

Liponerv – nowe możliwości pomocy chorym z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi

Liponerv – new possibilities for helping patients with mild cognitive impairment

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

Adres do korespondencji: Lek. med. Bernard Dżumaga, Qpharma Sp. z o.o., ul. Bysławska 82, 04-993 Warszawa, tel.: +48 22 590 57 00, e-mail: bernard.dzumaga@qpharma.pl

Streszczenie

Łagodne zaburzenia poznawcze to stan kliniczny określany jako pośredni między normalnym funkcjonowaniem a pierwszym etapem otępienia. Dochodzi w nim do osłabienia pamięci lub innych obszarów kognitywnych. U części pacjentów z czasem rozwija się otępienie o typie choroby Alzheimera. Wraz ze starzeniem się społeczeństw częstość występowania takich objawów prawdopodobnie będzie dynamicznie wzrastać. Wiele obserwacji wskazuje na istotną rolę wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w ograniczaniu postępu zmian mózgowych – kwasy te wywierają bowiem wpływ na procesy patologiczne w przebiegu neurodegeneracji, takie jak odkładanie beta-amyloidu, przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny i przyspieszona apoptoza. W ostatnich latach opisano wiele mechanizmów ochronnego działania kwasów tłuszczowych, w tym wielokierunkowe hamowanie toksyczności beta-amyloidu, działanie przeciwzapalne i neuroprotektoryjne ich metabolitów, zmniejszenie uszkodzenia komórkowego w odpowiedzi na stres oksydacyjny, pobudzanie wzrostu i różnicowania komórek nerwowych. Kwas alfa-liponowy jest silnym przeciwutleniaczem, który może pomagać w protekcji wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i dodatkowo hamować uszkodzenie neuronalne. Liponerv to nowy preparat, zawierający zarówno kwasy tłuszczowe DHA (kwas dokozaheksaenowy), EPA (kwas eikozapentaenowy), jak i kwas alfa-liponowy. Kombinacja tych składników była przedmiotem oceny w pilotowym badaniu klinicznym, w którym wykazano poprawę funkcji poznawczych i instrumentalnych aktywności życia codziennego u chorych z rozpoznaną chorobą Alzheimera. Wyniki szeregu badań wskazują, że długotrwałe podawanie takiej kombinacji może mieć korzystny wpływ na kondycję tkanki mózgowej u osób bez otępienia, które odczuwają pogorszenie zdolności poznawczych. Liponerv może być interesującą opcją terapeutyczną jako uzupełniający element w całościowym postępowaniu u tych chorych. Niewątpliwą jego zaletą powinno być bezpieczeństwo stosowania i dobra tolerancja, na co wskazują doświadczenia kliniczne z podobnymi produktami.

Słowa kluczowe: łagodne zaburzenia poznawcze, wielonienasycone kwasy tłuszczowe, kwas alfa-liponowy, mediatory przeciwzapalne, stres oksydacyjny, neuroprotekcja

Abstract

Mild cognitive impairment is a clinical state that is defined as intermediate between normal functioning and the first stage of dementia. It involves the deterioration of memory and other cognitive areas. With time some patients develop Alzheimer's disease-related dementia. As societies age, the prevalence of such symptoms is likely to increase dramatically. Multiple observations indicate an important role of polyunsaturated omega-3 fatty acids in limiting the progression of brain lesions. This is due to the fact that these acids influence pathological processes associated with neurodegeneration such as beta-amyloid accumulation, chronic inflammation, oxidative stress and accelerated apoptosis. In recent years many protective mechanisms of action of fatty acids have been described, including multidirectional inhibition of beta-amyloid toxicity, anti-inflammatory and neuroprotective action of their metabolites, reduction of cellular damage in response to oxidative stress and stimulation of neural cell growth and differentiation. Alpha-lipoic acid is a strong antioxidant which may help to protect polyunsaturated fatty acids and additionally inhibit neuronal damage. Liponerv is a new formulation which contains both acids: DHA (docosahexaenoic acid), EPA (eicosapentaenoic acid), and alpha-lipoic acid. The combination of these two ingredients was evaluated in a pilot clinical study which demonstrated an improvement in everyday cognitive and instrumental abilities of patients with diagnosed Alzheimer's disease. A number of studies indicate that long-term administration of such a combination may have a positive impact on the condition of brain tissue in individuals without dementia who experience deterioration in their cognitive abilities. Liponerv may be an interesting supplementary therapeutic option in the overall management of these patients. It should undoubtedly be characterised by safety of use and good tolerability, which is indicated by clinical experience with similar products.

Key words: mild cognitive impairment, polyunsaturated fatty acids, alpha-lipoic acid, anti-inflammatory mediators, oxidative stress, neuroprotection

ŁAGODNE ZABURZENIA POZNAWCZE

Zaburzenia funkcji poznawczych, szczególnie pamięci, należą do częstszych problemów, z którymi pacjenci zwracają się do specjalistów w zakresie leczenia chorób układu nerwowego. Pogarszanie się sprawności intelektualnej, zauważalne zmniejszenie wydajności i obniżenie jakości wykonywanej pracy umysłowej – podobne symptomy mogą budzić niepokój i nasuwać obawy o nasilenie tych zmian w przyszłości. Chorzy z wymienionymi dolegliwościami zgłaszają się do specjalisty, od którego oczekują ustalenia rozpoznania, oceny rokowania, a przede wszystkim skutecznego leczenia. Ponieważ ryzyko deficytów poznawczych narasta z wiekiem, wzrost długości życia obserwowany we współczesnych społeczeństwach prawdopodobnie będzie powodem coraz większych problemów medycznych.

Wprowadzony przez Reisberga w 1986 roku termin *mild cognitive impairment* (łagodne zaburzenia poznawcze), określający trzeci etap w 7-stopniowej skali nasilenia choroby Alzheimera (*Alzheimer's disease*, AD), został później zdefiniowany przez Petersena jako obecność subiektywnie odczuwanych lub potwierdzonych przez otoczenie chorego zaburzeń pamięci albo innych funkcji poznawczych przy zachowaniu prawidłowych aktywności dnia codziennego, bez cech otępienia (Petersen *et al.*, 1997; Reisberg *et al.*, 1988). Łagodne zaburzenia poznawcze są ogólnie określane jako stan pośredni między fizjologicznym starzeniem się a wczesnym okresem otępienia (DeCarli, 2003). W zależności od przyjętych kryteriów szacuje się, że częstość występowania MCI wynosi od kilku do 23% populacji powyżej 65. roku życia (Unverzagt *et al.*, 2001).

U części chorych MCI mają stabilny przebieg bądź ulegają regresji, ale w 30–50% przypadków po kilku latach rozwija się pełnoobjawowe otępienie. MCI są czynnikiem ryzyka otępienia, więc grupa ta wymaga uważnej obserwacji (Okhravi i Palmer, 2012). Szczególnie istotny czynnik predykcyjny konwersji do otępienia stanowi osłabienie pamięci epizodycznej (dotyczącej zdarzeń).

W diagnostyce konieczne jest wykluczenie AD – najczęstszej postaci zespołów otępiennych, ale także innych przyczyn, takich jak procesy rozrostowe i naczyniowe, niedobory cyjanokobalaminy lub kwasu foliowego czy depresja. W prowadzeniu pacjentów z MCI niezwykle ważną rolę odgrywa poradnictwo dotyczące ogólnego stanu zdrowia, utrzymywania aktywności umysłowej i higienicznego trybu życia, w tym odpowiedniego odżywiania.

ZNACZENIE WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH DLA TKANKI NERWOWEJ

Wpływ diety, a szczególnie spożycia ryb, na zmniejszenie ryzyka otępienia został opisany w szeregu badań epidemiologicznych, m.in. w Holandii, Francji i USA. Większość z nich wskazuje, że dieta uboga w ryby może zwiększać

prawdopodobieństwo rozwoju otępienia, a regularne spożywanie ryb co najmniej raz w tygodniu zmniejsza roczne ryzyko o 10–13% (Chicago Health and Aging Project, CHAP) (Barberger-Gateau *et al.*, 2002, 2007; van Gelder *et al.*, 2007; Morris *et al.*, 2005; Schaefer *et al.*, 2006). Właściwości ochronne oleju rybiego są związane z wysoką zawartością niezbędnych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, które mają ogromne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego. Kwas dokozaheksaenowy (*docosahexaenoic acid*, DHA) i eikozapentaenowy (*eicosapentaenoic acid*, EPA) odgrywają niezwykle istotną rolę strukturalną i funkcjonalną dla mózgu człowieka. Nienasycone kwasy tłuszczowe stanowią nawet 30% suchej masy mózgu. DHA jest bardzo ważnym elementem fosfolipidów błony komórkowej neurocytów i połączeń synaptycznych. Zapewnia płynność i elastyczność błon, co jest konieczne dla neuroprzebieżności oraz funkcjonalności białek receptorowych i kanałów jonowych. EPA z kolei stanowi źródło eikozanoidów – silnych biologicznie metabolitów regulujących procesy zapalne, krzepliwość krwi i kurczliwość naczyń. W ostatnich latach wiedza na temat neuroprotekcyjnej roli kwasów tłuszczowych znacznie się powiększyła, m.in. dzięki badaniom na temat nieznanych dotąd mediatorów przeciwzapalnych – pochodnych DHA i EPA, modulacji szlaków sygnałowych, transkrypcji genów kontrolujących procesy zapalne i apoptozę, a także przeżycia i regeneracji komórkowej, modulowanej przez te wyjątkowo aktywne związki.

Oprócz spożywania produktów zawierających odpowiednie ilości wielonienasyconych, długołańcuchowych kwasów tłuszczowych zapewnienie ich wystarczającej podaży może się dokonać na drodze syntezy aktywnych biologicznie kwasów DHA i EPA z prekursora linii omega-3 (kwasu alfa-linolenowego), dostarczanego w pożywieniu, w procesie wieloetapowej elongacji i desaturacji łańcucha węglowego. Jednakże cykl tych przemian jest bardzo mało wydajny i wysoce podatny na czynniki środowiskowe, np. stres czy nikotynę. Oprócz niedostatecznego spożycia ryb morskich, które są najbogatszym źródłem DHA i EPA, problemem może być zbyt wysoka podaż kwasów omega-6, które rywalizują z linią omega-3 o wspólne układy enzymatyczne, co hamuje syntezę DHA i EPA z prekursorów. Zwyczajne żywieniowe ludzkości zmieniły się znacząco w ostatnich kilkuset latach. Przez dziesiątki tysięcy lat stosunek kwasów omega-3 do omega-6 w diecie człowieka wynosił około 1:4, po czym w relatywnie krótkim okresie kilkuset lat zmienił się na 1:15, a nawet 1:32 lub więcej. Ponadto u części osób występują zaburzenia enzymatyczne, które albo blokują szlaki syntezy (na etapie delta-6-desaturazy), albo powodują nadmierną utratę strukturalnych kwasów tłuszczowych z błon komórkowych (nadmierna aktywność fosfolipazy A2). Prawidłowe działanie układu nerwowego jest zatem uzależnione od właściwego odżywiania, a długotrwałe zaburzenia dietetyczne mogą nasilać zmiany wsteczne zachodzące w przebiegu naturalnego starzenia czy też patologii w obrębie mózgu.

PRÓBY ZASTOSOWANIA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH W ZESPOŁACH OTĘPIENNYCH I ZABURZENIACH POZNAWCZYCH

Starzenie się społeczeństw i wzrost liczby chorych z objawami neurodegeneracji, których najczęstszym podłożem jest AD, przekłada się na zwiększone zainteresowanie zastosowaniem suplementacji kwasami tłuszczowymi u chorych z zaburzeniami poznawczymi. Pomimo obiecujących podstaw teoretycznych zastosowanie etyl-EPA lub DHA z alg morskich w AD nie przyniosło poprawy względem placebo (Boston *et al.*, 2004; Quinn *et al.*, 2010).

Jednak w badaniu Freund-Levi i wsp. (2006) (OmegAD) na grupie 174 pacjentów z AD (średnia wieku 74 lata, Mini-Mental State Examination, MMSE >15 pkt) analiza podgrup wykazała, że u osób w przedklinicznym stadium choroby (MMSE >27 pkt) wystąpiło istotne statystycznie zahamowanie spadku punktacji MMSE (całościowo, w podskali odroczonej pamięci słownej oraz uwagi) w grupie otrzymującej DHA i EPA w porównaniu z placebo w ciągu 6 miesięcy obserwacji. Podobne wyniki uzyskano w badaniach z udziałem chorych z rozpoznaniem MCI, zaburzeń poznawczych bez otępienia (*cognitive impairment no dementia*, CIND) lub zaburzeń poznawczych związanych z wiekiem (*age-related cognitive decline*, ARCD), a więc u osób z objawami deficytów kognitywnych, ale bez otępienia.

W amerykańskim badaniu MIDAS (Memory Improvement after DHA Study), obejmującym grupę 485 zdrowych uczestników w wieku powyżej 55 lat, z MMSE >26 oraz z odchyleniem >1 SD od normy dla młodszych osób w skali pamięci Wechslera III, Yurko-Mauro i wsp. (2010) stosowali dawkę 900 mg DHA na dobę przez 24 tygodnie, wskutek czego uzyskali mierzoną w baterii testów CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery) poprawę pamięci i uczenia się (Paired-Associate Learning, PAL; pamięć natychmiastowa i odroczone – Verbal Recognition Memory). Z kolei Vakhapova i wsp. (2010) przez 15 tygodni podawali fosfatydyloserynę bogatą w DHA starszym osobom z zaburzeniami pamięci ($n = 157$) i stwierdzili istotną natychmiastową poprawę w zakresie pamięci słownej w grupie DHA w porównaniu z placebo. Ponadto analiza *post-hoc* w podgrupie uczestników z nieznacznymi zaburzeniami poznawczymi wykazała poprawę pamięci słownej (natychmiastowej i odroczonej), zdolności uczenia się i kopiowania złożonych figur. Korzystny wpływ wielonienasyconych kwasów tłuszczowych na funkcje poznawcze został wykazany także w kilku innych randomizowanych, podwójnie zaślepionych próbach klinicznych. W badaniu Chiu i wsp. z 2008 roku, obejmującym 46 chorych z AD lub MCI, podawanie omega-3 w dawce 1,8 g na dobę przez 24 tygodnie nie miało wpływu na funkcje poznawcze u chorych z AD, ale pozwoliło na poprawę stanu pacjentów z MCI w porównaniu z placebo w skali ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – cognitive subscale) i CIBIC-plus (Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input).

W 12-miesięcznym 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 wiązało się z istotną statystycznie poprawą pamięci krótkotrwałej i operacyjnej oraz pamięci słownej i odroczonej w porównaniu z grupą kontrolną (Lee *et al.*, 2013). Interesujące są wyniki niewielkiego badania japońskiego, w którym podawanie DHA i kwasu arachidonowego pozwoliło na poprawę pamięci natychmiastowej i odroczonej u pacjentów z MCI, a także z organicznym uszkodzeniem mózgu (udar niedokrwienny lub krwotoczny, uraz mózgu) (Kotani *et al.*, 2006). W innym badaniu, w którym porównywano efekty 6-miesięcznego stosowania preparatów z przewagą DHA, EPA lub placebo (kwas linolenowy), wykazano, że podawanie kwasów tłuszczowych chorym z MCI ($n = 50$) poprawiło pamięć słowną (DHA *vs* placebo); ponadto w grupie DHA i EPA uzyskano zmniejszenie objawów depresji w skali GDS (Geriatric Depression Scale) (Sinn *et al.*, 2012).

Opublikowana w 2012 roku metaanaliza 10 randomizowanych badań klinicznych wskazuje, iż podawanie DHA/EPA nie wpływa na funkcjonowanie poznawcze u osób zdrowych lub z AD, lecz istotnie poprawia pamięć i inne funkcje u chorych z MCI (Mazereeuw *et al.*, 2012).

Budowa chemiczna zarówno DHA, jak i EPA naraża te związki na utlenianie i utratę właściwości, ponieważ mają one pięć albo sześć podwójnych wiązań w łańcuchu alifatycznym. Aby zapewnić stabilność preparatom zawierającym wielonienasycone kwasy tłuszczowe, należy dodawać do ich składu przeciwutleniacze. Interesującym kandydatem do pełnienia tej funkcji jest kwas alfa-liponowy – bardzo silny antyoksydant i „wymiatacz” wolnych rodników. Atrakcyjność kwasu alfa-liponowego w kontekście ochronnej funkcji poznawczych polega na tym, że oprócz zapobiegania oksydacji kwasów tłuszczowych może on odgrywać samodzielnie rolę terapeutyczną w zespołach otępiennych, w których stres oksydacyjny jest jednym z kluczowych patomechanizmów. W otwartym badaniu z udziałem 43 chorych w łagodnym stadium AD (ADAS-Cog <15 pkt) zaobserwowano, że postęp otępienia przy podawaniu 600 mg kwasu alfa-liponowego na dobę był niezwykle powolny (ADAS-Cog: +1,2 pkt/rok, MMSE: -0,6 pkt/rok) (Hager *et al.*, 2007). Z kolei podawanie kwasu alfa-liponowego u 126 pacjentów z AD ze współistniejącą cukrzycą insulinozależną lub bez cukrzycy pozwoliło uzyskać poprawę funkcjonowania poznawczego w skalach MMSE, ADAS-Cog, CIBIC-plus i ADFACS (Alzheimer's Disease Functional and Change Scale) (Fava *et al.*, 2013).

NEUROPROTEKCYJNE WŁAŚCIWOŚCI WIELONIENASYCONYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH ORAZ KWASU ALFA-LIPONOWEGO

Jakie są mechanizmy ochronnego działania DHA, EPA i kwasu alfa-liponowego w obszarze schorzeń neurodegeneracyjnych? W tkance mózgowej w przebiegu zmian

otępiennych obserwuje się szereg współistniejących procesów patologicznych: nadmierne gromadzenie produktów peroksydacji lipidów i białek, uwalnianie wolnych rodników, przewlekły stan zapalny, wydzielanie cytokin oraz aktywację ścieżki apoptotycznej z mobilizacją enzymów proteolitycznych – kaspaz (*cysteine-dependent aspartate-directed proteases*), prowadzących do programowanej śmierci neuronów. W otępieniach typu alzheimerowskiego dodatkowym elementem jest toksyczność beta-amyloidu A β 42, który przez aktywację mikrogleju nasila aktywność cytokiny zapalnej TNF- α (*tumour necrosis factor*). W konsekwencji dochodzi do derepresji kompleksu czynnika transkrypcyjnego NF- κ B. Po translokacji do jądra komórkowego pobudza on syntezę białek prozapalnych – cytokin, m.in. interleukin IL-1 β , IL-6, syntazy tlenu azotu (iNOS), a także molekuł adhezyjnych VCAM/ICAM, promujących przyleganie i diapedezę komórek immunokompetentnych przez śródbłonek naczyniowy. Poprzez powiązania tych mechanizmów patologicznych powstaje *circulus vitiosus*, którego ostatecznym skutkiem jest uszkodzenie DNA komórkowego, śmierć neuronów i rozwój klinicznej manifestacji utraty neuronalnej kory mózgowej, hipokampa i innych struktur odpowiedzialnych za funkcjonowanie poznawcze.

DHA wykazuje właściwości zmniejszające toksyczność beta-amyloidu w kilku różnych mechanizmach: przez hamowanie produkcji nierozpuszczalnych złożeń, ich przyspieszony metabolizm i fagocytozę oraz eliminację. Odbyna się to m.in. poprzez inhibicję preseniliny (gamma-sekretaza) i BACE1 (*beta-site amyloid cleaving enzyme 1*), aktywację metaloproteinazy ADAM-10, hamowane szlaku kinazy Akt – syntaza glikogenu GSK-3 czy nasiloną ekspresję transtretyny (TTR), białka transportowego dla beta-amyloidu (Cole i Frautschy, 2010; Hjorth *et al.*, 2013; Puskás *et al.*, 2003).

Hamowanie aktywności zapalnej w obrębie tkanki mózgowej ma miejsce dzięki EPA, ale też DHA i ich bardzo silnie działającym metabolitom. Przez kompetycję kwasów omega-3 o dostęp do wspólnych układów enzymatycznych z omega-6 (kwasem arachidonowym) dochodzi do 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 DHA i EPA są źródłem mediatorów przeciwzapalnych (*specialised pro-resolving mediators*, SPM), takich jak protektyny, w tym neuroprotektyna-1 (10,17S-dokozatrien), rezolwiny D1, D2 i E1, jak również marezyny (*macrophage mediators in resolving inflammation*) i EFOX (*electrophilic fatty acid oxo-derivatives*). Ich aktywność przeciwzapalna, obserwowana przy stężeniach rzędu pikogramów na mililitr, znacznie przewyższa aktywność kwasu acetylosalicylowego czy deksametazonu. W efekcie hamowana jest migracja neutrofilów i komórek dendrytycznych do miejsca zapalnego oraz spada wydzielanie cytokin (IL-12, IL-1 β , TNF- α). Zarówno DHA, jak i kwas alfa-liponowy hamują transkrypcję genów zapalnych zależną od pobudzenia szlaku czynnika jądrowego NF- κ B. Prowadzi to do zmniejszenia syntezy interleukin i adhezyn (Faroqui *et al.*, 2007; Serhan, 2010).

W ostatnich latach poznano szereg mechanizmów (związanych nie tylko z DHA, lecz także z jego metabolitami) mających wpływ na prawidłowe funkcjonowanie neurocytów, przeżycie komórkowe i neuroregenerację. W modelach zwierzęcych wykazano, że DHA stymuluje różnicowanie i wzrost neurytów i kolców dendrytycznych oraz syntezę białek synaptycznych SNARE, a ponadto pobudza neurotransmisję glutaminergiczną w obrębie hipokampa (Tanaka *et al.*, 2012). Ponadto deprywacja DHA hamuje ekspresję neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (*brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) w korze czołowej, a w obecności DHA w astrocytach korowych dochodzi do wzmożonej syntezy tego białka troficznego, które zwiększa neuroplastyczność i przeżycie neuronów (Rao *et al.*, 2007). DHA obecny w fosfatydyloserynie aktywuje bardzo ważny dla przeżycia komórkowego szlak sygnałowy kinazy serynowo-treoninowej Akt, ułatwiając jej translokację i prowadząc w ten sposób do supresji kaspazy-3. Z kolei pozbawienie komórek hipokampa tego kwasu nasila apoptozę neurocytów (Akbar *et al.*, 2005). Pochodna DHA, neuroprotektyna NPD1 (10,17S-dokozatrien), 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. Może to mieć znaczenie dla przeżywalności neuronów poddanych toksycznemu wpływowi beta-amyloidu (Lukiw *et al.*, 2005). W innym badaniu neuroprotektyna D1 zmniejszyła programowaną śmierć ludzkich komórek nabłonka siatkówki, indukowaną przez stres oksydacyjny. W efekcie doszło do zmniejszenia aktywności kaspazy-3 (genu śmierci) i degradacji DNA komórek, wzrosła zaś ekspresja antyapoptotycznych białek Bcl-2 i Bcl-x_L (Mukherjee *et al.*, 2004).

Niedobór DHA w hodowli komórkowej zarodków gryzoni powoduje skrócenie neurytów hipokampa, natomiast inkubacja z DHA zwiększa długość neurytów i średnią liczbę wypustek na komórkę, co potwierdza zasadniczą rolę tego kwasu w różnicowaniu i wzroście elementów funkcjonalnych struktur mózgowych odpowiedzialnych za pamięć, której zaburzenia są symptomatyczne dla MCI (Calderon i Kim, 2004).

Wyniki badań *in vitro* znalazły potwierdzenie w modelach klinicznych, w których przez 10 tygodni podawano DHA 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 (Gamoh *et al.*, 1999). 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 (Gamoh *et al.*, 2001).

Ostre niedokrwienie tkanki mózgowej skutkuje nadmierną peroksydacją lipidów błonowych i uszkodzeniem neuronów, czemu towarzyszą infiltracja leukocytów i wzmożona

synteza mediatorów zapalnych. Neuroprotektyna D1, pochodna DHA, hamuje te procesy, m.in. poprzez hamowanie czynnika jądrowego NF- κ B. Ponadto dokomorowe podawanie NPD1 spowodowało zmniejszenie ogniska zawałowego do 15% wobec powierzchni całego mózgu w wymiarze poprzecznym, w porównaniu z 30% w grupie kontrolnej (Marcheselli *et al.*, 2003). W innym badaniu podawanie dożylnie DHA w eksperymentalnym modelu udaru mózgu w ciągu 4 godzin po okluzji tętnicy środkowej mózgu zredukowało objętość ogniska zawałowego o 66% (Belayev *et al.*, 2011). Obserwacje te są bardzo interesujące w kontekście perspektyw zastosowania DHA i jego metabolitów w udarach niedokrwiennych mózgu.

Stres oksydacyjny jest szczególnym zagrożeniem dla tkanki mózgowej ze względu na wysoką zawartość wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w błonach komórkowych neurocytów, narażonych na oksydację, a także wysokie zużycie tlenu. Kwas alfa-liponowy wymiata wolne rodniki, zmniejsza toksyczność produktów peroksydacji lipidów błonowych, chelatuje metale ciężkie oraz regeneruje glutation i kwas askorbinowy („antyoksydant antyoksydantów”), co zapewnia mu wyjątkowo silne działanie przeciwutleniające (Holmquist *et al.*, 2007; Maczurek *et al.*, 2008). Co ciekawe, kwas alfa-liponowy jest bardzo małą cząsteczką o właściwościach zarówno lipofilnych, jak i hydrofilnych. Pozwala mu to z łatwością penetrować wszystkie ludzkie tkanki. Z uwagi na powiązanie opisywanych procesów patofizjologicznych wielu badaczy postuluje, by w strategiach terapeutycznych dotyczących neurodegeneracji rozważyć skojarzenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i przeciwutleniacza, np. kwasu alfa-liponowego (Cole i Frautschy, 2010; Cole *et al.*, 2009; Maczurek *et al.*, 2008).

KOMBINACJA KWASÓW TŁUSZCZOWYCH DHA, EPA I KWASU ALFA-LIPONOWEGO: NOWE PODEJŚCIE W LECZENIU ŁAGODNYCH ZABURZEŃ POZNAWCZYCH

Możliwość uzyskania synergii między DHA, EPA i kwasem alfa-liponowym u chorych w przebiegu otępienia była przedmiotem randomizowanego badania klinicznego, w którym w okresie 12 miesięcy pacjenci w wieku 55 lat i starsi z prawdopodobną AD (MMSE 15–26, Clinical Dementia Rating – CDR 0,5–1,0) otrzymywali 675 mg DHA i 975 mg EPA w postaci trzech kapsułek dziennie, oba kwasy tłuszczowe oraz racemat kwasu alfa-liponowego w dawce 600 mg dziennie lub placebo. Badanie nie wykazało poprawy w skali ADAS-Cog i Activities of Daily Living (ADL) ani zmiany stężenia izoprostanów w moczu w grupach aktywnych w porównaniu z placebo. Uzyskano natomiast istotną statystycznie poprawę w zakresie MMSE oraz złożonych czynności życia codziennego (i ADL) w grupie otrzymującej combo DHA + EPA + kwas alfa-liponowy w porównaniu z placebo (Shinto *et al.*, 2014).

Polski producent, Qpharma, wprowadza obecnie do obrotu nowy preparat o nazwie handlowej Liponerv, suplement

diety będący analogicznym jak w powyższym badaniu połączeniem kwasów tłuszczowych (DHA, EPA) i kwasu alfa-liponowego. Jest to pierwszy produkt tego typu dostępny aktualnie na rynku. W jednej kapsułce Liponerv znajduje się 250 mg DHA, 50 mg EPA, 250 mg przeciwutleniacza – kwasu liponowego oraz witaminy B₆ i B₁₂. Składniki preparatu zostały dobrane na podstawie analizy literatury dotyczącej MCI. Istnieją mocne podstawy teoretyczne do oczekiwania, że combo wielonienasyconych kwasów tłuszczowych i kwasu alfa-liponowego może wykazywać synergii nie tylko w zapewnianiu stabilności DHA i EPA zawartych w kapsułkach, lecz także w oddziaływaniu na istotne procesy w patofizjologii zaburzeń otępiennych, które prowadzą do klinicznej manifestacji postaci MCI. Niezwykle interesujące będzie wypróbowanie tego preparatu w praktyce i ustalenie na podstawie własnych doświadczeń, w jakim stopniu potwierdzą się bardzo obiecujące dane z badań laboratoryjnych i klinicznych. Sceptycy mogą zwracać uwagę, że użyteczność kwasów tłuszczowych i kwasu alfa-liponowego w zaburzeniach poznawczych opiera się na badaniach klinicznych dotyczących relatywnie niewielkich grup chorych. Inna wątpliwość może dotyczyć dawek kwasów tłuszczowych stosowanych w tych badaniach. W istocie, korzystny wpływ DHA i EPA na pamięć i inne funkcje poznawcze jest raczej kwestią bardzo licznych poszlak niż pewnego materiału dowodowego. Na rozbieżność wyników prób klinicznych może mieć wpływ wiele czynników, jak choćby nosicielstwo genu ApoE4, różne populacje chorych, różne punkty końcowe, różne dawki składników i różny czas obserwacji.

Należy jednak zauważyć, że wzbogacanie diety o wielonienasycone kwasy tłuszczowe DHA i EPA jest niewątpliwie korzystne dla funkcjonowania starzejącego się mózgu, zarówno bezpośrednio, jak i pośrednio, np. przez wpływ na układ krążenia, na co wskazują wyniki kilku wspomnianych powyżej badań epidemiologicznych. Wydaje się również wielce prawdopodobne, iż uzyskanie wymiernych korzyści z suplementacji w badaniach klinicznych u pacjentów z MCI wymaga z jednej strony starannego doboru chorych (z wyłączeniem bardziej zaawansowanych deficytów funkcji poznawczych), a z drugiej odpowiednio długiej obserwacji. Badacze zwracają uwagę, że ocena skuteczności klinicznej wielonienasyconych kwasów tłuszczowych opiera się na ocenie po okresie ich podawania trwającym 1–2% życia pacjenta, co może znacznie niwelować rzeczywistą różnicę oferowaną przez suplementację kwasami tłuszczowymi w porównaniu z kontrolą (Hooijmans *et al.*, 2012). Być może podawanie kwasów tłuszczowych przez dłuższy czas jest w stanie zatrzymać pogarszanie się funkcjonowania poznawczego, a także dać szansę na poprawę u chorych z MCI. Znamienny jest fakt, że korzyści kliniczne ze stosowania DHA i EPA uzyskano w szeregu randomizowanych badań prowadzonych niezależnie przez różnych badaczy. Dodatkowym argumentem przemawiającym za suplementacją są eksperymentalne modele zwierzęce i obserwacje na hodowlach ludzkich komórek nerwowych.

Wykazano w nich, iż suplementacja kwasami tłuszczowymi poprawia funkcjonowanie poznawcze, również przez wpływ na neurogenerację w obrębie kory mózgowej i układu limbicznego – struktur odpowiedzialnych za pamięć i uczenie (Calderon i Kim, 2004; Cao *et al.*, 2009; Kawakita *et al.*, 2006). Obserwacje te wskazują, że podawanie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych w początkowych stadiach zaburzeń poznawczych może być korzystne dla pacjentów. Co więcej, pozytywny wpływ preparatu o podobnym składzie jak Liponerv (skojarzenie omega-3 i kwasu alfa-liponowego) na funkcje poznawcze został udowodniony w opisanym powyżej badaniu randomizowanym (Shinto *et al.*, 2014), prowadzonym w grupie chorych z rozpoznaną AD, czyli z bardziej nasilonymi zmianami wstecznymi niż MCI. Skojarzone podawanie DHA, EPA i kwasu alfa-liponowego u pacjentów z wyraźnymi wykładnikami otępienia w okresie obserwacji 12 miesięcy pozwoliło na istotnie statystycznie zmniejszenie jego progresji w porównaniu z placebo, co wykazano zarówno w skali MMSE, jak i w ocenie instrumentalnych aktywności życia codziennego.

Kapsułki Liponerv powinny być stosowane u osób dorosłych 1–2 razy na dobę, w zależności od nasilenia objawów i odpowiedzi chorego. Według Cole'a i wsp. (2009) do osiągnięcia pułapu górnego kwartyła lub kwintyla poziomu omega-3 – co umożliwiłaby uchwytą redukcję ryzyka rozwoju otępienia – konieczne jest podawanie ~200 mg DHA na dobę. Pozwala to sądzić, że długotrwała suplementacja preparatem Liponerv (1 kapsułka zawiera 250 mg DHA) u chorych z MCI może mieć korzystny wpływ na dłuższe zachowanie sprawności poznawczej i zmniejszenie ryzyka konwersji do otępienia.

Z punktu widzenia specjalisty poszerzenie możliwości oddziaływań terapeutycznych jest zawsze cenne, szczególnie przy ograniczonych możliwościach skutecznego działania. Obecnie chorzy zgłaszający się do lekarza ze względu na osłabienie funkcji poznawczych po wykluczeniu innych niż ARCD/MCI możliwych przyczyn (w tym AD, pozostałych postaci otępienia, niedoborów witaminowych, depresji) otrzymują najczęściej zalecenia dotyczące aktywności umysłowej i fizycznej, diety i trybu życia. Wybór środków farmakologicznych w tym obszarze jest niewielki. Rutynowo stosuje się piracetam, preparaty *Ginkgo biloba* albo inne produkty ziołowe lub wielowitaminowe, często o niedokumentowanej skuteczności. Ordynowanie pacjentom z MCI niskich, subterapeutycznych dawek leków stosowanych w leczeniu AD (np. memantyny) nie znajduje uzasadnienia i nie jest zgodne z zarejestrowanym wskazaniem. Tak więc duża grupa chorych oczekuje od specjalisty innych możliwości pomocy, także farmakologicznej.

Liponerv, połączenie kwasów tłuszczowych (DHA, EPA) oraz kwasu alfa-liponowego, to combo zaprojektowane w celu uzyskania synergicznego działania na kluczowe elementy patomechanizmów rozwoju otępień niezależnie od ich rodzaju – zarówno naczyniowych, jak i związanych z odkładaniem beta-amyloidu. Niewątpliwymi zaletami produktu powinny być bezpieczeństwo i dobra tolerancja.

W badaniach klinicznych dotyczących wielonienasyconych kwasów tłuszczowych wykazano, że odsetek chorych wyłączonych jest bardzo niski, a spośród działań niepożądanych zgłaszano sporadycznie problemy z połknięciem kapsułki, zaparcia lub rozluźnione stolce. Nie obserwowano natomiast zaburzeń biochemicznych ani innych niepożądanych objawów. Według zaleceń Agencji Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) spożywanie do 3 g kwasów tłuszczowych na dobę nie powinno się wiązać z ryzykiem występowania działań niepożądanych (Nowak, 2010). Liponerv może być bezpiecznie podawany pacjentom niezależnie od schorzeń współistniejących, również jako dodatkowy element terapii. Preparat Liponerv wydaje się wartościową propozycją dla chorych z MCI, którzy zauważają objawy pogarszania się pamięci epizodycznej lub innych procesów poznawczych.

Piśmiennictwo

- 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: 10858–10863.
- Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V *et al.*: Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ* 2002; 325: 932–933.
- Barberger-Gateau P, Raffaitin C, Letenneur L *et al.*: Dietary patterns and risk of dementia: the Three-City cohort study. *Neurology* 2007; 69: 1921–1930.
- Belayev L, Khoutorova L, Atkins KD *et al.*: Docosahexaenoic acid therapy of experimental ischemic stroke. *Transl Stroke Res* 2011; 2: 33–41.
- Boston PF, Bennett A, Horrobin DF *et al.*: Ethyl-EPA in Alzheimer's disease – a pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71: 341–346.
- Calderon F, Kim HY: Docosahexaenoic acid promotes neurite growth in hippocampal neurons. *J Neurochem* 2004; 90: 979–988.
- Cao D, Kevala K, Kim J *et al.*: Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J Neurochem* 2009; 111: 510–521.
- 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: 1538–1544.
- Cole GM, Frautschy SA: DHA may prevent age-related dementia. *J Nutr* 2010; 140: 869–874.
- Cole GM, Ma QL, Frautschy SA: Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2009; 81: 213–221.
- DeCarli C: Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *Lancet Neurol* 2003; 2: 15–21.
- Farooqui AA, Horrocks LA, Farooqui T: Modulation of inflammation in brain: a matter of fat. *J Neurochem* 2007; 101: 577–599.
- 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.
- Freund-Levi Y, Eriksdotter-Jönhagen M, Cederholm T *et al.*: ω-3 fatty acid treatment in 174 patients with mild to moderate Alzheimer disease: OmegAD study: a randomized double-blind trial. *Arch Neurol* 2006; 63: 1402–1408.
- 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: 266–270.
- 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: 237–241.

- van Gelder BM, Tijhuis M, Kalmijn S *et al.*: Fish consumption, n-3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: 1142–1147.
- Hager K, Kenkies 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.
- 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: 697–713.
- 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: 154–164.
- Hooijmans CR, Pasker-de Jong PC, de Vries RB *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: 191–209.
- Kawakita E, Hashimoto M, Shido O: Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Neuroscience* 2006; 139: 991–997.
- Kotani S, Sakaguchi E, Warashina S *et al.*: Dietary supplementation of arachidonic and docosahexaenoic acids improves cognitive dysfunction. *Neurosci Res* 2006; 56: 159–164.
- 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: 605–612.
- 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: 2774–2783.
- Maczurek A, Hager K, Kenkies M *et al.*: Lipoic acid as an anti-inflammatory and neuroprotective treatment for Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev* 2008; 60: 1463–1470.
- Marcheselli VL, Hong S, Lukiw WJ *et al.*: Novel docosanoids inhibit brain ischemia-reperfusion-mediated leukocyte infiltration and pro-inflammatory gene expression. *J Biol Chem* 2003; 278: 43807–43817.
- Mazereeuw G, Lanctôt KL, Chau SA *et al.*: Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2012; 33: 1482.e17–1482.e29.
- Morris MC, Evans DA, Tangney CC *et al.*: Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study. *Arch Neurol* 2005; 62: 1849–1853.
- 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: 8491–8496.
- Nowak JZ: Przeciwwzapalne „prowygaszeniowe” pochodne wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega 3 i omega 6. *Postępy Hig Med Dośw* (online) 2010; 64: 115–132.
- Okhravi HR, Palmer RM: Mild cognitive impairment: challenges in research and in practice. *Cleve Clin J Med* 2012; 79: 853–854.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC *et al.*: Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr* 1997; 9 Suppl 1: 65–69.
- Puskás LG1, 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: 1580–1585.
- Quinn JF, Raman R, Thomas RG *et al.*: Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1903–1911.
- 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: 36–46.
- Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ *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 Dev Res* 1988; 15: 101–114.
- 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: 1545–1550.
- Serhan CN: Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *Am J Pathol* 2010; 177: 1576–1591.
- 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: 111–120.
- 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: 1682–1693.
- Tanaka K, Farooqui AA, Siddiqi NJ *et al.*: Effects of docosahexaenoic acid on neurotransmission. *Biomol Ther (Seoul)* 2012; 20: 152–157.
- Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O *et al.*: Prevalence of cognitive impairment: data from the Indianapolis Study of Health and Aging. *Neurology* 2001; 57: 1655–1662.
- 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: 467–474.
- Yurko-Mauro K, McCarthy D, Rom D *et al.*: Beneficial effects of docosahexaenoic acid on cognition in age-related cognitive decline. *Alzheimers Dement* 2010; 6: 456–464.