

Bernard Dżumaga

Qpharma Sp. z o.o., Warszawa, Polska

Połączenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz kwasu alfa-liponowego (Liponerv®) w łagodnych zaburzeniach poznawczych

Polyunsaturated fatty acids combined with alpha-lipoic acid (Liponerv®) in mild cognitive impairment

Wstęp

Powszechne w krajach zachodniej cywilizacji starzenie się społeczeństwa stwarza coraz większe ryzyko występowania zespołów otępiennych. Terminem „łagodne zaburzenia poznawcze” określa się stan pośredni między normą poznawczą i otępieniem. Odczuwane przez pacjentów osłabienie pamięci lub innych funkcji poznawczych jest nie tylko przyczyną dyskomfortu i niepokoju, ale też nasila ryzyko konwersji do pełnoobjawowego otępienia. Od dawna znana jest rola wielonienasyconych kwasów tłuszczowych jako elementów strukturalnych błon komórkowych i połączeń synaptycznych w tkance nerwowej. Wyniki wielu badań epidemiologicznych wskazują, że regularne spożycie ryb (bogatych w aktywne biologicznie metabolity prekursorów tych kwasów) istotnie zmniejsza ryzyko otępień. Ostatnie lata znacznie wzbogaciły wiedzę na temat znaczenia kwasów tłuszczowych także jako niezwykle ważnych czynników regulujących podstawowe procesy życiowe neuronów, takich jak neuroprzeżywalność, modulacja procesów zapalnych, zmniejszanie toksyczności złogów nierozpuszczalnego beta-amyloidu, stresu oksydacyjnego oraz stymulacja mechanizmów antyapoptotycznych i neurotroficznych. Te obserwacje skłoniły badaczy do licznych prób zastosowania wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w zespołach otępiennych o różnym nasileniu. Poprawę funkcjonowania poznawczego odnotowano u chorych w początkowych stadiach zaburzeń kognitywnych.

Ze względu na to, że wielonienasycone kwasy tłuszczowe stanowią cel ataku oksydacyjnego, celowe wydaje się jednoczesne podawanie antyoksydantów. Przykładem takiej cząsteczki jest kwas alfa-liponowy — silny przeciwutleniacz, który może pomagać w protekcji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i dodatkowo hamować uszkodzenie neuronalne, wynikające ze stresu oksydacyjnego.

Obecnie dostępny jest na rynku nowy preparat, zawierający kwasy dokozaheksaenowy (DHA, *docosahexaenoic acid*), eikozapentaenowy (EPA, *eicosapentaenoic acid*) oraz alfa-liponowy (oraz witaminy z grupy B) o nazwie Liponerv®. Kombinacja tych składników użytych w wysokich dawkach w pilotowym badaniu klinicznym przyniosła poprawę funkcji poznawczych i instrumentalnych aktywności życia codziennego u chorych z rozpoznaną chorobą Alzheimera. Liponerv® może być interesującą opcją terapeutyczną jako uzupełniający element terapii łagodnych zaburzeń poznawczych, szczególnie biorąc pod uwagę bezpieczeństwo stosowania i dobrą tolerancję, co wykazano w badaniach klinicznych z zastosowaniem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i alfa-liponowego.

Funkcjonowanie poznawcze a odżywianie

Określenie „łagodne zaburzenia poznawcze” (MCI, *mild cognitive impairment*) zostało wprowadzone pierwotnie jako trzeci etap w 7-stopniowej skali CDR (*Clinical Dementia Rating*) nasilenia choroby Alzheimera [1]. Podstawą rozpoznania jest obecność subiektywnie odczuwanych lub potwierdzonych przez otoczenie chorego zaburzeń pamięci albo innych funkcji poznawczych przy zachowaniu prawidłowych aktywności dnia codziennego.

Adres do korespondencji:

Ilek. Bernard Dżumaga
Qpharma Sp. z o.o.
ul. Bysławska 82, 04–993 Warszawa,
tel.: 22 590 57 00, 602 554 898,
e-mail: bernard.dzumaga@qpharma.pl

nego, bez cech otępienia [2]. Łagodne zaburzenia poznawcze mogą być więc w uproszczeniu określane jako stan pośredni między „fizjologicznym” pogarszaniem kognitywnym a wczesnym okresem otępienia [3]. Uważa się, że w zależności od kryteriów częstość MCI wynosi od kilku do nawet 23% populacji powyżej 65. roku życia [4]. Liczba chorych z tym rozpoznaniem przypuszczalnie będzie wzrastać w szybkim tempie z powodu starzenia się społeczeństw.

Chorzy z MCI stanowią heterogenną grupę — objawy mogą mieć stabilny przebieg, a nawet ulegać regresji, ale w około połowie przypadków po kilku latach rozwija się otępienie. Łagodne zaburzenia poznawcze są czynnikiem ryzyka otępienia [5]; szczególnie istotnym czynnikiem predykcynym konwersji do otępienia jest osłabienie pamięci epizodycznej (dotyczącej zdarzeń).

W wielu prospektywnych badaniach populacyjnych wskazano na wpływ diety, a szczególnie spożycia ryb, na zmniejszenie ryzyka otępienia. Dieta uboga w ryby może zwiększać prawdopodobieństwo rozwoju otępienia, a regularne spożywanie ryb co najmniej raz w tygodniu zmniejsza roczne ryzyko o około 10% [6–10]. Protekcyjne właściwości oleju rybiego są związane z wysoką zawartością wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, szczególnie DHA i EPA. Warto podkreślić, że nienasycone kwasy tłuszczowe stanowią do 30% suchej masy mózgu. Kwas dokozaheksaenowy jest bardzo ważnym elementem fosfolipidów błony komórkowej komórek nerwowych, który warunkuje płynność i elastyczność błon, niezbędną dla neurotransmisji, działania receptorów i kanałów jonowych. Z kolei EPA stanowi źródło silnych biologicznie metabolitów regulujących procesy zapalne, krzepliwość krwi i kurczliwość naczyń (eikozanoidów). Zapewnienie wystarczającej podaży DHA i EPA może się dokonać w organizmie człowieka na drodze syntezy z prekursora linii omega-3 (kwasu alfa-linolenowego), dostarczanego w pożywieniu, w procesie wieloetapowej elongacji i desaturacji łańcucha węglowego. Cykl tych przemian jest jednak bardzo mało wydajny, a stres, zakażenia czy nikotynizm poprzez wpływ na delta-6 desaturazę mogą hamować ten etap syntezy. W ciągu ostatnich kilkuset lat stosunek w diecie kwasów omega-6 (na przykład kwas arachidonowy, AA) do omega-3 (takich jak DHA i EPA) zmienił się z 4:1 do 15:1, a według niektórych doniesień w niektórych populacjach nawet 50:1. Zbyt wysoka podaż w diecie kwasów omega-6, które rywalizują z linią omega-3 o wspólne układy enzymatyczne może hamować syntezę DHA i EPA. Ponadto u części osób występują zaburzenia enzymatyczne, takie jak nadmierna aktywność fosfolipazy A₂, która powoduje nadmierną utratę strukturalnych kwasów tłuszczowych (np. DHA) z fosfolipidów błon komórkowych. Bardzo

korzystne działanie może mieć regularne spożycia ryb morskich, które są najbogatszym źródłem końcowych metabolitów, DHA i EPA; niestety bardzo często w społeczeństwach zachodnich jest ono znacznie mniejsze niż zalecane.

Prawidłowe działanie układu nerwowego w dużej mierze zależy więc od właściwego odżywiania, a długotrwałe zaburzenia dietetyczne mogą nasilać zmiany w strukturze i funkcjonowaniu tkanki nerwowej, obserwowane w przebiegu postępujących deficytów poznawczych. Z tych powodów sensowne może być oprócz zaleceń dietetycznych także suplementacja diety z zastosowaniem produktów zawierających większe ilości wielonienasyconych, długołańcuchowych kwasów tłuszczowych.

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe w deficytach poznawczych

Zastosowanie etyl-EPA lub DHA z alg morskich w chorobie Alzheimera mimo obiecujących podstaw teoretycznych nie przyniosło istotnej poprawy względem placebo [11–13]. W cytowanym badaniu Freund-Levy (OmegAD) w analizie podgrup u chorych z najłagodniejszymi deficytami poznawczymi (MMSE [*mini-mental state examination*] > 27 pkt) wykazano jednak istotne statystycznie zahamowanie spadku MMSE (całościowo, w podskali odroczonej pamięci słownej oraz uwagi) w grupie otrzymującej DHA i EPA w porównaniu z placebo w ciągu 6 miesięcy obserwacji.

Badanie *Memory Improvement after DHA Study* (MIDAS) obejmowało 485 chorych w wieku powyżej 55 lat, z MMSE > 26 oraz z odchyleniem > 1 SD (*standard deviation*) od normy w skali pamięci Wechslera III [14]. Podawano w nim dawkę 900 mg DHA na dobę przez 24 tygodnie, uzyskując poprawę mierzoną w baterii testów *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), mianowicie poprawę pamięci i uczenia się (pamięć natychmiastową [*PAL, paired-associate learning*] i odroczonej [*verbal recognition memory*]). Podawanie przez 15 tygodni fosfatydyloseryny bogatej w DHA starszym osobom z zaburzeniami pamięci (n = 157) przyniosło poprawę w zakresie pamięci słownej w grupie DHA w porównaniu z placebo [15]. W podgrupie uczestników z nieznacznymi zaburzeniami poznawczymi analiza *post-hoc* wykazała także poprawę pamięci słownej (natychmiastowej i odroczonej), zdolności uczenia się i kopiowania złożonych figur.

Podawanie DHA i EPA w łącznej dawce 1,8 g na dobę przez 24 tygodnie u 46 chorych z AD lub MCI nie miało wpływu na funkcje poznawcze u chorych z AD, ale pozwoliło na poprawę stanu pacjentów z MCI w skali *Alzheimer's Disease Assessment Scale — cognitive subscale* (ADAS-Cog) i *Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input* (CIBIC-plus) w porównaniu z placebo [16].

W badaniu z udziałem 36 osób z MCI o niskim statusie socjoekonomicznym (co może wpływać na nawyki żywieniowe) stosowanie dawki 1,3 g DHA i 0,45 mg EPA w okresie 12-miesięcznym wiązało się z istotną statystycznie poprawą pamięci krótkotrwałej i operacyjnej oraz pamięci słownej i odroczonej w porównaniu z grupą kontrolną [17]. W jednym z badań porównywano efekty 6-miesięcznego stosowania preparatów kwasów tłuszczowych z przewagą DHA, z przewagą EPA lub sam prekursor omega-3 (kwas linolenowy) chorym z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi. Podawanie omega-3 (n = 50) poprawiło pamięć słowną (DHA v. kwas linolenowy), a w grupie DHA i EPA zmniejszyły się objawy depresji w skali *Geriatric Depression Scale* (GDS) [18].

Inne skojarzenie — kwasu dokozaheksaenowego 240 mg/d. i arachidonowego 240 mg/d. przez 90 dni u pacjentów z MCI, a także z uszkodzeniem mózgu z powodu udaru lub urazu pozwoliło na poprawę pamięci natychmiastowej i odroczonej przy użyciu baterii testów neuropsychologicznych (RBANS, *Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status*) [19].

Metaanaliza 10 randomizowanych badań klinicznych wskazuje, że podawanie DHA/EPA nie jest skuteczne u chorych z otępieniem alzheimerowskim, a więc przy znacznej utracie komórek nerwowych, lecz w łagodnych zaburzeniach poznawczych lub stanach określanych jako zaburzenia pamięci związane z wiekiem (ARCD, *age related cognitive decline*) czy też jako zaburzenia poznawcze bez otępienia (*cognitive impairment no dementia*) — w sposób istotny poprawia pamięć i inne funkcje poznawcze [20].

DHA, EPA i ich połączenie z antyoksydantem

Cząsteczki wielonienasyconych kwasów tłuszczowych posiadają pięć albo sześć podwójnych wiązań w łańcuchu alifatycznym, co ekspozuje DHA i EPA na atak oksydacyjny. Dodatek przeciwutleniaczy jest więc wskazany dla uzyskania trwałości tych składników; wielu badaczy postulowało więc, żeby w strategiach terapeutycznych dotyczących zespołów neurodegeneracyjnych rozważyć skojarzenie kwasów omega-3 i przeciwutleniacza, na przykład kwasu alfa-liponowego [21–23].

Kwas alfa-liponowy, silny antyoksydant, może nie tylko zapobiegać oksydacji kwasów tłuszczowych, ale także wykazywać synergizm z DHA i EPA w aktywności neuroprotektoryjnej poprzez hamowanie stresu oksydacyjnego, który jest jednym z kluczowych elementów patofizjologii zespołów otępiennych. Obserwacja 43 chorych w łagodnym stadium AD (ADAS-Cog < 15 pkt) trwająca 48 miesięcy wykazała, że przy podawaniu 600 mg kwasu alfa-liponowego na dobę postęp otępienia był znacznie wolniejszy niż zazwyczaj obserwowany (ADAS-Cog:

+1,2 pkt/rok, MMSE: –0,6 pkt/rok) [24]. W innym badaniu w grupie 126 pacjentów z AD ze współistniejącą cukrzycą insulinoniezależną lub bez cukrzycy kwas alfa-liponowy w dawce 600 mg/dobę pozwolił uzyskać poprawę funkcjonowania poznawczego w skalach MMSE, ADAS-Cog, CIBIC-plus i *Alzheimer's Disease Functional and Change Scale* (ADFACTS) [25].

W 2014 roku opublikowano wyniki badania klinicznego, w którym pacjenci w wieku 55 lat i starsi z prawdopodobną AD (MMSE 15–26, CDR [*clinical dementia rating*] 0,5–1,0) otrzymywali 675 mg DHA i 975 mg EPA w postaci trzech kapsułek dziennie, kwasy omega-3 oraz kwas alfa-liponowy w dawce 600 mg dziennie lub placebo w okresie 12 miesięcy. Nie uzyskano poprawy w skali ADAS-Cog i *Activities of Daily Living* (ADL) ani zmiany stężenia izoprostanów w moczu u chorych otrzymujących leczenie, natomiast istotną w grupie otrzymującej combo DHA + EPA + kwas alfa-liponowy w porównaniu z placebo uzyskano statystycznie istotną poprawę w zakresie MMSE oraz złożonych czynności życia codziennego (IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*) [26].

Hamowanie toksyczności beta-amyloidu

W przebiegu zmian otępiennych obserwuje się kilka współistniejących procesów patologicznych tkanki nerwowej. W najczęstszej postaci otępienia, jaką jest choroba Alzheimera, obserwuje się odkładanie złogów nierozpuszczalnego beta-amyloidu Aβ42, który aktywuje mikroglej i stymuluje proces zapalny, mediowany przez cytokiny zapalne TNF-α (*tumour necrosis factor alfa*), co prowadzi do derepresji kompleksu czynnika transkrypcyjnego NF-κB. Jego translokacja do jądra komórkowego i dalszy proces transkrypcyjny stymuluje syntezę wielu białek prozapalnych oraz zwiększa przepuszczalność bariery krew–mózg. Beta amyloid jest także uznawany za czynnik nasilający peroksydację lipidów i uszkodzający mitochondria, co prowadzi do stresu oksydacyjnego z wytwarzaniem toksycznych aldehydów. Niezależnie od podłoża neurodegeneracji, a więc w otępieniach naczyniowych i innych ich postaciach obserwuje się przewlekłe zapalenie tkanki nerwowej, stres oksydacyjny, także przyspieszoną apoptozę i utratę neuronów, czego skutkiem jest rozwój klinicznej manifestacji utraty neuronalnej kory mózgowej, hipokampa i innych struktur odpowiedzialnych za funkcjonowanie poznawcze.

Kwas dokozaheksaenowy zmniejsza toksyczność beta-amyloidu, między innymi przez hamowanie produkcji nierozpuszczalnych złogów, ich przyspieszony metabolizm i fagocytozę oraz eliminację. Odbywa się to na przykład poprzez inhibicję sekretazy BACE1 (*beta-site amyloid cleaving enzyme 1*), preseniliny (gamma-sekretaza) i aktywację metaloproteinazy ADAM-10, nasiloną

ekspresję transtyretyny (TTR), białka transportowego dla beta-amyloidu. Ponadto hamowanie szlaku kinazy Akt — syntaza glikogenu GSK-3 zmniejsza wytwarzanie splotów neurofibrilarnych (NFT, *neurofibrillary tangles*), patologicznych struktur mikrotubul komórkowych [21, 27, 28].

Ograniczanie przewlekłego procesu zapalnego

W zespołach neurodegeneracyjnych obserwowane są wykładniki przewlekłego procesu zapalnego. Wielonienasycone kwasy tłuszczowe mają bardzo duży wpływ na równowagę między procesem zapalnym i jego wygaszaniem. Przez kompetycję kwasów DHA i EPA o dostęp do wspólnych układów enzymatycznych z kwasem arachidonowym z linii omega-6 dochodzi do znacznego przesunięcia równowagi między prostaglandynami, prostacyklinami i tromboksanami linii 2 oraz leukotrienami linii 4 na korzyść prostanoidów linii 3 i leukotrienów linii 5 o znacznie słabszym działaniu zapalnym. Ponadto kwasy omega-3 są źródłem bardzo aktywnych mediatorów przeciwzapalnych (SPM, *specialised pro-resolving mediators*), takich jak protektyny, w tym neuroprotektyny-1 (10,17S-dokozatrien), rezolwiny D1, D2 i E1, jak również mazyzyny (*macrophage mediators in resolving inflammation*) i EFOX (*electrophilic fatty acid oxo-derivatives*). W efekcie ich działania hamowana jest migracja neutrofilii i komórek dendrytycznych do ogniska zapalnego, spada wydzielanie cytokin prozapalnych (IL-12 [*interleukin*], IL-1 β , TNF- α). Kwas dokozaheksaenowy (a także kwas alfa-liponowy) hamuje transkrypcję genów zapalnych zależną od pobudzenia szlaku czynnika jądrowego NF- κ B, co prowadzi do zmniejszenia syntezy interleukin i molekuł adhezyjnych [29, 30].

Wpływ na przeżycie komórek nerwowych

Kolejna niezwykle ważna zaleta DHA i jego metabolitów to wpływ na przeżycie komórkowe i neuroregenerację — poprzez różnicowanie i wzrost neurytów i kolców dendrytycznych oraz syntezę białek synaptycznych, a także pobudzenie neurotransmisji glutaminergicznej w obrębie hipokampa [31]. W obecności DHA w astrocytach korowych dochodzi do wzmożonej syntezy białka troficznego BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), które zwiększa neuroplastyczność i przeżycie neuronów [32], natomiast deprywacja DHA hamuje jego ekspresję w korze czołowej i wywołuje objawy pobudzenia i agresji. Śmierć komórek nerwowych jest związana z aktywnością białek proteolitycznych — kaspaz. Kwas dokozaheksaenowy prowadzi do supresji kaspazy-3 poprzez obecność w fosfatydyloserynie i wpływ na translokację i aktywację szlaku sygnałowego kinazy serynowo-treoninowej Akt [33]. Neuroprotektyna NPD1 (10,17S-dokozatrien),

pochodna DHA, hamuje aktywację genów prozapalnych wywołanych przez amyloid A β 42, natomiast pobudza aktywność genów antyapoptotycznych Bcl-2, Bcl-x $_L$, Bfl-1 (A1) w kulturach ludzkich komórek nerwowych i gleju [34]. W badaniu ludzkich komórek nabłonka siatkówki programowana śmierć komórek była indukowana przez stres oksydacyjny (H $_2$ O $_2$ oraz TNF- α). Po podaniu neuroprotektyny D1 wzrosła ekspresja antyapoptotycznych białek Bcl-2 i Bcl-x $_L$ doszło do zmniejszenia aktywności kaspazy-3 (genu śmierci) i degradacji DNA komórek nerwowych [35].

Wyniki badań *in vitro* wskazujące na korzystne działanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w przebiegu schorzeń neurodegeneracyjnych znalazły potwierdzenie także w zwierzęcych modelach klinicznych. W jednym z eksperymentów podawano DHA przez 10 tygodni doustnie młodym szczurom w celu oceny ich funkcji poznawczych; w porównaniu z grupą kontrolną zaobserwowano lepsze zapamiętywanie i uczenie się oraz podwyższony poziom DHA w hipokampie i korze mózgowej [36]. Ci sami badacze wykazali, że deprywacja DHA zwiększa liczbę błędów w testach orientacji przestrzennej; podawanie doustne tego kwasu poprawiło wyniki testów labiryntowych, co korelowało ze zmniejszeniem stężenia produktów peroksydacji lipidów w hipokampie [37].

Wyniki nowszych badań wykazały, że inkubacja DHA u zwiększa długość neurytów i średnią liczbę wypustek na komórkę w obrębie hipokampa, co potwierdza rolę tego kwasu w różnicowaniu i wzroście elementów funkcjonalnych struktur mózgowych odpowiedzialnych za pamięć, której zaburzenia są częstym zjawiskiem w przebiegu MCI [38].

Zmniejszanie stresu oksydacyjnego

Stres oksydacyjny jest szczególnie zagrożeniem dla tkanki mózgowej ze względu na wysoką zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych neurocytów, a także wysokie zużycie tlenu i obecność metali ciężkich w strukturach mózgowych. Ponieważ kwas alfa-liponowy jest bardzo małą cząsteczką o właściwościach zarówno lipofilnych, jak i hydrofilnych, z łatwością przenika do tkanek mózgowych. Ponadto wywiera działanie protekcyjne wobec mitochondriów, źródła wycieku elektronów. Kwas alfa-liponowy wymiata wolne rodniki, zmniejsza toksyczność produktów peroksydacji lipidów błonowych, chelatuje metale ciężkie oraz regeneruje naturalne mechanizmy antyoksydacyjne — glutation i kwas askorbinowy („antyoksydant antyoksydantów”), co zapewnia mu wyjątkowo silne działanie przeciwutleniające [23, 39]).

Liponerv® — nowe możliwości pomocy osobom z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi

W ostatnim czasie do obrotu wprowadzono nowy preparat o nazwie handlowej Liponerv® (Qpharma), suplement diety będący połączeniem kwasów tłuszczowych DHA i EPA, kwasu alfa-liponowego oraz witamin grupy B. Jest to pierwszy produkt tego typu dostępny obecnie na rynku. W jednej kapsułce Liponerv® znajduje się 250 mg DHA, 50 mg EPA, 250 mg przeciwutleniacza — kwasu liponowego oraz witaminy B₆ i B₁₂. Jak się wydaje, połączenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i przeciwutleniacza może wykazywać synergję w hamowaniu procesów prowadzących do klinicznej manifestacji postaci MCI. Istnieje więc możliwość zebrania własnych doświadczeń i oceny, jak dane z badań klinicznych potwierdzą się w realnej praktyce lekarskiej. Pewnym ograniczeniem przeglądu cytowanych badań kwasów omega-3 i kwasu alfa-liponowego w zaburzeniach poznawczych jest fakt, że w części były one prowadzone na niezbyt licznych grupach chorych. Nie jest jednoznacznie ustalone, u jakich chorych powinno się zalecać suplementację, jaki jest jej optymalny skład i dawkowanie.

Korzyści kliniczne u chorych z zaburzeniami poznawczymi bez otępienia uzyskano jednak konsekwentnie w wielu randomizowanych badaniach z kontrolą placebo, prowadzonych niezależnie przez różnych badaczy. Na rozbieżność uzyskanych wyników może mieć wpływ heterogenność badanych populacji i zastosowanych protokołów. Bardzo ważnym czynnikiem jest czas obserwacji, który w realiach badań klinicznych odpowiada okresowi zaledwie 1–2% życia chorych; to może wydatnie zaniżyć możliwe do osiągnięcia w dłuższym okresie czasu korzyści kliniczne [40]. Wydaje się pewne, że wzbogacanie diety o DHA i EPA jest korzystne dla funkcjonowania mózgu, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio, na przykład przez wpływ na układ krążenia. Badania na modelach zwierzęcych i obserwacje na hodowlach ludzkich komórek nerwowych wykazują, że podawanie DHA/EPA może istotnie poprawiać funkcjonowanie poznawcze przez wpływ na neuroregenerację w obrębie kory mózgowej i układu limbicznego — struktur odpowiedzialnych za pamięć i uczenie [37, 41, 42]. Co więcej, pozytywny wpływ na funkcje poznawcze preparatu o podobnym składzie jak Liponerv® (skojarzenie DHA, EPA i kwasu alfa-liponowego) został udowodniony u chorych z rozpoznaną chorobą Alzheimera, czyli z bardziej nasilonymi zmianami wstecznymi niż MCI. Uzyskano u tych chorych

poprawę względem placebo zarówno w zakresie funkcji poznawczych, jak i w codziennym funkcjonowaniu chorych [26].

Kapsułki Liponerv® powinny być stosowane u osób dorosłych jeden do dwóch razy na dobę. Z punktu widzenia pragmatycznego korzystniejsze dla uzyskania efektu terapeutycznego wydaje się podawanie jednej kapsułki na dobę. To łatwiejsze i bardziej ekonomiczne dla pacjenta, biorąc pod uwagę fakt, że decydującym czynnikiem nie jest wielkość dawki, ale długi czas podawania; można więc oczekiwać na lepsze stosowanie się pacjenta do zaleceń (*compliance*). Wyniki badań epidemiologicznych prowadzonych w dużych grupach osób bez rozpoznanego otępienia sugerują, że dla osiągnięcia istotnego zmniejszenia ryzyka jego wystąpienia w dłuższej perspektywie czasowej wskazane jest podawanie dawek rzędu 200 mg DHA na dobę [22]. Na tej podstawie można wnioskować, że długotrwała suplementacja preparatem Liponerv® może nie tylko być korzystna dla jak najdłuższego funkcjonowania poznawczego u chorych z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, ale także stanowić ważny element zmniejszania ryzyka konwersji do pełnoobjawowego otępienia. Długoterminowa farmakoterapia zawsze rodzi pytania o bezpieczeństwo stosowania i tolerancję, szczególnie u osób obciążonych, przyjmujących jeden lub kilka produktów leczniczych. W przypadku preparatu Liponerv® nie powinno to stanowić problemu. W badaniach klinicznych dotyczących kwasów omega-3 nawet przy większych dawkach odsetek „drop-out” był bardzo niski i nie przekraczał 5%, porównywalnie do placebo. Nie obserwowano zaburzeń biochemicznych ani innych niepożądanych objawów; sporadycznie zgłaszano problemy z połknięciem kapsułki, zaparcia lub rozluźnione stolce. Z punktu widzenia specjalisty poszerzenie możliwości oddziaływań terapeutycznych jest zawsze cenne, szczególnie przy ograniczonych możliwościach. Liponerv może być bezpiecznie podawany pacjentom niezależnie od schorzeń współistniejących, również jako dodatkowy element terapii. Preparat ten może stanowić wartościową propozycję dla chorych, którzy zauważają objawy pogarszania się pamięci epizodycznej lub innych procesów poznawczych, wzbogacając ograniczone możliwości terapeutyczne w tym obszarze. Podawanie preparatu powinno stanowić element zdrowego stylu życia pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi, z uwzględnieniem wyrównania ogólnego stanu zdrowia, zaburzeń metabolicznych, parametrów krążeniowych, oraz koniecznie utrzymywania aktywności fizycznej, jak również umysłowej.

Piśmiennictwo

- Reisberg B, Ferris S, Leon Mde, et al. Stage-specific behavioral, cognitive, and in vivo changes in community residing subjects with age-associated memory impairment and primary degenerative dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research*. 1988; 15(2-3): 101–114, doi: [10.1002/ddr.430150203](https://doi.org/10.1002/ddr.430150203).
- Carrasquillo MM, Crook JE, Pedraza O, et al. Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*. 1997; 9 Suppl 1(7): 65–69, indexed in Pubmed: [9447429](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9447429/).
- DeCarli C. Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol*. 2003; 2(1): 15–21, indexed in Pubmed: [12849297](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12849297/).
- Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology*. 2001; 57(9): 1655–1662, indexed in Pubmed: [11706107](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11706107/).
- Okhravi HR, Palmer RM. Mild cognitive impairment: challenges in research and in practice. *Cleve Clin J Med*. 2012; 79(12): 853–854, doi: [10.3949/ccjm.79a.12109](https://doi.org/10.3949/ccjm.79a.12109), indexed in Pubmed: [23208989](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23208989/).
- Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*. 2002; 325(7370): 932–933, indexed in Pubmed: [12399342](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12399342/).
- Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L, et al. Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology*. 2007; 69(20): 1921–1930, doi: [10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52](https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52), indexed in Pubmed: [17998483](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998483/).
- van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S, et al. Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-year cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(4): 1142–1147, indexed in Pubmed: [17413117](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17413117/).
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC, et al. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol*. 2005; 62(12): 1849–1853, doi: [10.1001/archneur.62.12.noc50161](https://doi.org/10.1001/archneur.62.12.noc50161), indexed in Pubmed: [16216930](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16216930/).
- Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, et al. Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol*. 2006; 63(11): 1545–1550, doi: [10.1001/archneur.63.11.1545](https://doi.org/10.1001/archneur.63.11.1545), indexed in Pubmed: [17101822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17101822/).
- Boston PF, Bennett A, Horrobin DF, et al. Ethyl-EPA in Alzheimer's disease—a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2004; 71(5): 341–346, doi: [10.1016/j.plefa.2004.07.001](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2004.07.001), indexed in Pubmed: [15380822](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15380822/).
- Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T, et al. Omega-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegaAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol*. 2006; 63(10): 1402–1408, doi: [10.1001/archneur.63.10.1402](https://doi.org/10.1001/archneur.63.10.1402), indexed in Pubmed: [17030655](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030655/).
- Quinn JF, Raman R, Thomas RG, et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA*. 2010; 304(17): 1903–1911, doi: [10.1001/jama.2010.1510](https://doi.org/10.1001/jama.2010.1510), indexed in Pubmed: [21045096](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21045096/).
- Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D, et al. MIDAS Investigators. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement*. 2010; 6(6): 456–464, doi: [10.1016/j.jalz.2010.01.013](https://doi.org/10.1016/j.jalz.2010.01.013), indexed in Pubmed: [20434961](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20434961/).
- Vakhapova V, Cohen T, Richter Y, et al. Phosphatidylserine containing omega-3 fatty acids may improve memory abilities in non-demented elderly with memory complaints: a double-blind placebo-controlled trial. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010; 29(5): 467–474, doi: [10.1159/000310330](https://doi.org/10.1159/000310330), indexed in Pubmed: [20523044](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20523044/).
- Chiu CC, Su KP, Cheng TC, et al. The effects of omega-3 fatty acids monotherapy in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a preliminary randomized double-blind placebo-controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(6): 1538–1544, doi: [10.1016/j.pnpbp.2008.05.015](https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.05.015), indexed in Pubmed: [18573585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18573585/).
- Lee LK, Shahar S, Chin AV, et al. Docosahexaenoic acid-concentrated fish oil supplementation in subjects with mild cognitive impairment (MCI): a 12-month randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013; 225(3): 605–612, doi: [10.1007/s00213-012-2848-0](https://doi.org/10.1007/s00213-012-2848-0), indexed in Pubmed: [22932777](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22932777/).
- Sinn N, Milte CM, Street SJ, et al. Effects of n-3 fatty acids, EPA v. DHA, on depressive symptoms, quality of life, memory and executive function in older adults with mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial. *Br J Nutr*. 2012; 107(11): 1682–1693, doi: [10.1017/S0007114511004788](https://doi.org/10.1017/S0007114511004788), indexed in Pubmed: [21929835](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21929835/).
- Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S, et al. Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res*. 2006; 56(2): 159–164, doi: [10.1016/j.neures.2006.06.010](https://doi.org/10.1016/j.neures.2006.06.010), indexed in Pubmed: [16905216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16905216/).
- Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA, et al. Effects of ω -3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging*. 2012; 33(7): 1482.e17–1482.e29, doi: [10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.014](https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.12.014), indexed in Pubmed: [22305186](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22305186/).
- Cole GM, Frautschy SA. DHA may prevent age-related dementia. *J Nutr*. 2010; 140(4): 869–874, doi: [10.3945/jn.109.113910](https://doi.org/10.3945/jn.109.113910), indexed in Pubmed: [20181786](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20181786/).
- Cole GM, Ma QL, Frautschy SA. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81(2-3): 213–221, doi: [10.1016/j.plefa.2009.05.015](https://doi.org/10.1016/j.plefa.2009.05.015), indexed in Pubmed: [19523795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19523795/).
- Maczurek A, Hager K, Kenkles M, et al. Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev*. 2008; 60(13-14): 1463–1470, doi: [10.1016/j.addr.2008.04.015](https://doi.org/10.1016/j.addr.2008.04.015), indexed in Pubmed: [18655815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18655815/).
- Hager K, Kenkles M, McAfoose J, et al. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease — a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl*. 2007(72): 189–193, indexed in Pubmed: [17982894](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17982894/).
- Fava A, Pirritano D, Plastino M, et al. The Effect of Lipoic Acid Therapy on Cognitive Functioning in Patients with Alzheimer's Disease. *J Neurodegener Dis*. 2013; 2013: 454253, doi: [10.1155/2013/454253](https://doi.org/10.1155/2013/454253), indexed in Pubmed: [26316990](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26316990/).
- Shinto L, Quinn J, Montine T, et al. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2014; 38(1): 111–120, doi: [10.3233/JAD-130722](https://doi.org/10.3233/JAD-130722), indexed in Pubmed: [24077434](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24077434/).
- Hjorth E, Zhu M, Toro VC, et al. Omega-3 fatty acids enhance phagocytosis of Alzheimer's disease-related amyloid- β 42 by human microglia and decrease inflammatory markers. *J Alzheimers Dis*. 2013; 35(4): 697–713, doi: [10.3233/JAD-130131](https://doi.org/10.3233/JAD-130131), indexed in Pubmed: [23481688](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23481688/).
- Puskás LG, Kitajka K, Nyakas C, et al. Short-term administration of omega 3 fatty acids from fish oil results in increased transthyretin transcription in old rat hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(4): 1580–1585, doi: [10.1073/pnas.0337683100](https://doi.org/10.1073/pnas.0337683100), indexed in Pubmed: [12566565](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12566565/).
- Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T. Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem*. 2007; 101(3): 577–599, doi: [10.1111/j.1471-4159.2006.04371.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04371.x), indexed in Pubmed: [17257165](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17257165/).
- Serhan CN. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *Am J Pathol*. 2010; 177: 1576–1591.
- Tanaka K, Farooqui AA, Siddiqi NJ, et al. Effects of docosahexaenoic Acid on neurotransmission. *Biomol Ther (Seoul)*. 2012; 20(2): 152–157, doi: [10.4062/biomolther.2012.20.2.152](https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.2.152), indexed in Pubmed: [24116288](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24116288/).
- Rao JS, Ertley RN, Lee HJ, et al. n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Mol Psychiatry*. 2007; 12(1): 36–46, doi: [10.1038/sj.mp.4001888](https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001888), indexed in Pubmed: [16983391](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16983391/).
- Akbar M, Calderon F, Wen Z, et al. Docosahexaenoic acid: a positive modulator of Akt signaling in neuronal survival. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005; 102(31): 10858–10863, doi: [10.1073/pnas.0502903102](https://doi.org/10.1073/pnas.0502903102), indexed in Pubmed: [16040805](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16040805/).
- Lukiw WJ, Cui JG, Marcheselli VL, et al. A role for docosahexaenoic acid-derived neuroprotectin D1 in neural cell survival and Alzheimer disease. *J Clin Invest*. 2005; 115(10): 2774–2783, doi: [10.1172/JCI25420](https://doi.org/10.1172/JCI25420), indexed in Pubmed: [16151530](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16151530/).
- Mukherjee PK, Marcheselli VL, Serhan CN, et al. Neuroprotectin D1: a docosahexaenoic acid-derived docosatriene protects human retinal pigment epithelial cells from oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(22): 8491–8496, doi: [10.1073/pnas.0402531101](https://doi.org/10.1073/pnas.0402531101), indexed in Pubmed: [15152078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15152078/).
- Gamoh S, Hashimoto M, Sugioka K, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves reference memory-related learning ability in young rats. *Neuroscience*. 1999; 93(1): 237–241, indexed in Pubmed: [10430487](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10430487/).

37. Gamoh S, Hashimoto M, Hossain S, et al. Chronic administration of docosahexaenoic acid improves the performance of radial arm maze task in aged rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2001; 28(4): 266–270, indexed in Pubmed: [11251638](#).
38. Calderon F, Kim HY. Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem.* 2004; 90(4): 979–988, doi: [10.1111/j.1471-4159.2004.02520.x](#), indexed in Pubmed: [15287904](#).
39. Holmquist L, Stuchbury G, Berbaum K, et al. Lipoic acid as a novel treatment for Alzheimer's disease and related dementias. *Pharmacol Ther.* 2007; 113(1): 154–164, doi: [10.1016/j.pharmthera.2006.07.001](#), indexed in Pubmed: [16989905](#).
40. Hooijmans CR, Pasker-de Jong PCM, de Vries RBM, et al. The effects of long-term omega-3 fatty acid supplementation on cognition and Alzheimer's pathology in animal models of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2012; 28(1): 191–209, doi: [10.3233/JAD-2011-111217](#), indexed in Pubmed: [22002791](#).
41. Cao D, Kevala K, Kim J, et al. Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J Neurochem.* 2009; 111(2): 510–521, doi: [10.1111/j.1471-4159.2009.06335.x](#), indexed in Pubmed: [19682204](#).
42. Kawakita E, Hashimoto M, Shido O. Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience.* 2006; 139(3): 991–997, doi: [10.1016/j.neuroscience.2006.01.021](#), indexed in Pubmed: [16527422](#)