

Received: 08.01.2020
Accepted: 11.09.2020
Published: 25.05.2021

Znaczenie kwasu dokozaheksaenowego (DHA) w prewencji zaburzeń funkcji poznawczych u osób starszych

The role of docosahexaenoic acid (DHA) in the prevention of cognitive impairment in the elderly

Agata Białecka-Dębek, Dominika Granda, Barbara Pietruszka

Katedra Żywienia Człowieka, Instytut Nauk o Żywieniu Człowieka, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie

Streszczenie:

Starzenie się organizmu, jako nieunikniony i postępujący proces biologiczny, prowadzi do nieodwracalnych zmian fizjologicznych i funkcjonalnych, także w układzie nerwowym. Pojawiające się wraz z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych może istotnie wpływać na jakość życia osób starszych. Kwas dokozaheksaenowy (DHA) jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu nerwowego – może wpływać na jego działanie bezpośrednio, m.in. przez wpływ na neurogenezę i neuroplastyczność, ale także pośrednio m.in. przez wpływ na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego czy działanie przeciwzapalne. Na podstawie literatury przedmiotu można stwierdzić, że dobry stan odżywienia kwasami tłuszczowymi z rodziny n-3, określony na podstawie ich poziomu w osoczu krwi lub erytrocytach, jest związany z mniejszym ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych w wybranych domenach poznawczych, a także mniejszym ryzykiem wystąpienia demencji lub choroby Alzheimera, chociaż dostępne są również badania, gdzie nie potwierdzono powyższej zależności. Ponadto badania dotyczące spożycia DHA i EPA (kwas eikozapentaenowy) wraz z dietą, jak również w postaci suplementów diety, wykazują ich korzystny wpływ na funkcjonowanie poznawcze i ryzyko wystąpienia demencji. Także wyniki badań interwencyjnych, chociaż nie są jednoznaczne, sugerują, że wysokie dawki DHA i EPA w postaci suplementów diety mogą spowolnić proces pogorszenia funkcjonowania poznawczego osób starszych w obrębie wybranych domen. Na podstawie dokonanego przeglądu piśmiennictwa można stwierdzić, że kwasy DHA i EPA odgrywają istotną rolę w prewencji zaburzeń poznawczych.

Słowa kluczowe:

DHA, kwasy tłuszczowe n-3, funkcje poznawcze, neuroplastyczność, osoby starsze

Summary:

Aging is an inevitable and progressive biological process that leads to irreversible physiological and functional changes, also in the nervous system. Cognitive decline occurring with age can significantly affect the quality of life of older people. Docosahexaenoic acid (DHA) is necessary for the proper functioning of the nervous system; it can affect its action directly through its impact on neurogenesis and neuroplasticity, but also indirectly by affecting the functioning of the cardiovascular system or anti-inflammatory effect. Literature analysis shows that good nutritional status of n-3 fatty acids, determined on the basis of their level in blood plasma or erythrocytes, is associated with a lower risk of cognitive decline in selected cognitive domains, as well as a lower risk of dementia or Alzheimer's disease, although studies are also available where the above relationship has not been confirmed. Apart from this, studies on DHA and EPA diet intake, as well as in the form of dietary supplements, show their beneficial effects in the context of cognitive functioning and the risk of dementia. Also, the results of intervention studies, although not explicit, suggest that high doses of DHA and EPA in the form of dietary supplements may slow down the process of deteriorating the cognitive functioning of the

Keywords:	elderly within selected domains. Based on the review of the literature, it can be concluded that DHA and EPA play an essential role in the prevention of cognitive impairment.
Keywords:	DHA, n-3 fatty acids, cognitive functions, neuroplasticity, the elderly
GICID	01.3001.0014.8986
DOI:	10.5604/01.3001.0014.8986
Word count:	9 423
Tables:	3
Figures:	3
References:	122

Adres autorki: dr Agata Bialecka-Dębek, Katedra Żywnienia Człowieka, Instytut Nauk o Żywnieniu Człowieka, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie, ul. Nowoursynowska 159c, 02-776 Warszawa; e-mail: agata_bialecka_debek@sggw.edu.pl

Wykaz skrótów: **AD** - choroba Alzheimera (Alzheimer's disease); **Akt/PKB** - białkowa kinaza B (protein kinase B); **ALA** - kwas α-linolenowy (α-linolenic acid); **APP** - białko prekursora amyloidu β (amyloid precursor protein); **Aβ** - β-amyloid precursor protein; **BACE1** - β-sekretaza 1 (β-secretase 1); **Bad** - białka proapoptotyczne (BCL2 Associated Agonist of Cell Death); **Bax** - białka proapoptotyczne (BCL2 Associated X); **Bcl-2** - białko przeciwapoptotyczne (B-cell lymphoma 2); **Bcl-xL** - białko przeciwapoptotyczne (B-cell lymphoma-extra large); **BDNF** - neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor); **COX-2** - cyklooksygenaza 2 (cyclooxygenase 2); **CREB** - białka wiążącego CRE (CRE binding protein); **CRP** - białka C-reaktywne (C-reactive protein); **CVD** - choroby układu sercowo-naczyniowego (cardiovascular disease); **DG** - zakręt zębany w hipokamie (dentate gyrus); **DHA** - kwas dokozaheksaenowy (docosahexaenoic acid); **DPA** - kwas dokozapentaenowy; **EFOX** - elektrofilowe oksopochodne kwasów tłuszczowych (electrophilic fatty acid oxo-derivatives); **EPA** - kwas eikozapentaenowy (eicosapentaenoic acid); **ERK** - kinaza regulowana zewnątrzkomórkowo (extracellular signal regulated kinase); **FFQ** - kwestionariusz częstotliwości spożycia (food frequency questionnaire); **GPR120** - receptory błonowe sprzężone z białkiem G (G-protein coupled receptor 120); **GSK3β** - 3-kinaza syntazy glikogenu (glycogen synthase kinase 3); **Hcy** - homocysteina (homocysteine); **IL-1β** - interleukina 1β (interleukin 1β); **IL-2** - interleukina 2 (interleukin 2); **IL-6** - interleukina 6 (interleukin 6); **IL-10** - interleukina 10 (interleukin 10); **JNK** - kinaza białkowa fosforylująca N-koniec białka Jun (c-Jun N-terminal kinases); **LDL** - lipoproteina niskiej gęstości (low-density lipoprotein); **MAPK** - kinaza aktywowana mitogenami (mitogen activated kinases); **MaR1** i **MaR2** - marezyny (maresins); **MAT** - adenozyntotransferaza metioninowa (methionine adenosyltransferase); **MCI** - łagodne zaburzenia poznawcze (mild cognitive impairment); **MCP-1** - białko chemotaktyczne monocytów (monocyte chemoattractant protein-1); **MMC** - łagodne zaburzenia pamięci (mild memory complaints); **MMSE** - Krótka Skala Oceny Stanu Umysłowego (Mini-Mental State Examination); **MRI** - rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging); **MTHFR** - reduktaza metylenotetrahydrofolianowa (methylene-tetrahydrofolate reductase); **mTOR** - ssące białko docelowe rapamycyny (mammalian target of rapamycin); **NF-κB** - jądrowy czynnik transkrypcyjny NF kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells); **NO** - tlenek azotu (nitric oxide); **NOS** - syntaza tlenu azotu (nitric oxide synthase); **NP2** - neuroprotektyna D1 (neuroprotectin D1); **Nrf2** - jądrowy czynnik 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2); **OUN** - ośrodkowy układ nerwowy; **PI3K** - 3-kinaza fosfoinozytolu (phosphoinositide 3-kinase); **PPAR** - receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (peroxisome proliferator-activated receptors); **RAR** - receptory kwasu retinowego (retinoic acid receptor); **RvD1-6** - rezolwiny serii D (D-series resolvins); **RXR** - receptory retinoidowe X (retinoid X receptors); **SGZ** - warstwa podziarnista (subgranular zone); **SPM** - wyspecjalizowane mediatory hamujące zapalenie (specialized pro-resolving mediators); **SVZ** - warstwa podkomorowa komory bocznej (subventricular zone); **TLR-4** - Toll-like receptor 4; **TNF** - czynnik martwicy nowotworów (tumor necrosis factor); **WNKT** - wielonienasycone kwasy tłuszczowe; **15-LOX-1** - 15-lipoksygenaza-1 (15-lipoxygenase-1).

WPROWADZENIE

Starzenie się organizmu to nieunikniony i postępujący proces biologiczny, który prowadzi do nieodwracalnych zmian fizjologicznych i funkcjonalnych. Osoby starsze w Polsce najczęściej zmagają się z chorobami przewlekłymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, choroby zwyrodnieniowe stawów czy niewydolność krążenia. Pojawiające się wraz z wiekiem choroby wpływają na obniżenie sprawności funkcjonalnej osób starszych, ich niezależność w codziennym funkcjonowaniu, ale także zwiększają ryzyko hospitalizacji i koszty opieki medycznej [86, 117]. Negatywne zmiany nie omijają także układu nerwowego, a pojawiające się wraz z wiekiem pogorszenie funkcji poznawczych, to proces naturalny, zachodzący również u osób zdrowych [73]. Niestety, nawet niewielkie nasilenie zaburzeń zdolności poznawczych może istotnie wpływać na pogorszenie jakości życia osób starszych [44, 105]. Funkcje poznawcze to procesy umysłowe, które służą do zdobywania wiedzy (czyli przetwarzania informacji płynących ze środowiska zewnętrznego i wewnętrznego) oraz są podstawą wszystkich zachowań jednostki. Najprostszy podział wyodrębnia: (1) podstawowe funkcje poznawcze, do których zalicza się percepcję, pamięć i uwagę oraz (2) złożone funkcje poznawcze obejmujące myślenie, funkcje językowe oraz funkcje wykonawcze [67]. Według kryteriów diagnostycznych zaburzeń psychicznych DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) wyróżnia się sześć podstawowych domen funkcji poznawczych, a każda z nich ma poddomeny (tabela 1) [27, 93]. Wśród najbardziej podatnych na pogorszenie wraz z wiekiem wymienia się pamięć oraz uwagę [42, 82, 84, 108].

Kwas dokozaheksaenowy (DHA) zaliczany jest do grupy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych z rodziny n-3, które należą do grupy wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (WNKT). Do kwasów tłuszczowych z rodziny n-3 należy również kwas α -linolenowy (ALA) oraz kwas eikozapentaenowy (EPA). Zarówno DHA, jak i EPA mogą być syntetyzowane *de novo* w organizmie człowieka jedynie w niewielkim stopniu przez szereg przemian enzymatycznych ALA, dlatego muszą być dostarczane z żywnością, a ich podstawowym źródłem w diecie są tłuste ryby [101]. Kwasy tłuszczowe są ważnym składnikiem błon komórkowych tkanki nerwowej. Stosunek kwasów tłuszczowych nasyconych do nienasyconych w błonach komórkowych jest jednym z głównych czynników wpływających na ich właściwości biofizyczne, a każde zaburzenie tego stosunku wpływa negatywnie na funkcjonowanie układu nerwowego i zachowanie funkcji poznawczych [71]. Wraz z wiekiem dochodzi do postępującej utraty lipidów membranowych w błonach komórkowych. Spadek zaczyna się już po ukończeniu 20. roku życia, natomiast po 80. roku życia deficyt ten jest już znaczny. U osób w wieku powyżej 20 lat, poziom fosfolipidów ogółem, cholesterolu, a także cerebrozydów i sulfatydów maleje z czasem. Także poziom WNKT w błonach membranowych spada z wiekiem [29]. DHA stanowi do 60% sumy kwasów tłuszczowych w fosfolipidach neuronów [77]. Jako podstawowy składnik fosfolipidów błonowych w mózgu (fosfatydylo-etanolaminy i fosfatydyloseryny, a w mniejszych ilościach również fosfatydylocholino), wpływa na cechy biofizyczne

membran komórkowych, m.in. na ich płynność, przepuszczalność, a także na funkcję białek błonowych i traw lipidowych [100]. DHA może więc wpływać bezpośrednio na działanie układu nerwowego, m.in. przez wpływ na integralność błon, uwalnianie neuroprzekazników, neurogenezę, plastyczność synaptyczną czy ekspresję genów [116], ale także pośrednio m.in. przez wpływ na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego czy działanie przeciwzapalne [20].

ROLA DHA W UKŁADZIE NERWOWYM

Pojawiające się z wiekiem zmiany w układzie nerwowym są związane ze zmniejszeniem całkowitej objętości mózgu [10, 104], zmniejszeniem objętości istoty białej [12] oraz istoty szarej [49]. Istota biała i szara to najważniejsze elementy ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Istota biała mózgu składa się głównie z wiązek aksonów i otaczających je komórek glijowych. Aksony przewodzą impulsy nerwowe między neuronami. Właściwości tkanki istoty białej mózgu korelują ze zdolnościami poznawczymi, m.in. podejmowaniem decyzji, stanami emocjonalnymi i zmianami rozwojowymi [115]. Integralność istoty białej, która jest ściśle powiązana z ilością mieliny, wpływa na zdolności poznawcze, m.in. na funkcje wykonawcze i szybkość przetwarzania informacji, ale także uwagę, pamięć i zdolność uczenia się [13]. Istota szara to ciała neuronów wraz z ich synapsami. Zmiany w makrostrukturze istoty szarej są powiązane ze zmianami w funkcjonowaniu poznawczym, zwłaszcza funkcji wykonawczych, pamięci epizodycznej oraz prędkości przetwarzania [40].

Badania przekrojowe z udziałem osób zdrowych wykazują dodatnią korelację między spożyciem kwasów DHA i EPA a objętością istoty szarej ocenianej za pomocą rezonansu magnetycznego (MRI - magnetic resonance imaging) [30, 107]. Ponadto Virtanen i wsp. [113] stwierdzili, że wyższy poziom DHA w osoczu wiąże się z mniejszą liczbą nieprawidłowych zmian w istocie białej. Badania wykazują, że zarówno regularne spożywanie ryb [88], jak i suplementów z olejem rybim [32] u osób starszych wiązało się z mniejszym ryzykiem atrofii mózgu w różnych jego obszarach, m.in. w hipokampie, który jest obszarem mózgu decydującym o prawidłowym funkcjonowaniu poznawczym i zachowaniu pamięci [50].

WPŁYW DHA NA NEUROGENEZĘ ORAZ NEUROPLASTYCZNOŚĆ

Wraz z wiekiem zmianie ulega plastyczność mózgu, czyli jego zdolność do zmian struktury i funkcji w odpowiedzi na zmiany środowiska, co ma związek ze zdolnością uczenia się i pamięcią [18, 80]. Wiek wpływa na zmniejszenie poziomu czynników troficznych, a także zmniejszenie neurogenezy, gliogenezy, przeżywalności komórek, rozgałęzień dendrytycznych i synaptogenezy, a to wpływa na plastyczność mózgu [80]. Neurogeneza to proces, w wyniku którego wytwarzane są nowe neurony z komórek prekursorowych, tj. neuronalnych komórek macierzystych i komórek progenitorowych (swoistych tkankowo komórek macierzystych). Wykazano ciągły i aktywny proces neurogenezy

Tabela 1. Domeny poznawcze według DSM-5

Uwaga	przedłużona koncentracja (sustained attention) podzielność uwagi (divided attention) selektywność uwagi (focused/selective attention) szybkość przetwarzania (processing speed)
Funkcje wykonawcze	planowanie (planning) podejmowanie decyzji (decision-making) pamięć robocza, operacyjna (working memory) reagowanie na informacje zwrotne (responding to feedback) hamowanie (inhibition) płynność poznawcza (cognitive flexibility)
Język	nazywanie obiektów (object naming) wyszukiwanie słów (word finding) płynność (fluency) gramatyka i składnia (grammar and syntax) język receptywny (receptive language)
Pamięć i uczenie się	swobodne przypominanie (free recall) przypominanie z podpowiedzią (cued recall) pamięć rozpoznawcza (recognition memory) pamięć semantyczna (semantic memory) pamięć epizodyczna /autobiograficzna (episodic/autobiographical memory) pamięć długotrwała (long-term memory, LTM) uczenie się niejawne (nondeclarative/implicit learning)
Funkcje percepcyjno-motoryczne	percepcja wzrokowa (visual perception) zdolności wzrokowo-konstrukcyjne (visuoconstructional reasoning) koordynacja wzrokowo-ruchowa (perceptual-motor coordination)
Poznawcze społeczne	rozpoznawanie emocji (recognition of emotions) teoria umysłu (theory of mind) wgląd (insight)

Opracowanie własne na podstawie Sachdev i wsp. 2014 [93]

w dwóch obszarach mózgu osób dorosłych: warstwa podkomorowa komory bocznej (SVZ - subventricular zone) i warstwa podziarnista (SGZ - subgranular zone) zakrętu zębatego w hipokamie (DG - dentate gyrus) [37]. Starzenie się jest jednym z ważniejszych ujemnych regulatorów neurogenety [66], a w badaniach wykazano korelację między poziomem neurogenety hipokampalnej a funkcjonowaniem poznawczym [3, 63].

Wyniki badań *in vitro* i *in vivo* dowodzą, że DHA promuje różnicowanie neuronalnych komórek macierzystych, m.in. przez wpływ na cykl komórkowy i hamowanie programowanej śmierci komórek – apoptozy [62]. DHA zwiększa wytwarzanie neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), wpływając na szlaki sygnałowe kinazy Akt i kinazy regulowanej zewnątrzkomórkowo (ERK - extracellular signal regulated kinase)/kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK - mitogen activated kinases)/białka wiążącego CRE (CREB - binding protein) [17, 89, 118].

Badania prowadzone na zwierzętach wykazują, że DHA może zmniejszyć związane z wiekiem uszkodzenia neuronów [57]. Ponadto, większa zawartość DHA w mózgu sprzyja wzrostowi i różnicowaniu neurytów komórek nerwowych, a także wzrostowi gęstości kolców dendrytycznych,

co stymuluje neurogenezę [53, 92]. DHA wpływa również na synaptogenezę i synaptyczną ekspresję synapsyny oraz receptorów glutaminianowych w neuronach hipokampu młodych myszy [22].

DHA może zwiększać neurogenezę także przez receptory retinoidowe. Receptory kwasu retinowego (RAR - retinoic acid receptor), receptory retinoidowe X (RXR - retinoid X receptors) i receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów (PPAR - peroxisome proliferator-activated receptors) są czynnikami transkrypcyjnymi zaangażowanymi w regulację ekspresji licznych genów związanych m.in. z proliferacją komórek oraz przebiegiem stanów zapalnych. Badania wskazują na związek receptorów retinoidowych z procesami uczenia się i pamięci. Obserwuje się również spadki poziomów mRNA RAR i RXR z wiekiem; DHA i EPA są endogennymi ligandami RXR i PPAR. W badaniu na myszach, odnotowano wpływ DHA na zwiększenie ekspresji RAR α , RXR α i RXR β w korze przedczołowej, prążkowaniu i hipokampie u starszych myszy [36].

WPŁYW DHA NA UKŁAD SERCOWO-NACZYNIOWY

Liczne badania potwierdzają związek zaburzeń funkcji poznawczych oraz zwiększonego ryzyka demencji z chorobami układu sercowo-naczyniowego (cardiovascular

disease, CVD), w tym z niewydolnością serca i migotaniem przedsionków [21, 95, 114]. Ponadto, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia zaburzeń poznawczych i demencji w starszym wieku są związane czynniki ryzyka rozwoju CVD, takie jak nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, cukrzyca czy zespół metaboliczny [51, 52]. Mechanizm tych relacji nie jest jeszcze poznany, ale podejrzewa się, że może być to związane ze zmianami zachodzącymi w naczyniach krwionośnych, prowadzącymi do dysfunkcji zarówno śródbłonna, jak i bariery krew-mózg. Wiąże się to także ze zwiększonym poziomem stresu oksydacyjnego i nasilonym stanem zapalnym, a także z odkładaniem β -amyloidu i zmianami w biodostępności tlenu azotu w mózgu (NO - nitric oxide) [79, 99]. W nielicznych przeprowadzonych jak dotąd badaniach dotyczących roli NO w funkcjonowaniu poznawczym wykazano, że jest zaangażowany w procesy uczenia się i pamięć. Obserwowano poprawę w obrębie tych domen po zwiększeniu biodostępności NO w mózgu przez podanie donorów NO, np. molsydominy lub nitroprusydku sodu. Ponadto, inhibitory syntezy NO, takie jak metylowe pochodne L-argininy, wpływały na pogorszenie funkcji poznawczych zarówno u osób zdrowych, jak i u osób z demencją [99].

Kwasy tłuszczowe n-3 mogą zmniejszać ryzyko rozwoju CVD, chociaż wyniki dotychczas przeprowadzonych badań nie dają niezbitych dowodów potwierdzających ich ochronny wpływ [68]. Jak wskazują wyniki dwóch niedawno opublikowanych niezależnych metaanaliz, kwasy DHA i EPA mogą nie tylko bezpośrednio zmniejszać ryzyko CVD, ale również działać pośrednio, korzystnie wpływając na czynniki ryzyka CVD. AbuMweis i wsp. [2] w metaanalizie uwzględniającej wyniki 171 randomizowanych badań klinicznych z kontrolną grupą placebo, potwierdzili działanie hipotensyjne, przeciwaritmiczne i przeciwzapalne DHA i EPA, a także istotny wpływ na obniżenie stężenia triglicerydów. W innej metaanalizie uwzględniającej wyniki 18 badań randomizowanych oraz 17 prospektywnych, stwierdzono że DHA i EPA mogą zmniejszać ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, szczególnie w populacji wysokiego ryzyka, w tym u osób z podwyższonym poziomem triglicerydów i frakcji LDI (lipoproteiny o małej gęstości) [5].

Badania wykazują, że podwyższone stężenie homocysteiny (Hcy) we krwi jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych [85], jednak związek poziomu Hcy z zaburzeniami poznawczymi nie jest do końca wyjaśniony, a wyniki badań nie są jednoznaczne. Sugeruje się, że nadmiar Hcy jest czynnikiem wywołującym stres oksydacyjny, a także wzmożone odkładanie hiperfosforylowanego białka tau oraz zwiększone gromadzenie się β -amyloidu, które są związane z rozwojem choroby Alzheimera (Alzheimer's disease, AD) [54].

Wyniki badań wskazują, że podwyższone stężenie Hcy może być związane z gorszymi wynikami w testach oceniających funkcje poznawcze [7, 25, 74] oraz większym ryzykiem rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych [65]. Jednocześnie dostępne są badania, w których nie potwierdzono tej

zależności [76, 90]. DHA może wpływać na ekspresję genów kodujących enzymy ważne dla metabolizmu Hcy: adenylotransferazy metioninowej (MAT) i reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR) [59]. Wyniki badań przekrojowych wskazują na związek wyższego poziomu DHA w fosfolipidach surowicy z niższym stężeniem Hcy [70]. Ponadto metaanaliza badań interwencyjnych z randomizacją wykazała wpływ suplementacji kwasów tłuszczowych n-3 na obniżenie poziomu Hcy w osoczu [60].

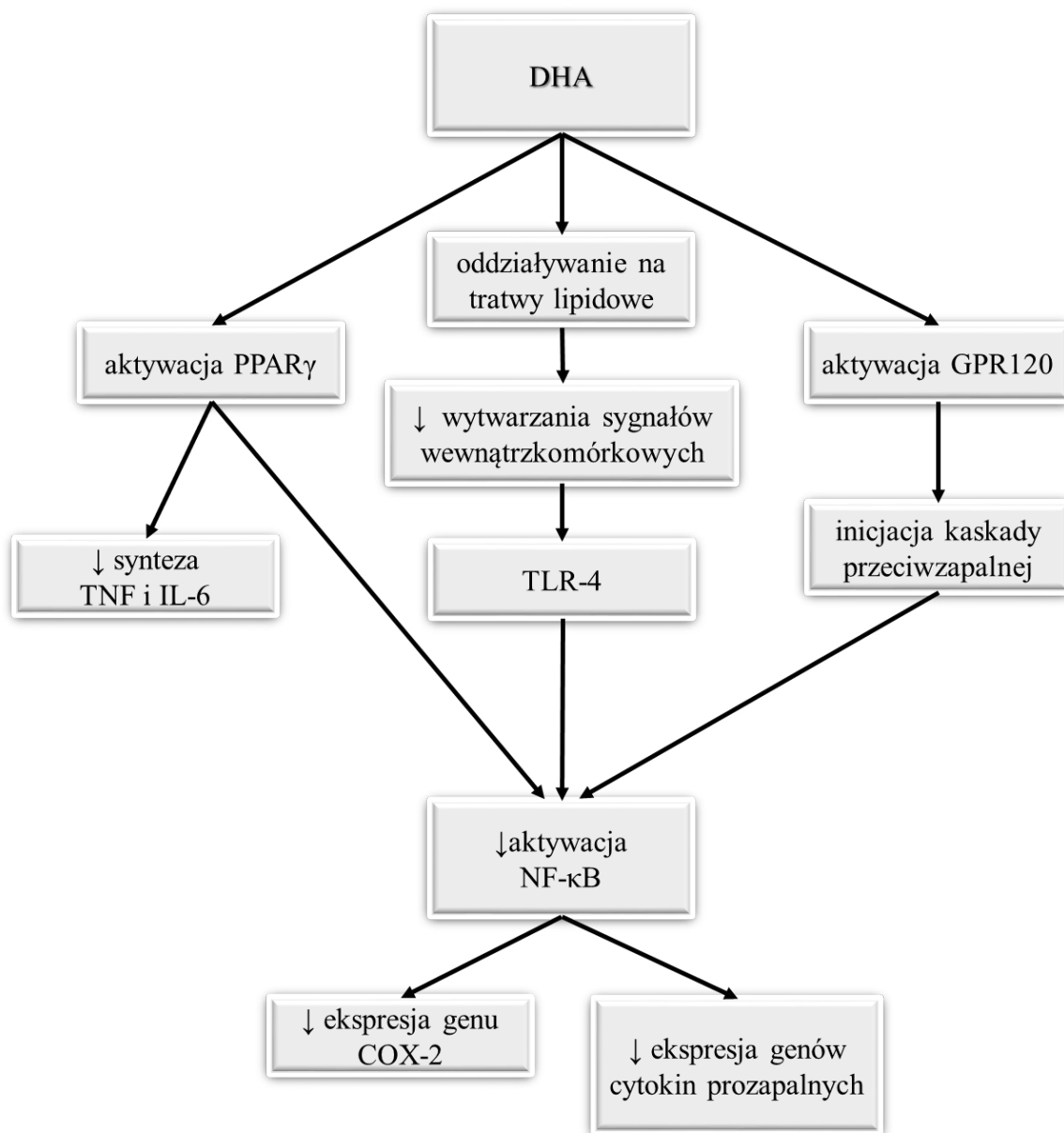
WPŁYW DHA NA STAN ZAPALNY

Stan zapalny jest wymieniany, oprócz stresu oksydacyjnego, jako jedna z głównych przyczyn zaburzeń funkcji poznawczych [14]. U osób starszych na skutek pogorszenia funkcjonowania układu odpornościowego rozwija się przewlekły stan zapalny o niewielkim nasileniu, co oddziałuje negatywnie na mikrobiom i pogłębia zaburzenia zapalne. Zmiany stylu życia typowe dla seniorów, takie jak obniżona aktywność fizyczna oraz mniej urozmaicona dieta nasilają zaburzenia równowagi procesów przeciw- i prozapalnych [16]. Badania wskazują na możliwe powiązanie podwyższonych poziomów markerów stanu zapalnego (np.: IL-2, IL-6, IL-10) lub innych wskaźników (np. interferonu- γ , czynnika martwicy nowotworów α) z gorszym funkcjonowaniem poznawczym, jednak ich wyniki nie są jednoznaczne [75]. W licznych badaniach wykazano natomiast, że podwyższone stężenie białka C-reaktywnego (CRP) w surowicy krwi osób w średnim wieku jest związane ze zwiększonym ryzykiem zaburzeń funkcji poznawczych, demencji, jak również AD [43, 81, 91].

Badania randomizowane wykazują wpływ suplementacji DHA i EPA na zmniejszenie reakcji zapalnych u osób z AD. W badaniu Vedin i wsp. [111] codzienna suplementacja 1,7 g DHA i 0,6 g EPA przez sześć miesięcy u pacjentów z AD wpływała na zmniejszenie poziomu interleukin stanu zapalnego: IL-1 β i IL-6. W innym badaniu podawanie zarówno DHA, jak i EPA wyraźnie zmniejszyło uwalnianie cytokin prozapalnych, przy czym wpływ DHA był większy niż EPA. Autorzy zaobserwowali, że DHA zmniejszało wyłącznie wysoki stosunek IL-1 β /IL-10, a EPA również stosunek IL-6/IL-10 (gdzie IL-1 β oraz IL-6 to interleukiny prozapalne, a IL-10 przeciwzapalna), dlatego zasugerowali równoczesną suplementację obu kwasów tłuszczowych [98].

DHA wpływa także na zmniejszenie ekspresji jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells, NF- κ B), co z kolei zmniejsza ekspresję genu cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz genów cytokin prozapalnych. Wyróżniono trzy alternatywne mechanizmy, poprzez które DHA może działać hamująco na odpowiedź zapalną NF- κ B:

- aktywacja PPAR γ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), który hamuje aktywację NF- κ B, a także bezpośrednio zmniejsza wytwarzanie cytokin prozapalnych (TNF i IL-6),
- oddziaływanie na tratwy lipidowe, czyli domeny w błonach komórkowych i zmniejszanie wytwarzania sygnałów wewnątrzkomórkowych zaangażowanych w aktywację NF- κ B przez TLR-4 (Toll-like receptor 4),

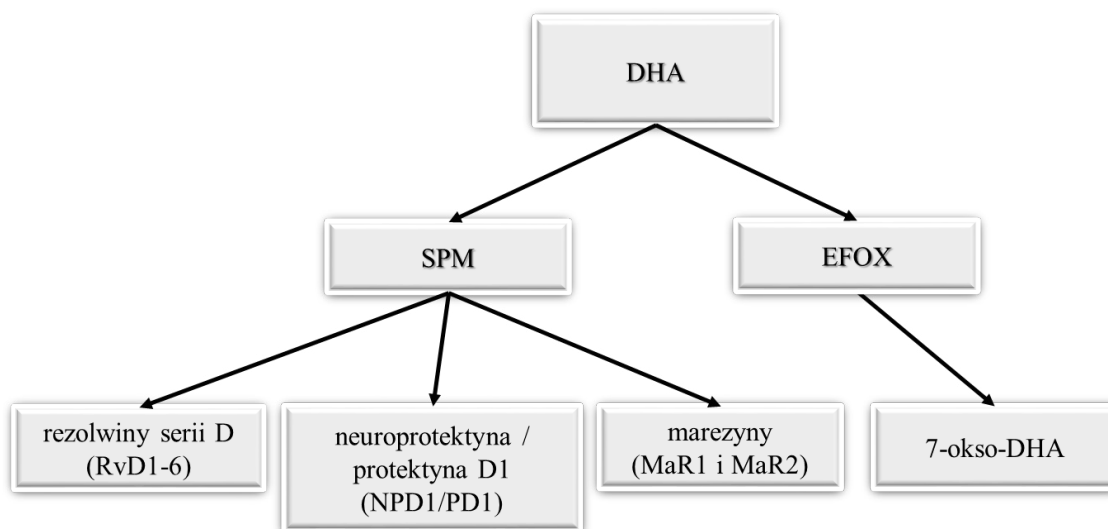


Ryc. 1. Mechanizmy wpływu DHA na odpowiedź zapalną poprzez NF-κB. Wyróżnia się trzy alternatywne mechanizmy, poprzez które kwas dokozaheksaenowy (DHA) może wpływać na odpowiedź zapalną poprzez zmniejszenie ekspresji jądrowego czynnika transkrypcyjnego NF kappa B (NF-κB): (1) aktywacja PPARγ, (peroxisome proliferator-activated receptor gamma), który hamuje aktywację NF-κB oraz zmniejsza wytwarzanie cytokin prozapalnych: IL-6 (interleukina 6) oraz TNF (tumor necrosis factor); (2) oddziaływanie na trawy lipidowe i zmniejszanie wytwarzania sygnałów wewnątrzkomórkowych, które poprzez TLR-4 (Toll-like receptor 4) są zaangażowane w aktywację NF-κB; (3) aktywacja GPR120 (G-protein coupled receptor 120), który inicjuje kaskadę przeciwzapalną hamującą sygnalizację prowadzącą do aktywacji NF-κB. Hamowanie aktywacji NF-κB zmniejsza ekspresję genu cyklooksygenazy 2 (COX-2) oraz genów cytokin prozapalnych

- aktywacja GPR120 (G-protein coupled receptor 120), który inicjuje kaskadę przeciwzapalną hamującą sygnalizację prowadzącą do aktywacji NF-κB (ryc. 1) [19].

DHA jest także prekursorem cytokin przeciwzapalnych, wśród których zidentyfikowano dwie klasy wyróżniających się strukturalnie mediatorów lipidowych: są to wyspecjalizowane mediatory hamujące zapalenie (specjalized pro-resolving mediators, SPM) oraz elektrofilowe oksopochodne kwasów tłuszczowych (electrophilic fatty

acid oxo-derivatives, EFOX) (ryc. 2). SPM mają właściwości przeciwzapalne, „wygaszające” reakcje zapalne (pro-resolving) i immunoregulacyjne. Klasa SPM obejmuje rezolwiny, protektyny i marezyny, przy czym DHA jest prekursorem biosyntezy rezolwin serii D (RvD1-6), neuroprotektyny/protektyny D1 (NPD1/PD1) oraz marezyn (MaR1 i MaR2) [9, 97]. Na szczególną uwagę zasługuje neuroprotektyna D1 (NPD1). NPD1 pochodzi z selektywnego utleniania DHA przez 15-lipooksygenazę-1 (15-LOX-1) i wykazuje właściwości neuroprotektynowe m.in. przez: (1) hamowanie apoptozy komórek - przez zwiększanie ekspresji



Ryc. 2. Klasy mediatorów lipidowych powstałych z DHA. Kwas dokozaheksaenowy (DHA) jest prekursorem dwóch klas mediatorów lipidowych: wyspecjalizowanych mediatorów hamujących zapalenie (SPM) oraz elektrofilowych oksopochodnych kwasów tłuszczowych (EFOX). DHA jest prekursorem biosyntezy rezolwin serii D (RvD1-6), neuroprotektyny/ protektyny D1 (NPD1/PD1) oraz marezyn (MaR1 i MaR2) należących do klasy SPM oraz 7-okso-DHA z klasy EFOX

białek przeciwapoptotycznych (Bcl-2 i Bcl-xL) i hamowanie ekspresji białek proapoptotycznych (Bax i Bad), (2) działanie przeciwzapalne – przez hamowanie aktywności genów prozapalnych (COX-2, CEX-1, B-94), (3) działanie antyangiogenne oraz (4) modulowanie sygnalizacji Akt1 (Akt/PKB) i mTOR (ryc. 3) [11].

Natomiast klasa EFOX obejmuje następujące cytokiny przeciwzapalne: 5-okso-EPA, 7-okso-DPA i 7-okso-DHA, które powstają odpowiednio z EPA, DPA (kwas dokozaheksaenowy) i DHA. EFOX mają szeroki zakres działania przeciwzapalnego, w tym działają jako agoniści NF- κ B, aktywują PPARy, hamują wytwarzanie cytokin (IL-6, MCP-1 i IL-10) i ekspresję syntazy tlenu azotu (NOS). Ponadto aktywują odpowiedź antyoksydacyjną zależną od czynnika transkrypcyjnego Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2) [47]. Suplementacja diety 1,4 g EPA i DHA znacząco zwiększa powstawanie 5-okso-EPA i 7-okso-DHA [28].

ZWIĄZEK DHA Z POZIOMEM BETA AMYLOIDU

Charakterystyczną cechą histopatologiczną AD jest obecność płytek starczych oraz splotów neurofibrilarnych w mózgu, które pojawiają się wiele lat przed wystąpieniem objawów klinicznych. Płytki starcze powstają w wyniku tzw. „kaskady amyloidowej”, gdzie białko prekursora amyloidu β (amyloid precursor protein, APP) ulega rozszczepieniu na nierozpuszczalne formy β -amyloidu ($A\beta$) przez β - i γ -sekreazy. Płytki starcze ograniczają neuroplastyczność, a także zwiększają stan zapalny.

Ponadto, obecność nierozpuszczalnych form β -amyloidu prowadzi do hiperfosforylacji białka tau. Białko to należy do rodziny białek związanych z mikrotubulami, pełniącymi funkcję cytoszkieletu. Ekspresja białka tau zachodzi głównie w komórkach nerwowych, a jego podstawową funkcją w fizjologicznych warunkach jest stabilizacja

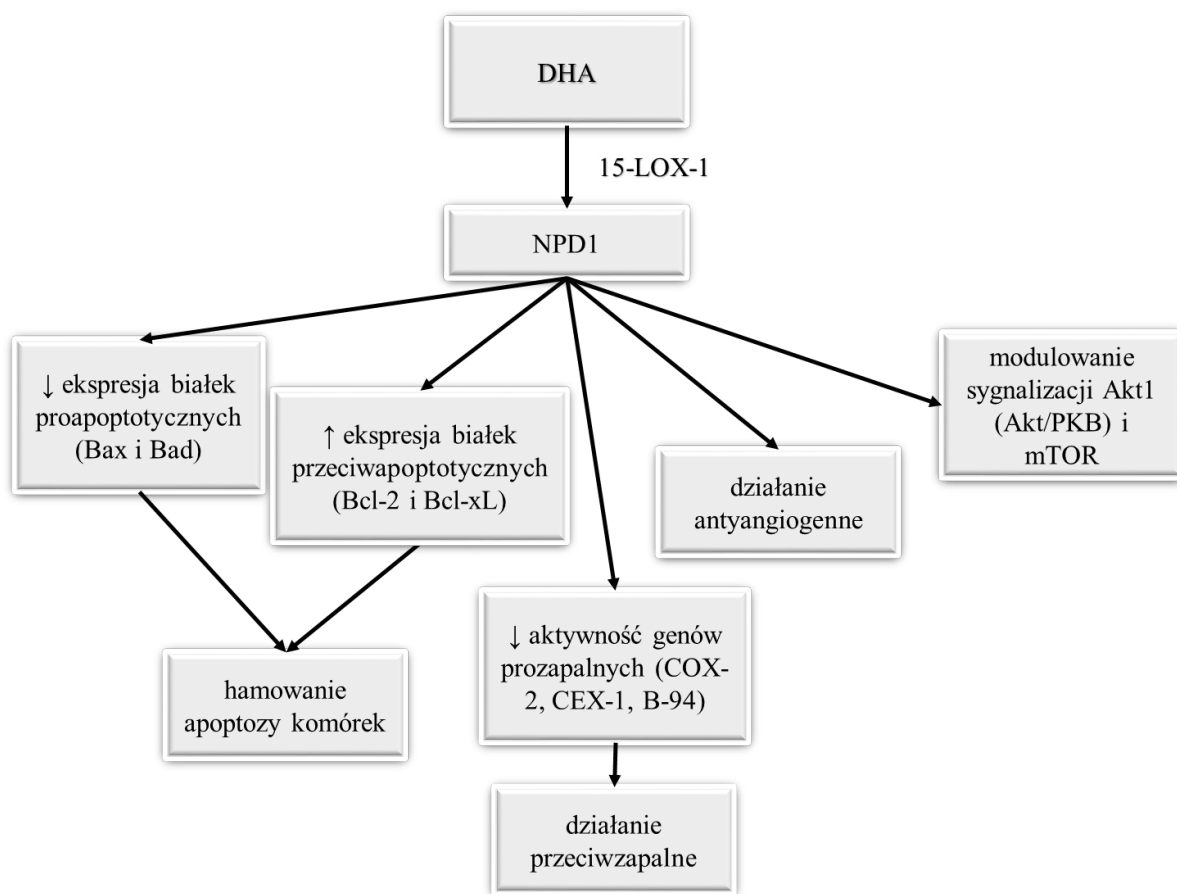
mikrotubul [103]. Hiperfosforylowane białko tau odkłada się w postaci splotów neurofibrilarnych, co prowadzi do dysfunkcji neuronów i koreluje z postępem klinicznym AD [56]. Część białka tau o wysokim stopniu fosforylacji ma mniejsze powinowactwo do mikrotubul, a co za tym idzie nie spełnia prawidłowo swojej podstawowej funkcji, co zaburza stabilność cytoszkieletu i powoduje nieprawidłowy transport aksonalny [103].

Badania prowadzone na modelach zwierzęcych wykazują istotny wpływ suplementacji kwasów tłuszczowych n-3 na zmniejszenie osadzania β -amyloidu w mózgu [57]. Również w badaniach z udziałem ludzi wykazano silną, odwrotną korelację między spożyciem n-3 a poziomem $A\beta$ 40 i $A\beta$ 42 w osoczu [48]. DHA redukuje przetwarzanie APP do $A\beta$ przez zmniejszenie aktywności β - i γ -sekreazy. DHA może również modyfikować ekspresję genów zaangażowanych w kaskadę amyloidową, w tym BACE1 (β -amyloid cleaving enzyme 1) [46]. DHA zwiększa także fagocytozę $A\beta$ 42 przez ludzki mikroglej [55].

Badania wykazują także wpływ DHA na poziom hiperfosforylowanego białka tau poprzez dwa mechanizmy:

- przez zmniejszenie poziomu kinazy c-Jun N-terminowej (JNK), która jest odpowiedzialna za fosforylację białka tau [45],
- przez zwiększenie aktywności 3-kinazy fosfoinozitolu (PI3K), która aktywuje Akt, a to hamuje 3-kinazę syntazy glikogenu (GSK3 β), która także fosforyluje białko tau [112].

Ponadto, w niedawno opublikowanym badaniu stwierdzono również, że wyższy poziom WNK1 w płynie mózgowo-rdzeniowym osób bezobjawowych, ze zmianami w mózgu wskazującymi na AD, może opóźniać występowanie objawów tej choroby [41].



Ryc. 3. Właściwości neuroprotektoryjne NPD1 wynikają z: (1) hamowania apoptozy komórek - przez zwiększanie ekspresji białek przeciwapoptotycznych (Bcl-2 i Bcl-xL) i hamowania ekspresji białek proapoptotycznych (Bax i Bad), (2) działania przeciwzapalnego - przez hamowanie aktywności genów prozapalnych (COX-2, CEX-1, B-94), (3) działania antyangiogenne oraz (4) modulowania sygnalizacji Akt1 (Akt/PKB) i mTOR

BADANIA EPIDEMIOLOGICZNE

Badania obserwacyjne i przekrojowe

W tabeli 2 zestawiono wyniki wybranych badań epidemiologicznych dotyczących zależności między poziomem DHA we krwi a funkcjonowaniem poznawczym osób starszych.

Poziom DHA we krwi – funkcje poznawcze

W badaniu Dullemeijer i wsp. [35], z udziałem 807 osób w wieku 50-70 lat, zaobserwowano, że poziom kwasów tłuszczowych n-3 w osoczu koreluje jedynie z niektórymi ocenianymi przez autorów domenami poznawczymi. W trakcie 3-letniej obserwacji odnotowano, że wyższy poziom n-3 w osoczu był związany z mniejszym spowolnieniem prędkości sensomotorycznej i złożonego czasu reakcji (complex speed), natomiast nie odnotowano wpływu na pamięć, szybkość przetwarzania informacji czy płynność słowną. Ponadto w badaniu tym analiza przekrojowa nie wykazała związku między poziomem n-3 w osoczu a wynikami testów oceniających 5 wyżej wymienionych domen poznawczych. W badaniu Atherosclerosis Risk in

Communities, z udziałem 2251 osób, zaobserwowano natomiast, że wyższe poziomy kwasów n-3 w osoczu zmniejszały ryzyko pogorszenia płynności słownej, zwłaszcza u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią, natomiast nie stwierdzono istotnych zmian w testach oceniających szybkość psychomotoryczną czy pamięć epizodyczną [15]. W innym badaniu, z udziałem 1575 osób starszych wolnych od demencji, obniżony poziom DHA w erytrocytach był związany ze znacznie mniejszą objętością mózgu i gorszymi wynikami testów oceniających pamięć wzrokową, funkcje wykonawcze i myślenie abstrakcyjne, ale nie pamięć werbalną. [106].

Poziom DHA we krwi – zaburzenia poznawcze

Wyniki badań wskazują, że osoby z wyższym stężeniem DHA w osoczu mogą mieć mniejsze ryzyko rozwoju zaburzeń poznawczych, demencji i AD w późniejszym wieku [72, 83, 96]. W badaniu inCHIANTI zmierzono zawartość kwasów n-3 w osoczu 935 osób starszych, wybranych losowo z populacji dwóch miejscowości w pobliżu Florencji. Oceniono funkcje poznawcze, a następnie badanych podzielono na trzy grupy: osoby z prawidłową

Tabela 2. Zestawienie wybranych obserwacyjnych badań epidemiologicznych dotyczących zależności między poziomem DHA we krwi a funkcjonowaniem poznawczym osób starszych

Kraj badania	Grupa badana	Typ badania (lata obserwacji)	Metodyka			Wyniki istotne statystycznie
			Biomarkery oceny stanu odżywienia	Testy poznawcze	Domeny poznawcze	
Holandia [35]	807 osób 50–70 lat	Prospektywne (3)	poziom n-3 w osoczu	Concept Shifting, Stroop Color-Word, Word Learning, Letter Digit Substitution, Verbal Fluency	prędkość sensomotoryjna, złożony czas reakcji, pamięć, szybkość przetwarzania informacji, płynność słowna	mniejsze spowolnienie prędkości sensomotoryjnej i złożonego czasu reakcji; brak wpływu na pozostałe domeny poznawcze
USA [15]	2251 osób 50–65 lat	Prospektywne (11)	poziom n-3 w osoczu	Delayed Word Recall, Digit Symbol Substitution Test portion of the Wechsler Adult Intelligence Scale –Revised, Word Fluency	szybkość psychomotoryczna pamięć epizodyczna płynność słowna	niższe ryzyko pogorszenia płynności słownej; brak wpływu na szybkość psychomotoryczną i pamięć epizodyczną
USA [106]	1575 osób 67 ± 9 lat	Prospektywne (3)	poziom DHA i EPA w erytrocytach	Bateria testów neuropsychologicznych	pamięć werbalna pamięć wzrokowa funkcje wykonawcze myślenie abstrakcyjne	niższy poziom DHA w erytrocytach związany ze znacznie mniejszą objętością mózgu i gorszymi wynikami w testach oceniających pamięć wzrokową, funkcje wykonawcze i myślenie abstrakcyjne; brak wpływu na pamięć werbalną
Kanada [65]	663 osoby bez zaburzeń poznawczych, > 65 lat	Prospektywne (4,9)	poziom n-3, DHA i EPA w osoczu	Modified Mini-Mental State Examination (3MS)	ogólne funkcjonowanie poznawcze	ogólne funkcjonowanie poznawcze
Włochy [23]	935 osób ≥ 65 lat	Przekrojowe	poziom n-3, n-6, DHA i EPA w osoczu	Mini-Mental State Examination	ogólne funkcjonowanie poznawcze	niższy poziom n-3 w osoczu osób z demencją vs. osoby zdrowe
USA [6]	6706 ♀ ≥ 65 lat	Prospektywne (9,8)	poziom DHA i EPA w erytrocytach	Modified Mini-Mental State (3MS)	brak wpływu na ryzyko rozwoju demencji lub AD	wyższy poziom DHA i EPA w erytrocytach związany z niższym ryzykiem wystąpienia AD i demencji
Francja [24]	1537 osób ≥ 70 lat	Przekrojowe	poziom DHA i EPA w erytrocytach	Clinical Dementia Rating (CDR)	ogólne funkcjonowanie pozanawcze	brak związku między poziomem DHA i EPA a ryzykiem wystąpienia zaburzeń poznawczych
USA [32]	3307 osób ≥ 65 lat	Prospektywne (13)	poziom n-3, n-6, DHA i EPA w osoczu	Modified Mini-Mental State Examination (3MS), Digit Symbol Substitution Test, Telephone Interview for Cognitive Status	ogólne funkcjonowanie poznawcze	brak wpływu na ryzyko rozwoju demencji, AD, demencji na tle naczyniowym; wyższy poziom kwasu arachidonowego (n-6) związany z niższym ryzykiem rozwoju demencji i AD

AD – choroba Alzheimera (Alzheimer's disease); DHA – kwas dokozaheksaenowy (docosahexaenoic acid); EPA – kwas eikozapentaenowy (eicosapentaenoic acid)

Tabela 3. Zestawienie wybranych obserwacyjnych badań epidemiologicznych dotyczących zależności między spożyciem ryb a funkcjonowaniem poznawczym osób starszych

Kraj badania	Grupa badana	Typ badania (lata obserwacji)	Metodyka			Wyniki istotne statystycznie
			Ocena sposobu żywienia	Testy poznawcze	Domeny poznawcze	
USA [87]	1566 osób >55 lat	Prospektywne (5,3)	24 godzinny wywiad (powtórzony trzykrotnie)	Telephone Interview for Cognitive Status –modified	ogólne funkcjonowanie poznawcze, pamięć, uwaga, orientacja, pamięć słowna, liczenie	lepsze wyniki w testach oceniających pamięć natychmiastową i po odroczeniu, uwagę, liczenie oraz orientację
Holandia [110]	210 ♂ 70-89 lat	Prospektywne (5)	Historia żywienia	Mini Mental State Examination	ogólne funkcjonowanie poznawcze	mniejszy spadek funkcji poznawczych
Wielka Brytania [33]	867 osób 70-79 lat	Przekrojowe	FFQ	Californian Verbal Learning Test (CVLT),	ogólne funkcjonowanie poznawcze, pamięć, prędkość przetwarzania, funkcje wykonawcze	lepsze wyniki we wszystkich ocenianych domenach poznawczych
Holandia [109]	1025 ♂ 68 lat	Prospektywne (6)	FFQ	baterie testów CERAD i NES2, Backward digit span test,	pamięć, zdolności językowe, prędkość przetwarzania, zdolności konstrukcyjne	brak związku

FFQ – kwestionariusz częstotliwości spożycia (food frequency questionnaire)

czynnością poznawczą, osoby z zaburzeniami poznawczymi bez demencji oraz osoby cierpiące na demencję. Po uwzględnieniu czynników zakłócających, takich jak m.in. wiek, płeć i wykształcenie, wykazano, że uczestnicy z demencją mieli znacznie niższy poziom kwasów n-3 w osoczu, zwłaszcza ALA, w porównaniu do uczestników z prawidłową czynnością poznawczą [23]. Ammann i wsp. [6] po 10-letniej obserwacji 6706 kobiet ≥ 65 roku życia (kohorta Women's Health Initiative Memory Study) również wykazali, że wyższy poziom DHA i EPA w erytrocytach był związany z niższym ryzykiem wystąpienia demencji. Nie wszyscy autorzy uzyskali jednoznaczne wyniki: Kroger i wsp. [69], w badaniu w którym uczestniczyły 663 osoby w wieku powyżej 65 lat bez zaburzeń poznawczych, nie wykazali związku między stężeniem kwasów n-3 ogółem, DHA lub EPA w osoczu a ryzykiem rozwoju demencji lub AD podczas 5-letniej obserwacji. Podobne wyniki uzyskali także Chhetri i wsp. [24] – w badaniu z udziałem 1537 osób w wieku ≥ 70 lat stwierdzono, że niski poziom DHA i EPA w osoczu nie był związany z większym prawdopodobieństwem wystąpienia zaburzeń poznawczych. De Oliveira Otto i wsp. [34], w prospektywnym badaniu z 13-letnim okresem obserwacji 3307 osób nie stwierdzili związku między poziomem WNKT ogółem oraz kwasów n-3 we krwi a ryzykiem wystąpienia AD ani demencji. Stwierdzono natomiast większe ryzyko wystąpienia AD u osób z niskim poziomem kwasu arachidonowego, należącego do rodziny n-6.

Należy podkreślić, że poziom kwasów tłuszczowych w osoczu osób z AD może nie odzwierciedlać jego poziomu w korze mózgu, co utrudnia interpretację wyników badań

[31]. Warto także zwrócić uwagę na uwarunkowania genetyczne, które mogą wpływać na indywidualne działanie DHA w organizmie: wyniki badań sugerują związek obecności allelu $\epsilon 4$ ApoE z mniejszym transportem DHA do mózgu [120] oraz zaburzonym metabolizmem DHA [26, 94].

Spożywanie ryb, stanowiących podstawowe źródło DHA i EPA w diecie, może wpływać korzystnie na zachowanie funkcji poznawczych u zdrowych osób starszych. Zaleca się by osoby starsze spożywały 250 mg DHA i EPA na dobę, najlepiej w postaci dwóch porcji ryb na tydzień, przede wszystkim ryb morskich [102]. W tabeli 3 zestawiono wybrane wyniki badań epidemiologicznych dotyczących zależności między spożyciem ryb a funkcjonowaniem poznawczym osób starszych.

Dieta - funkcje poznawcze

Wyniki badań oceniających związek między ilością spożywanych ryb a funkcjonowaniem poznawczym nie są jednoznaczne. Qin i wsp. [87] w badaniu z udziałem 1566 osób w wieku powyżej 55 lat, wykazali, że spożycie powyżej 1 porcji ryb na tydzień wiązało się z lepszymi wynikami uzyskanymi w testach poznawczych oceniających pamięć natychmiastową i po odroczeniu, uwagę i liczenie oraz orientację. W badaniu van Gelder i wsp. [110], z udziałem 210 mężczyzn w wieku 70-89 lat, zaobserwowano, że osoby spożywające ryby charakteryzowały się mniejszym pogorszeniem funkcji poznawczych ocenianym za pomocą testu MMSE (Mini-Mental State Examination) w ciągu 5 lat obserwacji, niż osoby, które ryb nie spożywały w ogóle.

Dangour i wsp. [33] w badaniu z udziałem 867 osób w wieku 70-79 lat zaobserwowali, że osoby spożywające regularnie tłuste ryby otrzymały lepsze wyniki w testach oceniających pamięć, funkcje wykonawcze, prędkość psychomotoryczną i uwagę, w porównaniu do osób, które spożywały regularnie ryby chude lub nie spożywały ryb wcale. Najśłabsze wyniki otrzymywały osoby, które spożywały ryby rzadziej niż jeden raz w miesiącu lub wcale. Natomiast w badaniu van de Rest i wsp. [109], z udziałem 1025 starszych mężczyzn, w którym oceniano pamięć, zdolności językowe, prędkość przetwarzania i zdolności konstrukcyjne, nie wykazano istotnego związku między spożyciem ryb a lepszym funkcjonowaniem poznawczym lub mniejszym spadkiem poziomu funkcji poznawczych w ciągu 6 lat obserwacji.

Dieta - zaburzenia poznawcze

Dane dotyczące związku spożywania ryb z ryzykiem rozwoju zaburzeń poznawczych także nie są jednoznaczne. W metaanalizie przeprowadzonej przez Wu i wsp. [119], uwzględniającej wyniki 6 badań kohortowych, obejmujących łącznie 22402 uczestników, nie odnotowano statystycznie istotnego związku ilości w diecie n-3 z ryzykiem rozwoju demencji czy AD. Natomiast wyższe spożycie ryb było istotnie związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia AD (o 36%), ale nie wpływało istotnie na zmniejszenie ryzyka rozwoju demencji [119]. Natomiast Albanese i wsp. [4] w metaanalizie badań przekrojowych z udziałem łącznie 14960 mieszkańców krajów o średnim i niskim dochodzie, stwierdzili istotny związek między wyższym spożyciem ryb a rzadszym występowaniem demencji. Związek częstego spożywania ryb ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju zaburzeń poznawczych potwierdza także inna metaanaliza, uwzględniająca wyniki 21 badań (181580 uczestników). Zaobserwowano, że zwiększenie spożywania ryb do 1 porcji na tydzień wiąże się z mniejszym ryzykiem rozwoju zarówno AD jak i demencji [122]. W badaniu Kim i wsp. [64], w którym udział wzięło 242 Koreańczyków (w tym 36 osób ze zdiagnozowanymi łagodnymi zaburzeniami poznawczymi – mild cognitive impairment, MCI) w wieku 50-90 lat wykazano, że osoby z MCI spożywały istotnie statystycznie mniej DHA oraz EPA w porównaniu do osób zdrowych. Na podstawie analizy danych zebranych za pośrednictwem kwestionariusza częstotliwości spożycia (food frequency questionnaire, FFQ) stwierdzono także, że osoby z MCI spożywały istotnie mniej makreli (3,38 g/dzień vs. 6,90 g/dzień), czyli jednej z tłustych ryb, a jednocześnie więcej słonych owoców morza (3,14 g/dzień vs. 1,19 g/dzień) [64]. Brak korzyści wynikających ze spożywania słonych przetworów rybnych można wytłumaczyć obniżonym mózgowym przepływem krwi, do którego może prowadzić dieta bogata w sód [39].

BADANIA INTERWENCYJNE

Przeprowadzono wiele badań interwencyjnych, w których oceniano wpływ stosowania suplementów DHA i EPA na funkcjonowanie poznawcze. Metaanaliza przeprowadzona przez Jiao i wsp. [61] uwzględniająca wyniki 34 badań klinicznych z randomizacją, nie wykazała istotnego wpływu

suplementacji kwasami n-3 u osób starszych na większość z ocenianych domen poznawczych (pamięć, funkcje wykonawcze, szybkość przetwarzania), z wyjątkiem uwagi. Również Balachandar i wsp. [8] w metaanalizie uwzględniającej 10 badań nie stwierdzili wpływu suplementacji kwasami n-3 na zapobieganie obniżeniu poziomu zdolności poznawczych u osób starszych. Natomiast Yurko-Mauro i wsp. [121] stwierdzili, że suplementacja DHA (zarówno sama jak i w połączeniu z EPA) przyczynia się do poprawy pamięci u osób starszych z łagodnymi zaburzeniami pamięci (mild memory complaints, MMC) [121]. Co ważne dla populacji ogólnej osób zdrowych korzyści są widoczne przy niższych dawkach ($\leq 1,73$ g/dzień n-3), ale nie stwierdza się znaczącego wpływu czasu trwania interwencji (minimalny czas trwania interwencji wynosił 4 tygodnie) [1]. W badaniu McNamara i wsp. [78], do którego zakwalifikowano 76 osób w wieku 62-80 lat (warunkiem uczestnictwa w badaniu było subiektywne odczuwanie lekkiego pogorszenia funkcjonowania poznawczego), uczestników podzielono losowo na 4 grupy w zależności od podawanej substancji. W pierwszej grupie suplementowano olej rybi w postaci kapsułek (dzienna dawka 0,8 g DHA i 1,6 g EPA), w drugiej grupie sproszkowane suszone jagody wystandaryzowane na odpowiednią zawartość antyoksydantów, w trzeciej oba te suplementy, a w czwartej grupie placebo. Po 24 tygodniach stwierdzono, że osoby z grupy 1 i 2 zgłaszały istotnie mniej problemów z funkcjonowaniem poznawczym. Autorzy spodziewali się najlepszych wyników w grupie z łączoną suplementacją, jednak nie uzyskano wyników istotnych statystycznie wskazujących na korzystne działanie jednoczesnej suplementacji antyoksydantów i kwasów DHA oraz EPA [78]. Suplement diety zawierający DHA w wysokiej dawce (1 g dziennie) w połączeniu z innymi składnikami m.in. kwasem foliowym i witaminą B12, zastosowano również w badaniu Fairbairn i wsp. [38], w którym udział wzięło 60 zdrowych kobiet w średnim wieku 67 lat. Autorzy wykazali, że 24-tygodniowa suplementacja znacznie poprawiła funkcje wykonawcze i pamięć słowną. Korzystnego działania kwasów DHA i EPA na funkcjonowanie poznawcze nie stwierdzono natomiast w badaniu Howe i wsp. [58], w którym 39 ochotnikom w wieku 40-85 lat ze zdiagnozowanym nadciśnieniem podawano suplementy w dawce 1,6 g DHA i 0,4 g EPA dziennie przez 20 tygodni.

PODSUMOWANIE

Zaburzenia zdolności poznawczych to poważny problem, którego skala wzrasta ze względu na starzenie się społeczeństwa. Kwas DHA pełni ważne funkcje w układzie nerwowym i wykazuje korzystne działanie m.in. przez bezpośredni wpływ na neuroplastyczność oraz neurogenezę, jak również przez pośrednie działanie na układ sercowo-naczyniowy i modulację odpowiedzi zapalnej organizmu. Przeprowadzono liczne badania dotyczące wpływu zarówno spożycia DHA i EPA z dietą, jak również z suplementami diety na funkcjonowanie poznawcze i ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych, spośród których wyniki większości wskazują na ich korzystne działanie. Badania określające wpływ czynników żywieniowych oraz stanu odżywienia na zdolności poznawcze osób starszych są obciążone wieloma trudnościami

metodologicznymi, o których należy pamiętać podczas analizy wyników. Trudności te dotyczą zarówno wyboru właściwej metody oceny sposobu żywienia, dostosowanej do możliwości fizycznych i poznawczych osób starszych, jak i wyboru odpowiednich testów służących do oceny funkcji poznawczych. Wielość testów, jak również ocenianych domen poznawczych, utrudnia ujednolicenie metodyki i nie pozwala na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Przy projektowaniu badań należy zwrócić uwagę na ocenę sposobu żywienia (stosowanie technik, które nie wymagają dobrej pamięci od badanych osób, np. wywiad 24-godzinny), czynniki zakłócające (np. wiek,

choroby przewlekłe, palenie papierosów) oraz ocenę stanu odżywienia w dłuższym czasie. Wyniki badań prospektywnych dotyczących związku między stanem odżywienia kwasami DHA i EPA (określonym na podstawie oznaczeń poziomu w osoczu lub erytrocytach) a ryzykiem rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych oraz ich wpływu na pojedyncze domeny poznawcze nie pozwalają na wyciągnięcie jednoznacznych wniosków. Na podstawie przygotowanego przeglądu piśmiennictwa można stwierdzić, że istnieje potrzeba prowadzenia dalszych badań na temat wpływu DHA i EPA na funkcjonowanie poznawcze i ryzyko rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] Abubakari A.R., Naderali M.M., Naderali E.K.: Omega-3 fatty acid supplementation and cognitive function: Are smaller dosages more beneficial? *Int. J. Gen. Med.*, 2014; 7: 463–473
- [2] AbuMweis S., Jew S., Tayyem R., Agraib L.: Eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid containing supplements modulate risk factors for cardiovascular disease: A meta-analysis of randomised placebo-control human clinical trials. *J. Hum. Nutr. Diet.*, 2018; 31: 67–84
- [3] Aizawa K., Ageyama N., Yokoyama C., Hisatsune T.: Age-dependent alteration in hippocampal neurogenesis correlates with learning performance of macaque monkeys. *Exp. Anim.*, 2009; 58: 403–407
- [4] Albanese E., Dangour A.D., Uauy R., Acosta D., Guerra M., Guerra S.S., Huang Y., Jacob K.S., de Rodriguez J.L., Noriega L.H., Salas A., Sosa A.L., Sousa R.M., Williams J., Ferri C.P., Prince M.J.: Dietary fish and meat intake and dementia in Latin America, China, and India: A 10/66 Dementia Research Group population-based study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009; 90: 392–400
- [5] Alexander D.D., Miller P.E., Van Elswyk M.E., Kuratko C.N., Bylsma L.C.: A meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies of eicosapentaenoic and docosahexaenoic long-chain omega-3 fatty acids and coronary heart disease risk. *Mayo Clin. Proc.*, 2017; 92: 15–29
- [6] Ammann E.M., Pottala J.V., Robinson J.G., Espeland M.A., Harris W.S.: Erythrocyte omega-3 fatty acids are inversely associated with incident dementia: Secondary analyses of longitudinal data from the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2017; 121: 68–75
- [7] Ansari Z.: Homocysteine and mild cognitive impairment: Are these the tools for early intervention in the dementia spectrum? *J. Nutr. Health Aging*, 2016; 20: 155–160
- [8] Balachandar R., Soundararajan S., Bagepally B.S.: Docosahexaenoic acid supplementation in age-related cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2020; 76: 639–648
- [9] Bannenberg G., Serhan C.N.: Specialized pro-resolving lipid mediators in the inflammatory response: An update. *Biochim. Biophys. Acta*, 2010; 1801: 1260–1273
- [10] Bayat P.D., Ghanbari A., Moradi M., Raoofi A.: The effects of age and sex on brain volume. *Int. J. Morphol.*, 2014; 32: 1477–1483
- [11] Bazan N.G., Molina M.F., Gordon W.C.: Docosahexaenoic acid signalolipidomics in nutrition: Significance in aging, neuroinflammation, macular degeneration, Alzheimer's, and other neurodegenerative diseases. *Annu. Rev. Nutr.*, 2011; 31: 321–351
- [12] Bendlin B.B., Fitzgerald M.E., Ries M.L., Xu G., Kastman E.K., Thiel B.W., Rowley H.A., Lazar M., Alexander A.L., Johnson S.C.: White matter in aging and cognition: A cross-sectional study of microstructure in adults aged eighteen to eighty-three. *Dev. Neuropsychol.*, 2010; 35: 257–277
- [13] Bennett I.J., Madden D.J.: Disconnected aging: Cerebral white matter integrity and age-related differences in cognition. *Neuroscience*, 2014; 276: 187–205
- [14] Bettcher B.M., Kramer J.H.: Inflammation and clinical presentation in neurodegenerative disease: A volatile relationship. *Neurocase*, 2013; 19: 182–200
- [15] Beydoun M.A., Kaufman J.S., Satia J.A., Rosamond W., Folsom A.R.: Plasma n-3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: The atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 85: 1103–1111
- [16] Biagi E., Nylund L., Candela M., Ostan R., Bucci L., Pini E., Nikkila J., Monti D., Satokari R., Franceschi C., Brigidi P., De Vos W.: Through ageing, and beyond: Gut microbiota and inflammatory status in seniors and centenarians. *PLoS One*, 2010; 5: e10667
- [17] Boneva N.B., Yamashita T.: New insights into "GPR40-CREB interaction in adult neurogenesis" specific for primates. *Hippocampus*, 2012; 22: 896–905

- [18] Cai L., Chan J.S., Yan J.H., Peng K.: Brain plasticity and motor practice in cognitive aging. *Front. Aging. Neurosci.*, 2014; 6: 31
- [19] Calder P.C.: n-3 fatty acids, inflammation and immunity: new mechanisms to explain old actions. *Proc. Nutr. Soc.*, 2013; 72: 326–336
- [20] Calder P.C.: Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: From molecules to man. *Biochem. Soc. Trans.*, 2017; 45: 1105–1115
- [21] Cannon J.A., Moffitt P., Perez-Moreno A.C., Walters M.R., Broomfield N.M., McMurray J.J., Quinn T.J.: Cognitive impairment and heart failure: Systematic review and meta-analysis. *J. Card. Fail.*, 2017; 23: 464–475
- [22] Cao D., Kevala K., Kim J., Moon H.S., Jun S.B., Lovinger D., Kim H.Y.: Docosahexaenoic acid promotes hippocampal neuronal development and synaptic function. *J. Neurochem.*, 2009; 111: 510–521
- [23] Cherubini A., Andres-Lacueva C., Martin A., Lauretani F., Iorio A.D., Bartali B., Corsi A., Bandinelli S., Mattson M.P., Ferrucci L.: Low plasma N-3 fatty acids and dementia in older persons: The InCHIANTI study. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, 2007; 62: 1120–1126
- [24] Chhetri J.K., de Souto Barreto P., Soriano G., Gennero I., Cantet C., Vellas B.: Vitamin D, homocysteine and n-3PUFA status according to physical and cognitive functions in older adults with subjective memory complaint: Results from cross-sectional study of the MAPT trial. *Exp. Gerontol.*, 2018; 111: 71–77
- [25] Chin A.V., Robinson D.J., O'Connell H., Hamilton F., Bruce I., Coen R., Walsh B., Coakley D., Molloy A., Scott J., Lawlor B.A., Cunningham C.J.: Vascular biomarkers of cognitive performance in a community-based elderly population: The Dublin Healthy Ageing study. *Age Ageing*, 2008; 37: 559–564
- [26] Chouinard-Watkins R., Rioux-Perreault C., Fortier M., Tremblay-Mercier J., Zhang Y., Lawrence P., Vohl M.C., Peron P., Lorrain D., Brenna J.T., Cunnane S.C., Plourde M.: Disturbance in uniformly ¹³C-labelled DHA metabolism in elderly human subjects carrying the apoE ε4 allele. *Br. J. Nutr.*, 2013; 110: 1751–1759
- [27] Ciappolino V., Mazzocchi A., Botturi A., Turolo S., Delvecchio G., Agostoni C., Brambilla P.: The role of docosahexaenoic acid (DHA) on cognitive functions in psychiatric disorders. *Nutrients*, 2019; 11: 769
- [28] Cipollina C., Salvatore S.R., Muldoon M.F., Freeman B.A., Schopfer F.J.: Generation and dietary modulation of anti-inflammatory electrophilic omega-3 fatty acid derivatives. *PLoS One*, 2014; 9: e94836
- [29] Colin J., Gregory-Paaron L., Lanhers M.C., Claudepierre T., Corbier C., Yen F.T., Malaplate-Armand C., Oster T.: Membrane raft domains and remodeling in aging brain. *Biochimie*, 2016; 130: 178–187
- [30] Conklin S.M., Gianaros P.J., Brown S.M., Yao J.K., Hariri A.R., Manuck S.B., Muldoon M.F.: Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neurosci. Lett.*, 2007; 421: 209–212
- [31] Cunnane S.C., Schneider J.A., Tangney C., Tremblay-Mercier J., Fortier M., Bennett D.A., Morris M.C.: Plasma and brain fatty acid profiles in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.*, 2012; 29: 691–697
- [32] Daiello L.A., Gongvatana A., Dunsiger S., Cohen R.A., Ott B.R., Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Association of fish oil supplement use with preservation of brain volume and cognitive function. *Alzheimers Dement.*, 2015; 11: 226–235
- [33] Dangour A.D., Allen E., Elbourne D., Fletcher A., Richards M., Uauy R.: Fish consumption and cognitive function among older people in the UK: Baseline data from the OPAL study. *J. Nutr. Health Aging*, 2009; 13: 198–202
- [34] de Oliveira Otto M.C., Wu J.H., Thacker E.L., Lai H., Lemaitre R.N., McKnight B., Padhye N., Song X., King I.B., Lopez O., Siscovick D., Mozaffarian D.: Longitudinal associations of omega-6 and omega-3 plasma phospholipid polyunsaturated fatty acids with dementia in older adults: The cardiovascular health study. *Circulation*, 2019; 139: A046
- [35] Dullemeijer C., Durga J., Brouwer I.A., van de Rest O., Kok F.J., Brummer R.J., van Boxtel M.P., Verhoef P.: n3 fatty acid proportions in plasma and cognitive performance in older adults. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2007; 86: 1479–1485
- [36] Dyll S.C., Michael G.J., Michael-Titus A.T.: Omega-3 fatty acids reverse age-related decreases in nuclear receptors and increase neurogenesis in old rats. *J. Neurosci. Res.*, 2010; 88: 2091–2102
- [37] Ehninger D., Kempermann G.: Neurogenesis in the adult hippocampus. *Cell Tissue Res.*, 2008; 331: 243–250
- [38] Fairbairn P., Tsofliou F., Johnson A., Dyll S.C.: Effects of a high-DHA multi-nutrient supplement and exercise on mobility and cognition in older women (MOBILE): A randomised semi-blinded placebo-controlled study. *Br. J. Nutr.*, 2020; 124: 146–155
- [39] Faraco G., Brea D., Garcia-Bonilla L., Wang G., Racchumi G., Chang H., Buendia I., Santisteban M.M., Segarra S.G., Koizumi K., Sugiyama Y., Murphy M., Voss H., Anrather J., Iadecola C.: Dietary salt promotes neurovascular and cognitive dysfunction through a gut-initiated TH17 response. *Nat. Neurosci.*, 2018; 21: 240–249

- [40] Fleischman D.A., Leurgans S., Arfanakis K., Arvanitakis Z., Barnes L.L., Boyle P.A., Han S.D., Bennett D.A.: Gray-matter macrostructure in cognitively healthy older persons: Associations with age and cognition. *Brain Struct. Funct.*, 2014; 219: 2029–2049
- [41] Fonteh A.N., Cipolla M., Chiang A.J., Edminster S.P., Arakaki X., Harrington M.G.: Polyunsaturated fatty acid composition of cerebrospinal fluid fractions shows their contribution to cognitive resilience of a pre-symptomatic Alzheimer's disease cohort. *Front. Physiol.*, 2020; 11: 83
- [42] Goh J.O.: Functional dedifferentiation and altered connectivity in older adults: Neural accounts of cognitive aging. *Aging Dis.*, 2011; 2: 30–48
- [43] Gorelick P.B.: Role of inflammation in cognitive impairment: Results of observational epidemiological studies and clinical trials. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2010; 1207: 155–162
- [44] Grande G., Qiu C., Fratiglioni L.: Prevention of dementia in an ageing world: Evidence and biological rationale. *Ageing Res. Rev.*, 2020; 64: 101045
- [45] Green K.N., Martinez-Coria H., Khashwji H., Hall E.B., Yurko-Mauro K.A., Ellis L., LaFerla F.M.: Dietary docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid ameliorate amyloid- β and tau pathology via a mechanism involving presenilin 1 levels. *J. Neurosci.*, 2007; 27: 4385–4395
- [46] Grimm M.O., Kuchenbecker J., Grösgen S., Burg V.K., Hundsdörfer B., Rothhaar T.L., Friess P., de Wilde M.C., Broersen L.M., Penke B., Péter M., Vigh L., Grimm H.S., Hartmann T.: Docosahexaenoic acid reduces amyloid β production via multiple pleiotropic mechanisms. *J. Biol. Chem.*, 2011; 286: 14028–14039
- [47] Groeger A.L., Cipollina C., Cole M.P., Woodcock S.R., Bonacci G., Rudolph T.K., Rudolph V., Freeman B.A., Schopfer F.J.: Cyclooxygenase-2 generates anti-inflammatory mediators from omega-3 fatty acids. *Nat. Chem. Biol.*, 2010; 6: 433–441
- [48] Gu Y., Schupf N., Cosentino S.A., Luchsinger J.A., Scarmeas N.: Nutrient intake and plasma β -amyloid. *Neurology*, 2012; 78: 1832–1840
- [49] Hafkemeijer A., Altmann-Schneider I., de Craen A.J., Slagboom P.E., van der Grond J., Rombouts S.A.: Associations between age and gray matter volume in anatomical brain networks in middle-aged to older adults. *Aging Cell*, 2014; 13: 1068–1074
- [50] Haller S., Montandon M.L., Rodriguez C., Garibotto V., Lilja J., Herrmann F.R., Giannakopoulos P.: Amyloid load, hippocampal volume loss, and diffusion tensor imaging changes in early phases of brain aging. *Front. Neurosci.*, 2019; 13: 1228
- [51] Harrison S.L., de Craen A.J., Kerse N., Teh R., Granic A., Davies K., Wesnes K.A., den Elzen W.P., Gussekloo J., Kirkwood T.B., Robinson L., Jagger C., Siervo M., Stephan B.C.: Predicting risk of cognitive decline in very old adults using three models: The Framingham Stroke risk profile; the cardiovascular risk factors, aging, and dementia model; and oxi-inflammatory biomarkers. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 2017; 65: 381–389
- [52] Harrison S.L., Ding J., Tang E.Y., Siervo M., Robinson L., Jagger C., Stephan B.C.: Cardiovascular disease risk models and longitudinal changes in cognition: A systematic review. *PLoS One*, 2014; 9: e114431
- [53] He C., Qu X., Cui L., Wang J., Kang J.X.: Improved spatial learning performance of fat-1 mice is associated with enhanced neurogenesis and neuritogenesis by docosahexaenoic acid. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009; 106: 11370–11375
- [54] Hinterberger M., Fischer P.: Folate and Alzheimer: When time matters. *J. Neural. Transm.*, 2013; 120: 211–224
- [55] Hjorth E., Zhu M., Toro V.C., Vedin I., Palmblad J., Cederholm T., Freund-Levi Y., Faxen-Irving G., Wahlund L.O., Basun H., Eriksdotter M., Schultzberg M.: 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
- [56] Holtzman D.M., Morris J.C., Goate A.M.: Alzheimer's disease: The challenge of the second century. *Sci. Transl. Med.*, 2011; 3: 77sr1
- [57] Hooijmans C.R., Pasker-de Jong P.C., de Vries R.B., Rit-skes-Hoitinga M.: 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
- [58] Howe P.R., Evans H.M., Kuszewski J.C., Wong R.H.: Effects of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on brain function in mildly hypertensive older adults. *Nutrients*, 2018; 10: 1413
- [59] Huang T., Wahlqvist M.L., Li D.: Effect of n-3 polyunsaturated fatty acid on gene expression of the critical enzymes involved in homocysteine metabolism. *Nutr. J.*, 2012; 11: 6
- [60] Huang T., Zheng J., Chen Y., Yang B., Wahlqvist M.L., Li D.: High consumption of Ω -3 polyunsaturated fatty acids decrease plasma homocysteine: A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Nutrition*, 2011; 27: 863–867
- [61] Jiao J., Li Q., Chu J., Zeng W., Yang M., Zhu S.: Effect of n-3 PUFA supplementation on cognitive function throughout the life span from infancy to old age: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2014; 100: 1422–1436

- [62] Kawakita E., Hashimoto M., Shido O.: Docosahexaenoic acid promotes neurogenesis in vitro and in vivo. *Neuroscience*, 2006; 139: 991–997
- [63] Kempermann G., Gage F.H., Aigner L., Song H., Curtis M.A., Thuret S., Kuhn H.G., Jessberger S., Frankland P.W., Cameron H.A., Gould E., Hen R., Abood D.N., Toni N., Schinder A.F. i wsp.: Human adult neurogenesis: Evidence and remaining questions. *Cell Stem Cell*, 2018; 23: 25–30
- [64] Kim H.L., Kim D.K., Kang S.W., Park Y.K.: Association of nutrient intakes with cognitive function in Koreans aged 50 years and older. *Clin. Nutr. Res.*, 2018; 7: 199–212
- [65] Kim J., Park M.H., Kim E., Han C., Jo S.A., Jo I.: Plasma homocysteine is associated with the risk of mild cognitive impairment in an elderly Korean population. *J. Nutr.*, 2007; 137: 2093–2097
- [66] Klempin F., Kempermann G.: Adult hippocampal neurogenesis and aging. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.*, 2007; 257: 271–280
- [67] Kolan M.: Zaburzenia funkcji poznawczych a choroby niedokrwienne mózgu. W: *Neurokognitywistyka w patologii i zdrowiu 2009–2011*, red.: I. Kojder. Wydawnictwo Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego, Szczecin 2011, 94–105
- [68] Kotwal S., Jun M., Sullivan D., Perkovic V., Neal B.: Omega 3 fatty acids and cardiovascular outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2012; 5: 808–818
- [69] Kröger E., Verreault R., Carmichael P.H., Lindsay J., Julien P., Dewailly E., Ayotte P., Laurin D.: Omega-3 fatty acids and risk of dementia: The Canadian study of health and aging. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2009; 90: 184–192
- [70] Kume A., Kurotani K., Sato M., Ejima Y., Pham N.M., Nanri A., Kuwahara K., Mizoue T.: Polyunsaturated fatty acids in serum and homocysteine concentrations in Japanese men and women: A cross-sectional study. *Nutr. Metab.*, 2013; 10: 41
- [71] Ledesma M.D., Martin M.G., Dotti C.G.: Lipid changes in the aged brain: Effect on synaptic function and neuronal survival. *Prog. Lipid. Res.*, 2012; 51: 23–35
- [72] Lopez L.B., Kritz-Silverstein D., Barrett Connor E.: High dietary and plasma levels of the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid are associated with decreased dementia risk: The Rancho Bernardo study. *J. Nutr. Health Aging*, 2011; 15: 25–31
- [73] Lord S.R., Delbaere K., Sturnieks D.L.: Chapter 10 – Aging. W: *Handbook of Clinical Neurology*, Volume 159, red.: B.L. Day, S.R. Lord. Elsevier, 2018, 157–171
- [74] Lu Z.H., Li J., Li X.L., Ding M., Mao C.J., Zhu X.Y., Liu C.F.: Hypertension with hyperhomocysteinemia increases the risk of early cognitive impairment after first-ever ischemic stroke. *Eur. Neurol.*, 2019; 82: 75–85
- [75] Ma F., Zhou X., Li Q., Zhao J., Song A., An P., Du Y., Xu W., Huang G.: Effects of folic acid and vitamin B12, alone and in combination on cognitive function and inflammatory factors in the elderly with mild cognitive impairment: A single-blind experimental design. *Curr. Alzheimer Res.*, 2019; 16: 622–632
- [76] Manders M., Vasse E., de Groot L.C., van Staveren W.A., Bindels J.G., Blom H.J., Hoefnagels W.H.: Homocysteine and cognitive function in institutionalised elderly A cross-sectional analysis. *Eur. J. Nutr.*, 2006; 45: 70–78
- [77] Marciniak-Łukasik K.: Rola i znaczenie kwasów tłuszczowych omega-3. *Żywn. Nauka Technol. Jakość*, 2011; 18: 24–35
- [78] McNamara R.K., Kalt W., Shidler M.D., McDonald J., Summer S.S., Stein A.L., Stover A.N., Krikorian R.: Cognitive response to fish oil, blueberry, and combined supplementation in older adults with subjective cognitive impairment. *Neurobiol. Aging*, 2018; 64: 147–156
- [79] Middleton L.E., Yaffe K.: Promising strategies for the prevention of dementia. *Arch. Neurol.*, 2009; 66: 1210–1215
- [80] Mora F., Segovia G., del Arco A.: Aging, plasticity and environmental enrichment: Structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain Res. Rev.*, 2007; 55: 78–88
- [81] Noble J.M., Manly J.J., Schupf N., Tang M.X., Mayeux R., Luchsinger J.A.: Association of C-reactive protein with cognitive impairment. *Arch. Neurol.*, 2010; 67: 87–92
- [82] Nyberg L., Lövdén M., Riklund K., Lindenberger U., Bäckman L.: Memory aging and brain maintenance. *Trends Cogn. Sci.*, 2012; 16: 292–305
- [83] Otsuka R., Tange C., Nishita Y., Kato Y., Imai T., Ando F., Shimokata H.: Serum docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid and risk of cognitive decline over 10 years among elderly Japanese. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 2014; 68: 503–509
- [84] Park D.C., Reuter-Lorenz P.: The adaptive brain: Aging and neurocognitive scaffolding. *Annu. Rev. Psychol.*, 2009; 60: 173–196
- [85] Peng H.Y., Man C.F., Xu J., Fan Y.: Elevated homocysteine levels and risk of cardiovascular and all-cause mortality: A meta-analysis of prospective studies. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 2015; 16: 78–86
- [86] Pobrotyn P., Susło R., Witczak I.T., Rypicz L., Drobniak J.: An analysis of the costs of treating aged patients

in a large clinical hospital in Poland under the pressure of recent demographic trends. *Arch. Med. Sci.*, 2020; 16: 666–671

[87] Qin B., Plassman B.L., Edwards L.J., Popkin B.M., Adair L.S., Mendez M.A.: Fish intake is associated with slower cognitive decline in Chinese older adults. *J. Nutr.*, 2014; 144: 1579–1585

[88] Raji C.A., Erickson K.I., Lopez O.L., Kuller L.H., Gach H.M., Thompson P.M., Riverol M., Becker J.T.: Regular fish consumption and age-related brain gray matter loss. *Am. J. Prev. Med.*, 2014; 47: 444–451

[89] Rao J.S., Ertley R.N., Lee H.J., DeMar J.C. Jr., Arnold J.T., Rapoport S.I., Bazinet R.P.: n-3 polyunsaturated fatty acid deprivation in rats decreases frontal cortex BDNF via a p38 MAPK-dependent mechanism. *Mol. Psychiatry*, 2007; 12: 36–46

[90] Reitz C., Tang M.X., Miller J., Green R., Luchsinger J.A.: Plasma homocysteine and risk of mild cognitive impairment. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 2009; 27: 11–17

[91] Roberts R.O., Geda Y.E., Knopman D.S., Boeve B.F., Christianson T.J., Pankratz V.S., Kullo I.J., Tangalos E.G., Ivnik R.J., Petersen R.C.: Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment. *Alzheimers Dement.*, 2009; 5: 398–405

[92] Robson L.G., Dyal S., Sidloff D., Michael-Titus A.T.: Omega-3 polyunsaturated fatty acids increase the neurite outgrowth of rat sensory neurones throughout development and in aged animals. *Neurobiol. Aging*, 2010; 31: 678–687

[93] Sachdev P.S., Blacker D., Blazer D.G., Ganguli M., Jeste D.V., Paulsen J.S., Petersen R.C.: Classifying neurocognitive disorders: The DSM-5 approach. *Nat. Rev. Neurol.*, 2014; 10: 634–642

[94] Samieri C., Lorrain S., Buaud B., Vaysse C., Berr C., Peuchant E., Cunnane S.C., Barberger-Gateau P.: Relationship between diet and plasma long-chain n-3 PUFAs in older people: Impact of apolipoprotein E genotype. *J. Lipid. Res.*, 2013; 54: 2559–2567

[95] Santangeli P., Di Biase L., Bai R., Mohanty S., Pump A., Cereceda Brantes M., Horton R., Burkhardt J.D., Lakireddy D., Reddy Y.M., Casella M., Dello Russo A., Tondo C., Natale A.: Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: A meta-analysis. *Heart Rhythm*, 2012; 9: 1761–1768

[96] Schaefer E.J., Bongard V., Beiser A.S., Lamon-Fava S., Robins S.J., Au R., Tucker K.L., Kyle D.J., Wilson P.W., Wolf P.A.: Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: The Framingham Heart Study. *Arch. Neurol.*, 2006; 63: 1545–1550

[97] Serhan C.N., Dalli J., Colas R.A., Winkler J.W., Chiang N.: Protectins and maresins: New pro-resolving families of mediators in acute inflammation and resolution bioactive metabolome. *Biochim. Biophys. Acta*, 2015; 1851: 397–413

[98] Serini S., Bizzarro A., Piccioni E., Fasano E., Rossi C., Lauria A., Cittadini A.R., Masullo C., Calviello G.: EPA and DHA differentially affect in vitro inflammatory cytokine release by peripheral blood mononuclear cells from Alzheimer's patients. *Curr. Alzheimer Res.*, 2012; 9: 913–923

[99] Stephan B.C.M., Harrison S.L., Keage H.A.D., Babateen A., Robinson L., Siervo M.: Cardiovascular disease, the nitric oxide pathway and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr. Cardiol. Rep.*, 2017; 19: 87

[100] Stillwell W., Shaikh S.R., Zerouga M., Siddiqui R., Wassall S.R.: Docosahexaenoic acid affects cell signaling by altering lipid rafts. *Reprod. Nutr. Dev.*, 2005; 45: 559–579

[101] Sun G.Y., Simonyi A., Fritsche K.L., Chuang D.Y., Hannink M., Gu Z., Greenlief C.M., Yao J.K., Lee J.C., Beversdorf D.Q.: Docosahexaenoic acid (DHA): An essential nutrient and a nutraceutical for brain health and diseases. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 2018; 136: 3–13

[102] Szponar L., Mojska H., Ołtarzewski Ł., Piotrowska K.: *Thuszcze. W: Normy żywienia dla populacji Polski, red.: M. Jarosz. Instytut Żywności i Żywienia, Warszawa 2017, 56–75*

[103] Szwed A., Miłowska K.: Rola białek w chorobach neurodegeneracyjnych. *Postępy Hig. Med. Dośw.*, 2012; 66: 187–195

[104] Takao H., Hayashi N., Ohtomo K.: A longitudinal study of brain volume changes in normal aging. *Eur. J. Radiol.*, 2012; 81: 2801–2804

[105] Tan J.H., Abidin E., Shahwan S., Zhang Y., Sambasivam R., Vaingankar J.A., Mahendran R., Chua H.C., Chong S.A., Subramaniam M.: Happiness and cognitive impairment among older adults: Investigating the mediational roles of disability, depression, social contact frequency, and loneliness. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2019; 16: 4954

[106] Tan Z.S., Harris W.S., Beiser A.S., Au R., Himali J.J., Debette S., Pikula A., Decarli C., Wolf P.A., Vasan R.S., Robins S.J., Seshadri S.: Red blood cell ω-3 fatty acid levels and markers of accelerated brain aging. *Neurology*, 2012; 78: 658–664

[107] Titova O.E., Sjögren P., Brooks S.J., Kullberg J., Ax E., Kilander L., Riserus U., Cederholm T., Larsson E.M., Johansson L., Ahlström H., Lind L., Schiöth H.B., Benedict C.: Dietary intake of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids is linked to gray matter volume and cognitive function in elderly. *Age*, 2013; 35: 1495–1505

- [108] Treder N., Jodzio K.: Heterogeniczność funkcjonowania poznawczego i jego zaburzeń u osób starszych. *Psychiatria i Psychoterapia*, 2013; 9: 3–13
- [109] van de Rest O., Spiro A. 3rd, Krall-Kaye E., Geleijnse J.M., de Groot L.C., Tucker K.L.: Intakes of (n-3) fatty acids and fatty fish are not associated with cognitive performance and 6-year cognitive change in men participating in the Veterans Affairs Normative Aging Study. *J. Nutr.*, 2009; 139: 2329–2336
- [110] van Gelder B.M., Tijhuis M., Kalmijn S., Kromhout D.: 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
- [111] Vedin I., Cederholm T., Freund Levi Y., Basun H., Garlind A., Faxén Irving G., Jönhagen M.E., Vessby B., Wahlund L.O., Palmblad J.: Effects of docosahexaenoic acid-rich n-3 fatty acid supplementation on cytokine release from blood mononuclear leukocytes: The OmegaD study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2008; 87: 1616–1622
- [112] Vela S., Sainz N., Moreno-Aliaga M.J., Solas M., Ramirez M.J.: DHA selectively protects SAMP-8-associated cognitive deficits through inhibition of JNK. *Mol. Neurobiol.*, 2019; 56: 1618–1627
- [113] Virtanen J.K., Siscovick D.S., Lemaitre R.N., Longstreth W.T., Spiegelman D., Rimm E.B., King I.B., Mozaffarian D.: Circulating omega-3 polyunsaturated fatty acids and subclinical brain abnormalities on MRI in older adults: The Cardiovascular Health Study. *J. Am. Heart Assoc.*, 2013; 2: e000305
- [114] Vogels R.L., Scheltens P., Schroeder-Tanka J.M., Weinstein H.C.: Cognitive impairment in heart failure: A systematic review of the literature. *Eur. J. Heart Fail.*, 2007; 9: 440–449
- [115] Wandell B.A.: Clarifying human white matter. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2016; 39: 103–128
- [116] Weiser M.J., Butt C.M., Mohajeri M.H.: Docosahexaenoic acid and cognition throughout the lifespan. *Nutrients*, 2016; 8: 99
- [117] Wróblewska I., Zborowska I., Dąbek A., Susło R., Wróblewska Z., Drobnik J.: Health status, health behaviors, and the ability to perform everyday activities in Poles aged ≥65 years staying in their home environment. *Clin. Interv. Aging*, 2018; 13: 355–363
- [118] Wu A., Ying Z., Gomez-Pinilla F.: Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience*, 2008; 155: 751–759
- [119] Wu S., Ding Y., Wu F., Li R., Hou J., Mao P.: Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2015; 48: 1–9
- [120] Yassine H.N., Rawat V., Mack W.J., Quinn J.F., Yurko-Mauro K., Bailey-Hall E., Aisen P.S., Chui H.C., Schneider L.S.: The effect of APOE genotype on the delivery of DHA to cerebrospinal fluid in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res. Ther.*, 2016; 8: 25
- [121] Yurko-Mauro K., Alexander D.D., Van Elswyk M.E.: Docosahexaenoic acid and adult memory: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2015; 10: e0120391
- [122] Zhang Y., Chen J., Qiu J., Li Y., Wang J., Jiao J.: Intakes of fish and polyunsaturated fatty acids and mild-to-severe cognitive impairment risks: A dose-response meta-analysis of 21 cohort studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2016; 103: 330–340
-
- Autorki deklaruja brak potencjalnych konfliktów interesów.