 97,1% w grupie badanej [24].

## OMÓWIENIE

Choroba Alzheimera, u której podłoża leżą wieloczynnikowe zaburzenia neurodegeneracyjne, jest główną przyczyną otępienia. Według danych z piśmiennictwa w roku 2010 chorowało na nią 35,6 mln osób. W związku ze starzeniem się społeczeństw ocenia się, że w 2050 roku liczba chorych na świecie wzrośnie do 115,4 mln [28]. Głównym czynnikiem ryzyka jest wiek, jednak w ostatnich latach coraz większą uwagę zwraca się na czynniki żywieniowe, które jako jedyne mogą podlegać modyfikacji [2, 6, 9–11, 25, 28–32]. Na podstawie intensywnych badań przedklinicznych, których przegląd zawierają inne publikacje [6, 10, 11], zespół naukowców centrum badawczego firmy Nutricia opracował wieloskładnikowy preparat o nazwie *Fortasyn Connect*<sup>®</sup> zawierający w odpowiednich proporcjach składniki uzupełniające niedobory fosfolipidów w błonach komórek nerwowych, stymulujące synapsogenezę i wywierające działanie antyoksydacyjne. *Fortasyn Connect*<sup>®</sup> stanowi aktywny składnik diety przemysłowej o nazwie *Souvenaid*<sup>®</sup> należącej do grupy żywności medycznej (*medical food*), która w Polsce jest określana mianem dietetycznego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego. Jednak, ze względu na zawartość składników *Fortasyn Connect*<sup>®</sup>, *Souvenaid*<sup>®</sup> nie może być wykorzystany jako jedyne źródło pożywienia.

Według Scheltensa i wsp. [2, 24, 29] przeprowadzone badania kliniczne potwierdzają, że *Souvenaid*<sup>®</sup> jest dobrze tolerowany, poprawia pamięć świeżą (*immediate*) i odroczonej (*delayed*) u chorych z rozpoznaną łagodną fazą AD (20–26 pkt. w MMSE) nieotrzymujących żadnego leczenia farmakologicznego.

Z publikacji Sijbena i wsp. [30] wynika, że w 2009 roku rozpoczęto trzy duże, randomizowane, prowadzone metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodkowe badania nad skutecznością diety *Souvenaid*<sup>®</sup> u pacjentów z łagodną postacią AD:

1. *The S-Connect Study* (NTR 1683) — zaplanowane na 24 tygodnie badanie z udziałem 500 chorych, u których stwierdzono łagodną do umiarkowanej fazę AD (14–24 pkt. w MMSE), obecnie są prowadzone w 48 centrach leczenia AD w Stanach Zjednoczonych. Przewidywane opublikowanie wyników w 2014 roku;
2. *The Souvenir II Study* (NTR 1975) — trwające 24 tygodnie badanie obejmujące 226 chorych z łagodną postacią AD ( $\geq 20$  pkt. w MMSE) przeprowadzone w 27 centrach leczenia AD w Europie. Zakończone i opublikowane [2, 24, 29];
3. *The "LipiDiDiet Study"* (NTR 1705) — zaplanowane na 24 miesiące badanie obejmujące chorych z łagodną postacią AD ( $\geq 24$  pkt. w MMSE) prowadzone w 8 centrach leczenia AD w Europie. Celem badań jest ocena skuteczności diety przemysłowej *Souvenaid*<sup>®</sup> 125 ml stosowanej raz dziennie. Do badań włączono 300 chorych. Możliwe przedłużenie leczenia do 30 miesięcy. Przewidywane opublikowanie wyników w roku 2014.

## PODSUMOWANIE

Uzyskane dotychczas wczesne wyniki stosowania diety przemysłowej *Souvenaid*<sup>®</sup> u chorych z wczesną (łagodną) postacią AD stanowią dobrze udokumentowaną podstawę do dalszych badań nad możliwością leczenia głównego objawu AD, jakim jest postępująca utrata pamięci. To jednak dopiero początek drogi. Nie są znane wyniki odległe. Nie wiadomo, jaki będzie postęp choroby po zaprzestaniu podaży diety *Souvenaid*<sup>®</sup> u chorych leczonych dietą w porównaniu z grupą kontrolną za rok, 2 i więcej lat. Nie ulega wątpliwości, że obie te grupy chorych powinny być poddane długofalowej (wieloletniej) planowej obserwacji z wykorzystaniem tych samych narzędzi badawczych, którymi posłużono się w rozpoznaniu fazy choroby i kontroli wyników leczenia.

Nie wiadomo, jak długo należy prowadzić leczenie z użyciem nutraceutyków zawartych w preparacie *Fortasyn Connect*<sup>®</sup>. Obecnie przyjęty okres to 24 tygodnie, ale — być może — chorzy powinni przyjmować te składniki odżywcze do końca życia. Można zakładać, że chorzy będą stosowali sam *Fortasyn Connect*<sup>®</sup> (Nutricia), który jest już zarejestrowany między innymi w Holandii jako doustny suplement pokarmowy i ma tę przewagę nad farmaceutykami, że występuje w naturalnym pożywieniu i spełnia kryteria żywności

medycznej. Stanowi ona specjalną kategorię produktów stosowanych w leczeniu dietetycznym schorzeń powstających z powodu niedoboru makro- lub mikro- składników odżywczych.

Kolejny problem stanowi wczesne rozpoznanie AD w fazie łagodnej, w której „stwierdza się zaburzenia w funkcjonowaniu zawodowym i społecznym, przy zachowanej zdolności do samodzielnego życia, zachowane jest względnie niezaburzone tworzenie sądów i dbałość o higienę osobistą” [33]. W cytowanych pracach klinicznych [2, 24, 29] podkreśla się, że najlepsze wyniki można osiągnąć u osób we wczesnym okresie choroby. Tymczasem, jak wynika z komentarza prof. Barcikowskiej do pracy Harwooda [4], w szpitalach w Polsce nie ma nawyku rutynowej oceny zaburzeń poznawczych nawet na oddziałach specjalistycznych, takich jak psychiatria czy neurologia. Nie mówiąc już o oddziałach internistycznych i chirurgicznych, w których oceny zaburzeń poznawczych nie wykonuje się właściwie nigdy. Jak wobec tego rozpoznać chorobę we wczesnym okresie, gdy pojawiają się pierwsze zaburzenia pamięci, które mogą się przydarzyć każdemu, niezależnie od wieku? W żadnej z cytowanych prac nie podano, w jaki sposób wyłoniono grupę chorych w pierwszej fazie AD. Czy były to badania przesiewowe zorganizowane specjalnie do celów programu badawczego, czy też istniejący system ochrony zdrowia pozwalał na wczesne wykrycie choroby? Byłoby interesujące, ilu chorych na AD trzeba by zbadać, by zidentyfikować jednego pacjenta w pierwszym stadium choroby.

Leczenie żywieniowe, obejmujące żywienie pozajelitowe i żywienie dojelitowe z wykorzystaniem specjalnych diet przemysłowych o składzie dostosowanym do zaburzeń metabolicznych wywołanych chorobą, stało się ważną częścią leczenia chorób, u których podłoża leżą niedostateczna podaż, zwiększone straty lub upośledzone wchłanianie składników odżywczych. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że czynniki żywieniowe mogą leżeć u podłoża zaburzeń towarzyszących AD. Odkrycia te dają nową nadzieję chorym i ich rodzinom, jednak na rzeczywiste rezultaty prowadzonych obecnie badań przyjdzie jeszcze poczekać.

Coraz więcej danych epidemiologicznych wskazuje, że prawidłowe odżywianie już w średnim wieku ma istotne znaczenie w zapobieganiu AD. Umiarkowane spożycie tłuszczów nienasyconych ma wywierać dzia-

łanie ochronne, natomiast nawet umiarkowane spożycie tłuszczów nasyconych może zwiększać ryzyko otępienia i AD w późniejszym wieku, zwłaszcza u nosicieli *ApoE4* [34]. Dodatkowo dieta śródziemnomorska (bogata w ryby, świeże owoce i warzywa) obniża ryzyko wystąpienia zaburzeń poznawczych i AD [35].

## ŹRÓDŁA FINANSOWANIA

W przygotowaniu pracy nie korzystano z żadnych źródeł finansowania.

## Piśmiennictwo

1. Mazurek A.P. Choroba Alzheimer — postępowanie diagnostyczne. *Ter. Lek* 2008; 35: 16–22.
2. Scheltens P., Kamphuis P.J., Verhey F.R.J. i wsp. Efficacy of a medical food in mild Alzheimer's disease: a randomized, controlled trial. *Alzheimers Dement.* 2010; 6: 1–10 (Souvenir I).
3. Gumulka W.S., Karasiewicz J.F. Choroba Alzheimer — farmakoterapia. *Ter. Lek* 2008; 2: 13–19.
4. Harwood R.H. Dementia for hospital physicians. *Clin. Med.* 2012; 12: 35–39. Tłumaczenie polskie: Świącicki Ł. Opieka szpitalna nad pacjentami z otępieniem — poradnik dla lekarzy. *Medycyna po Dyplomie* 2013; 22: 55–61 (Komentarz: prof. Maria Barcikowska, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej PAN).
5. Hadkinson H.M. Evaluation of a mental test score for assessment of a mental impairment in the elderly. *Age Ageing* 1972; 1: 233–238.
6. Folstein M.F., Folstein S.E., Mc Hugh P.R. "Mini mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinicians. *J. Psychiatr. Res.* 1975; 12: 189–198.
7. Dubois B., Feldman H.H., Jacova C. i wsp. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 734–746.
8. McKhann G.M., Knopman D.S., Chertkow H. i wsp. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 263–269.
9. Selkoe D.J. Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 2002; 298: 789–791
10. Terry R.D. Alzheimer's disease and the aging brain. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2006; 19: 125–128.
11. Wurtman R.J., Ulus I.H., Cansev M. i wsp. Synaptic proteins and phospholipids are increased in gerbil brain by administering uridine plus docosahexaenoic acid orally. *Brain Res.* 2006; 1088: 83–92.
12. Cansev M., Wurtman R.J., Sakamoto T., Ulus I.H. Oral administration of circulating precursors for membrane phosphatides can promote the synthesis of new brain synapses. *Alzheimers Dement.* 2008; 4: 153S–168S.
13. Cansev M., Wurtman R.J. Chronic administration of docosahexaenoic or eicosapentaenoic acid, but not arachidonic acid, alone or in combination with uridine, increases brain phosphatide and synaptic protein levels in gerbils. *Neuroscience* 2007; 148: 421–431.
14. Jaworski M., Trojańczyk M. Rozwój choroby Alzheimer — rola czynników związanych z dietą. *Post. Żyw. Klin.* 2012; 8: 17–23.
15. Szponar L., Respondek W., Oltarzewski M. Choroby pierwotne na tle niedoborów żywieniowych. W: Grzymistawski M., Gawęcki J (red.). *Żywność człowieka zdrowego i chorego. Rozdział 6.* Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2010: 123–145.
16. Buthak-Jachymczyk B. Witaminy. W: Jarosz M., Buthak-Jachymczyk B. (red.). *Normy żywienia człowieka. Rozdział 8.* Wydawnictwo Lekarskie PZWL, IŻŻ Warszawa 2008: 172–232.
17. Włodarek D. Postępowanie dietetyczne w chorobach neurodegeneracyjnych ośrodkowego układu nerwowego — choroba Parkinsona i choroba Alzheimer. W: Bawa S., Gajewska D., Kozłowska L. i wsp. *Dietoterapia 1.* Wydawnictwo SGGW, Warszawa 2009: 140–154.

18. Panczenko-Kresowska B., Ziemiański Ś. Składniki mineralne — ich znaczenie w żywieniu człowieka. W: Normy żywienia człowieka. Fizjologiczne podstawy. Ziemiański Ś. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001: 309–453.
19. Wechsler D. Wechsler Memory Scale — revised manual. Psychological Corp., San Diego 1987.
20. Mohs R.C., Knopman D., Petersen R.C. i wsp. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antedementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1997; 11 (supl. 2): 13–21.
21. McKhann G., Drachman D., Folstein M. i wsp. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34: 939–944.
22. Hachinski V.C., Lassen N.A., Marshall J. Multi-infarct dementia. A cause of mental deterioration in the elderly. *Lancet* 1974; 2: 207–210.
23. Yesavage J.A., Brink T.L., Rose T.L. i wsp. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J. Psychiatr. Res.* 1982; 17: 37–49.
24. Scheltens P., Twisk J.W.R., Blesa R. i wsp. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 31: 225–236 (Souvenir II).
25. Harrison J., Minassian S.L., Jenkins L. i wsp. A neuropsychological test battery for use in Alzheimer disease clinical trials. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1323–1329.
26. Vellas B., Andrieu S., Sampaio C., Wilcock G. Disease modifying trials in Alzheimer's disease: a European task force consensus. *Lancet Neurol.* 2007; 6: 56–62.
27. Wurtman R.J., Cansev M., Sakamoto T., Ulus I.H. Use of phosphatide precursors to promote synaptogenesis. *Annu. Rev. Nutr.* 2009; 29: 59–87.
28. ADI. World Alzheimer report 2010. The global economic impact of dementia. In Assessed 25 May 2011 na: <http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010ExecutiveSummary.Pdf>. 2010.
29. Scheltens P. Moving forward with nutrition in Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2009; 16: (supl. 1): 19–22.
30. Sijben J.W.C., De Wilde M.C., Wiegers R., Groenendijk M., Kamphuis P.J.G.H. A multi nutrient concept to enhance synapse formation and function: science behind a medical food for Alzheimer's disease. *OCL* 2011; 18: 267–270.
31. Engelhart M.J., Geerlings M.I., Ruitenberg A. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer's disease. *JAMA* 2002; 287: 3223–3229.
32. Mi W., van Wijk M., Cansev M., Sijben J.W.C., Kamphuis P.J.G.H. Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition* 2013; 29: 1080–1089.
33. Bidzan L. Choroba Alzheimerera — poradnik dla lekarzy. Via Medica, Gdańsk 2005.
34. Laitinen L.H., 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.
35. Scarmeas M., Stern Y., Mayeux R. i wsp. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 216–225.