

Potencjalne właściwości neuroprotektcyjne kwasów tłuszczowych omega - 3 (EPA i DHA), witamin z grupy B, witaminy D₃, kurkuminy, resweratrolu, choliny oraz substancji prowygaszeniowych (SPM's) w kontekście działania przeciwzapalnego.

mgr Katarzyna Szczechowiak



Exeltis
Rethinking healthcare



Potencjalne właściwości neuroprotektoryjne kwasów tłuszczowych omega - 3 (EPA i DHA), witamin z grupy B, witaminy D3, kurkuminy, resweratrolu, choliny oraz substancji prowygaszeniowych (SPM's) w kontekście działania przeciwzapalnego.



mgr Katarzyna Szczechowiak
dietetyk kliniczny, specjalista psycholog
kliniczny - neuropsycholog
VITAVIS Katarzyna Szczechowiak

Ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcjonowania poznawczego (eng. *cognitive impairment*) oraz pogorszenie funkcji poznawczych (eng. *cognitive decline*) zwiększa się wraz z wiekiem. Znaczącą rolę w powstawaniu tego typu zaburzeń odgrywają takie czynniki patofizjologiczne jak: neurozapalenie, dysfunkcje w funkcjonowaniu mitochondriów, upośledzenie neurogenezy oraz plastyczności synaptycznej, a także obniżenie przepływów mózgowych. Badania ostatnich lat wskazują na znaczenie czynników związanych z dietą w postaci substancji wpływających na funkcjonowanie poznawcze i pracę mózgu [1]. Nasilone zaburzenia funkcji poznawczych określane są mianem otępienia. Główną przyczyną otępienia jest choroba Alzheimera (AD), odpowiedzialna za 50 - 70% przypadków [2]. W związku z tym, istotne z punktu widzenia profilaktyki wydaje się wyróżnienie poszczególnych substancji zawartych w żywności i suplementach diety, które pozwalają zapobiegać otępieniu, opóźniać jego pojawienie się, a także spowalniać przebieg AD. Szczególną rolę w zapobieganiu AD i progresji choroby poprzez zwiększenie klirensu A β i działanie przeciwzapalne, poza LC - PUFA (EPA - eikozapentaenowy, DHA - dokozaheksaenowy), mają: witaminy z grupy B (kwas foliowy, witaminy B6 i B12), witamina D3, resweratrol i kurkumina [3]. Zgodnie z badaniami przedstawionymi poniżej połączenie kwasów tłuszczowych omega - 3 z wymienionymi wcześniej substa-

ncjami wchodzącymi w skład złożonych interwencji dietetycznych wydaje się przynosić więcej korzyści niż każdy czynnik z osobna [3]. Istotne, w kontekście kwasów tłuszczowych omega - 3 (EPA i DHA), jest powstawanie z nich eikozanoidów w większości przeciwzapalnych (prostaglandyn, leukotrienów, tromboksanów) oraz substancji prowygaszeniowych (eng. SPM's - *specialized proresolving mediators*) - pozwalających na wygaszenie zapalenia oraz powrót organizmu do stanu homeostazy, co w kontekście współwystępowania przewlekłego stanu zapalnego (eng. *systemic chronic inflammation*) z procesami neurodegeneracyjnymi, jest szczególnie warte uwagi.

1. Kwasy tłuszczowe omega - 3 (EPA i DHA) a zaburzenia funkcji poznawczych

Kwasy tłuszczowe omega - 3 należą do substancji o najlepiej udokumentowanym działaniu, wspomagających funkcjonowanie mózgu i układu nerwowego. Warto zaznaczyć, że w odróżnieniu do alfa - linolenowego kwasu tłuszczowego, wyłącznie omega - 3 EPA i DHA mają działanie przeciwzapalne. Konwersja alfa - linolenowego do EPA i DHA, jest procesem mało wydajnym i uzależnionym od ilości kwasów tłuszczowych omega - 6 w diecie [4]. Na etapie przemian enzymatycznych obie grupy konkurują o te same enzymy, w wyniku czego powstają eikozanoidy - hormony tkankowe biorące udział w reakcji zapalnej, m.in. prostaglandyny (PG), prostacykliny (PGI), tromboksany (TXA), leukotrieny (LT) i lipoksyny (LX). Eikozanoidy powstałe z omega - 6 wykazują wysoką aktywność biologiczną nawet w małych ilościach, natomiast ich nadmiar skutkuje nasileniem działań: prozakrzepowego, prozapalnego i zwiększeniem proliferacji komórek (m.in. nowotworowych) [3]. Z drugiej strony omega - 3 są prekursorami eikozanoidów o działaniu przeciwzakrzepowym, przeciwzapalnym, przeciwnowotworowym [3]. Co istotne, zawarte są one głównie w tłustych rybach morskich, których spożycie w populacji bywa niskie. Ostatnie doniesienia naukowe [5] wskazują na związek pogorszenia funkcji poznawczych i występowania AD ze statusem zawartości EPA i DHA na membranach czerwonych krwinek (*red blood cell*, RBC) - jako najbardziej skutecznym wskaźnikiem zawartości omega - 3 w organizmie. Autorzy są zdania, że jest to parametr znacznie istotniejszy niż proporcja omega - 6/omega - 3, a przeciwzapalne interwencje dietetyczne powinny uwzględniać w większym stopniu spożycie EPA i DHA niż restrykcję omega - 6 [3,5]. W przypadku braku możliwości spożycia tłustych ryb morskich, uzasadniona wydaje się suplementacja.

1.1 Właściwości EPA i DHA a korzyści dla mózgu oraz ewentualne ryzyka

Kwasy tłuszczowe omega - 3 LC - PUFA wykazują właściwości przeciwzapalne, m.in. regulują ekspresję specyficznych cytokin i chemokin, są prekursorami

substancji prowygaszeniowych (SPMs), zmniejszają neurozapalenie i produkcję A β , a także redukują ilość prozapalnych eikozanoidów [6]. Ponadto wykazano ich istotną rolę w modulacji mechanizmów wrodzonej odporności poprzez wpływ na zmianę fenotypu makrofagów w M1 - M2, co wiąże się ze zwiększeniem fagocytozy A β [6].

Przeprowadzona w 2015 roku metaanaliza 21 badań przekrojowych dowiodła, że spożycie tłustych ryb morskich (będących głównym źródłem żywieniowym EPA i DHA) oraz suplementacja DHA wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju otępienia i AD [7]. Takiego wniosku nie potwierdziła jednak druga metaanaliza opublikowana w tym samym roku [3]. Autorzy opublikowanego w ostatnich latach badania klinicznego (MAPT) wskazują na brak istotnego wpływu n - 3 PUFA (800 mg DHA i 225 mg EPA/dobę) na pogorszenie funkcji poznawczych u osób starszych [3]. Jest to istotne pod kątem dawkowania, ponieważ wymienione dawki wydają się za niskie do odniesienia znaczącego efektu. Niezwykle istotna w kontekście powyższych doniesień naukowych wydaje się analiza przyczyn tych rozbieżności. Dane dotyczące wpływu omega - 3 na rozwój i przebieg AD powinny uwzględniać kilka istotnych zmiennych wpływających na rezultaty badań: różne dawki (od 400mg - 4g), brak rozróżnienia między alfa - linolenowym a EPA i DHA, czas stosowania suplementacji [3].

Najnowsze dane naukowe z 2023 roku (metaanaliza uwzględniająca 52 randomizowane badania kliniczne (RCTs) - 6 z omega - 3 PUFAs i 46 z lekami zatwierdzonymi przez FDA (n= 21 111) wskazują na korzyści z długoterminowego stosowania wysokich dawek (1500 - 2000 mg/dzień) EPA i DHA w połączeniu z antyoksydantami (takimi jak m.in. melatonina), których zastosowanie związane było z poprawą funkcjonowania poznawczego. Profil bezpieczeństwa stosowania EPA i DHA oraz ich tolerancja nie różniły się znacząco w porównaniu z grupą placebo, co wskazuje na potencjalne terapeutyczne działanie wysokich dawek preparatów omega - 3 z większościowym udziałem EPA w przeciwdziałaniu zaburzeń funkcji poznawczych [8]. Przewaga EPA jest ważna również w kontekście kolejnej metaanalizy (z 2020 roku), której wnioski odnoszą się do braku skuteczności suplementacji wyłącznie DHA w profilaktyce/ spowalnianiu rozwoju związanego z wiekiem pogorszenia funkcji poznawczych (ARCD) [9]. Z drugiej strony, metaanaliza RCT z 2020 roku (n=4401) wskazała na wpływ DHA na poprawę funkcjonowania poznawczego w dawce powyżej 1g DHA [10].

Istnieje wysokie prawdopodobieństwo, że ma to związek z tym, że DHA jest końcowym produktem konwersji omega - 3, który powstaje z EPA. Co ważne, w przypadku wytwarzania zarówno eikozanoidów przeciwzapalnych, jak i substancji prowygaszeniowych niezbędne są oba kwasy tłuszczowe - EPA i DHA. W przypadku braku EPA, część produktów nie powstanie. Jest to szczególnie istotne w kontekście stosowania i znaczącej roli SPM z grupy rezolwin - RvE1 i RvE2, które powstają właśnie z EPA i są szeroko stosowane i badane w kontekście wygaszenia zapalenia u ludzi, do czego nawiąże szczegółowo w ostatnim paragrafie o SPMs. Kolejna metaanaliza (n=1124) badań nad wpływem EPA i DHA (2023) na funkcjonowanie poznawcze zdaje się potwierdzać rolę obu składników w odniesieniu do ich skuteczności i korzystnym wpływie na całościowe funkcjonowanie poznawcze, mniejsze stężenie biomarkerów amyloidu - β (m.in. A β ₄₀, A β ₄₂) oraz zmniejszenie stężenia czynników zapalnych (1L - 6, 1L - 10) we krwi [11]. Jako, że wyższe dawki EPA i DHA wydają się być

skuteczniejsze w prewencji i opóźnianiu rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych, istotne wydaje się ich bezpieczeństwo. W ostatnich latach pojawiły się niepokojące analizy dotyczące wpływu suplementacji EPA i DHA w wysokich dawkach na występowanie i zwiększanie ryzyka migotania przedsionków u pacjentów nie cierpiących wcześniej na tę przypadłość. Związek ten był zależny od dawki, a wzrost ryzyka o 12% odnosił się do dawek ≤ 1 g/d, co autorzy uznali za relatywnie bezpieczne dawki, do wzrostu ryzyka migotania przedsionków o 49% w przypadku dawek EPA i DHA > 1 g/d [12]. Weryfikacja tego czynnika wydaje się być o tyle znacząca, że bezpieczeństwo pacjentów jest czynnikiem decydującym w suplementacji. Dlatego sugerowane dawki EPA i DHA, uwzględniając margines bezpieczeństwa nie powinny przekroczyć 1g/d. Warto jednak zwrócić uwagę na najświeższą metaanalizę (2023) przeprowadzoną na łamach stricte kardiologicznego czasopisma JACC, która dowodzi, że samo stężenie w osoczu EPA i DHA (razem ani osobno) nie wiązało się ze zwiększeniem ryzyka migotania przedsionków. Autorzy badań stanowczo zaznaczają, że stosowanie EPA i DHA jest bezpieczne, a rekomendacje w chorobach układu sercowo - naczyniowego powinny zostać utrzymane [13].

2. Wpływ D₃ na zaburzenia funkcji poznawczych

Rozpuszczalna w tłuszczu witamina D składa się z 2 nieaktywnych form ergokalciferolu - pochodzenia roślinnego (D₂) i cholekalciferolu - pochodzenia zwierzęcego (D₃). Istnieje również możliwość syntezy skórnej D₃ pod wpływem promieniowania UVB, do jej aktywacji niezbędne jest jej przekształcenie w wątrobie i nerkach. Na syntezę skórą wpływ ma wiele czynników, w tym obniżona zdolność syntezy D₃ w skórze wraz z wiekiem, które utrudniają produkcję wit. D₃. W kwestii roli D₃ na szczególną uwagę zasługuje odkrycie specyficznego receptora dla witaminy D₃, którego obecność wykryto zarówno w większości komórek, jak i w mózgu. Rolą receptorów D₃ zlokalizowanych na neuronach jest działanie antyoksydacyjne, zmniejszanie zapalenia, neuroprotekcja, obniżenie produkcji mediatorów zapalenia i zwiększenie wytwarzania neurotrofin. Ma ona również wpływ na ekspresję genów odpowiedzialnych za funkcję mitochondriów, plastyczność synaptyczną, podziały komórkowe i ich wzrost [14]. Badania obserwacyjne obejmujące wpływ stężenia witaminy D₃ [25(OH)D₃] w osoczu na rozwój AD wskazują na istnienie odwrotnej zależności między nimi. Im niższe stężenie witaminy D₃ we krwi, tym większe ryzyko rozwoju AD. Osoby starsze doświadczające subiektywnego pogorszenia pamięci (*subjective memory decline*, SCD) z niższym poziomem D₃ są bardziej narażone na pogorszenie funkcjonowania poznawczego niż te z wysokim poziomem D₃ [3]. Ponadto, autorzy międzynarodowych rekomendacji dotyczących suplementacji witaminy D₃ podkreślają, że jej właściwości antyoksydacyjne oraz przeciwzapalne działają ochronnie na mózg [3]. Istnieją doniesienia, że specyficzny VDR może odgrywać istotną rolę w aktywacji komórek mikrogleju oraz wspomagać mechanizmy przeciwzapalne w obrębie mózgu [3].

Wnioski z RCT, polegającego na suplementacji wysokich dawek D₃ (cholekalciferolu) w ilości 4000 IU/dobę, pokazały poprawę w zakresie pamięci niewerbalnej po 18 tygodniach stosowania suplementacji. Autorzy sugerują, że suplementacja u pacjentów z wyjściowym stężeniem 25(OH)D < 75 nmol/l może być jeszcze bardziej korzystna, niż u tych z wyższymi poziomami [3]. Mimo że część autorów wskazuje na problemy związane z niską jakością

badan interwencyjnych i obserwacyjnych, interesujące wydają się rezultaty metaanalizy z 2018 r. (n = 28 354) określającej związek między dawką a odpowiedzią na nią, podkreślające, że wyższe stężenie 25(OH)D₃ w osoczu wiązało się z mniejszym ryzykiem otępienia i choroby Alzheimera [15]. Ponadto, w metaanalizie z 2023 roku (n = 7557), również odnotowano wpływ wit. D₃ na funkcjonowanie poznawcze w globalnej ocenie, ale już nie w poszczególnych domenach poznawczych. Wpływ był zwłaszcza widoczny w populacji m.in. osób starszych oraz u uczestników z niedoborem 25OHD [16].

Działanie D₃ na funkcjonowanie poznawcze wydaje się być szczególnie zależne od poziomu 25OHD we krwi badanych, przy mniejszej poprawie funkcjonowania poznawczego u pacjentów z niższymi stężeniami D₃ oraz znaczącej poprawie przy stężeniu 25OHD na poziomie 60 - 70 nM/L. Badawcze wskazują, że poziom min. 60 nM/L 25OHD jest związany z lepszym funkcjonowaniem poznawczym w starszym wieku, zwłaszcza w odniesieniu do oceny globalnej funkcji poznawczych, zwłaszcza w odniesieniu do funkcji wykonawczych, pamięci oraz uczenia się [17]. W tym kontekście ważne, aby stosowane dawki preparatu D₃ były adekwatne do niedoborów, a suplementacja wprowadzona powinna zostać po oznaczeniu 25OHD we krwi. Kolejna analiza (n = 28 354) pokazuje ochronny wpływ D₃ w przypadku ryzyka wystąpienia otępienia i AD - im wyższe stężenie 25OHD u pacjentów, tym mniejsze ryzyko otępienia i AD u pacjentów [18]. Wyniki dużego badania klinicznego (n = 25 875) RCT (VITAL) dotyczące wpływu D₃ (2000 IU/dobę) i omega - 3 LC - PUFA (Omacor® fish oil, 1 g/dobę) w pierwotnej prewencji nowotworów i chorób układu sercowo - naczyniowego, którego rezultaty mogą być pomocne również w AD ze względu na związek otępień alzheimerowskiego i naczyniopochodnego, pokazały lepsze funkcjonowanie poznawcze jedynie u ciemnoskórych uczestników badania. Wniosek ten jest istotny, ze względu na zastosowanie dość niskiej dawki witaminy D₃ u osób starszych, które często cierpią na niedobory i w związku z tym dawka profilaktyczna może być niewystarczająca [19].

Co doprowadza bezpośrednio do najnowszych wytycznych i rekomendacji suplementacji witaminy D₃ dla populacji polskiej sformułowanych w przez Płudowski i wsp. (2023). Autorzy zalecają określone dawki w zależności od wieku seniora, odpowiednio [20]: 1. młodszy seniorzy (>65 lat) - 1000 - 2000 IU/dzień (25 - 50 µg/dzień) w profilaktyce z uwzględnieniem masy ciała oraz spożycia wraz z dietą, przez cały rok, 2. starsi seniorzy (>70 lat) i najstarsi seniorzy (>90 lat) - 2000 - 4000 IU/dzień (50 - 100 µg/dzień) w profilaktyce z uwzględnieniem masy ciała oraz spożycia wraz z dietą, przez cały rok.

Biorąc jednak pod uwagę dane z populacji polskiej mówiące o deficycie D₃ na poziomie 70%, a w przypadku seniorów w Polsce, zbyt niski poziom tej witaminy ma aż dziewięć na dziesięć osób powyżej 65. roku życia.

3. Witaminy B₆ i B₁₂ a funkcjonowanie mózgu

Pirydoksyna (witamina B₆) odgrywa także znaczącą rolę w produkcji tryptofanu. Niedobory witaminy B₆ występują rzadko, głównie u alkoholików i osób starszych. Kobalamina (witamina B₁₂) jest obecna wyłącznie w produktach pochodzenia zwierzęcego. Jej niedobór może występować u osób z chorobami układu pokarmowego, seniorów, wegetarian i wegan. Witaminy B₆ i B₁₂ biorą również udział w syntezie serotoniny. Niedobory witamin B₆, B₁₂ i kwasu foliowego stanowią istotny czynnik ryzyka wielu chorób związanych z procesami starzenia się, np. z chorobą Alzheimera, lub

chorób układu sercowo - naczyniowego. [3]. Wszystkie trzy substancje mają wpływ na prawidłowy przebieg przemian metioniny do cysteiny, a ich odpowiednie stężenie w organizmie zmniejsza ryzyko wytworzenia w trakcie tych przekształceń nadmiernej ilości półproduktu, jakim jest homocysteina. W założeniach sformułowanego w 2018 r. międzynarodowego konsensusu, homocysteina scharakteryzowana została jako modyfikowalny czynnik ryzyka pogorszenia funkcji poznawczych, otępienia i choroby Alzheimera u osób starszych, odzwierciedlający stężenie witamin B₆, B₁₂ i kwasu foliowego w organizmie [21].

Przeprowadzona w 2014 roku metaanaliza RCT (n = 22 000) ujawniła brak wpływu witamin z grupy B na poznawcze starzenie się oraz pogorszenie funkcjonowania poznawczego [21]. Niezwykle istotne w kontekście roli omega - 3 w AD wydają się rezultaty Smitha i wsp. (2016), które wskazują, że witaminy z grupy B spowalniają atrofię mózgu i pogorszenie funkcjonowania poznawczego, jednak wyłącznie u pacjentów z dobrym wyjściowym poziomem omega - 3 w osoczu [3]. Autorzy sugerują, że suplementacja EPA i DHA wraz z witaminami z grupy B może wpłynąć na poprawę funkcjonowania połączeń synaptycznych u pacjentów z MCI i podkreślają korzyści płynące ze złożonej suplementacji, uwzględniającej oba składniki [3]. Z wyników najnowszego RCT (n = 5889) Cosmos (2023) wynika, że stosowanie u pacjentów multiwitaminowego preparatu Centrum Silver (Pfizer) wraz z ekstraktem flawonoidowym z kakaowca u pacjentów z w grupie eksperymentalnej wiązało się z lepszą pamięcią świeżą niż w grupie placebo. Autorzy sugerują, że poziom wykonania zadań poznawczych odpowiadał cofnięciu zmian poznawczych o 3 lata [22]. Zastosowanie witamin z grupy B zostanie omówione szerzej w kontekście złożonych interwencji dietetycznych w ostatnim paragrafie.

Warto mieć na uwadze również zagrożenia płynące ze stosowania zbyt wysokich dawek witamin z grupy B jako, że na łamach czasopisma JAMA stosowanie suplementacji niżej wymienionych substancji (kwasu foliowego i witaminy B₁₂) w określonych dawkach wiązało się ze zwiększeniem ryzyka śmiertelności ze wszystkich przyczyn u pacjentów z chorobą niedokrwienią serca w Norwegii, gdzie żywność nie jest fortyfikowana kwasem foliowym. Badacze powoływali się na następujące dawki (kwas foliowy - 0.8 mg/d), B₁₂ (0.4 mg/d), B₆ (40 mg/d) (n = 1708), przy określonej liczebności grup badanych : kwas foliowy (0.8 mg/d) i witamina B₁₂ (0.4 mg/d) (n = 1703); witamina B₆ (40 mg/d) (n = 1705); placebo (n = 1721) [23].

4. Cholina i jej wpływ na funkcjonowanie poznawcze

Egzogenna cholina, jako substancja witaminopodobna, pełni istotne funkcje w układzie nerwowym. Wchodzi w skład fosfolipidów, zwłaszcza lecytyny - odpowiedzialnej za utrzymywanie integralności strukturalnej błon komórkowych neuronów oraz sfingomieliny - stanowiącej główny składnik mieliny osłaniającej włókna nerwowe. Szeroko omawiane są również zarówno jej rola jako prekursora acetylocholino, jak i zastosowanie w chorobach neurodegeneracyjnych, m.in. AD, wynikające z hipotezy cholinergicznego [24]. Najnowsze dane wskazują również na potencjał choliny w zakresie modulacji mechanizmów neuroplastyczności mózgu, wspomaganie pracy mitochondriów, a także w zmniejszaniu szkód wyrządzanych przez wolne rodniki [25,26]. Dodatkowo wykazano, że suplementacja choliny przyczynia się do indukcji ekspresji białek przekazywanych i czynników transkrypcyjnych takich jak

neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF - *brain-derived neurotrophic factor*), mających znaczenie w etiologii niektórych chorób, np. schizofrenii, depresji, epilepsji i choroby Alzheimera [25]. Rezultaty badań klinicznych z udziałem ludzi nie pozwalają jednoznacznie określić skuteczności choline w zakresie poprawy funkcjonowania poznawczego uczestników. Obiecujące wydają się jednak wyniki badań, których uczestnicy poddawani byli złożonym interwencjom dietetycznym opartym na wieloskładnikowych preparatach zawierających cholinę [25].

W badaniach najczęściej spotykaną formą substancji będącej przedmiotem suplementacji jest alfa - glicerylofosfocholina (α - GPC). Jako organiczny związek chemiczny, pochodna choline, prekursor fosfatydylocholine i nośnik choline w ośrodkowym układzie nerwowym, związek ten jest stosowany w leczeniu jako lek nootropowy, głównie w zaburzeniach pamięci i funkcji poznawczych. Wnioski płynące z metaanalizy (2023) obejmującej 1326 badań dotyczących wpływu α - GPC na pacjentów z chorobami neurologicznymi związanymi z uszkodzeniami naczyniopochodnymi, pokazują, że zarówno α - GPC sama, jak i w połączeniu z donepezilem poprawia funkcjonowanie poznawcze, zachowanie oraz poprawia funkcjonowanie pacjentów [26]. W tym miejscu warto wspomnieć również o zastosowaniu u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi preparatów zawierających oprócz choline, urydynę oraz DHA, wiązało się ze spowolnieniem postępu zaniku mózgu oraz poprawą zdolności poznawczych [27].

Podobnie, cytocholina jako prekursor choline, związek uczestniczący w syntezie fosfatydylocholine, pełni istotną rolę jako fosfolipid błony komórkowej i wykazuje potencjalne właściwości neuroprotektoryjne [28,29]. Część badań sugeruje, że dzienna dawka cytocholine wynosząca 600 - 1000 mg może mieć krótkotrwały i średnio trwałe pozytywny wpływ na pamięć u osób z deficytami pochodzenia naczyniowego [28]. Dodatkowo, zgodnie z wnioskami płynącymi z metaanalizy z 2023 roku cytocholina może pozytywnie wpływać na funkcjonowanie pacjentów z otępieniem, bólem neuropatycznym oraz w regeneracji nerwów [29]. Ponadto, autorzy podkreślają potencjalne korzyści z łączenia cytocholine z lekami stosowanymi w AD w odniesieniu do funkcjonowania poznawczego pacjentów [29]. Podobnie, zgodnie z metaanalizą RCT z 2016 roku cytocholina stosowana u pacjentów po udarze niedokrwiennym może również przynosić korzyści [30].

Skuteczność lecytyny w otępieniu nie została potwierdzona w metaanalizach, ale istnieją pojedyncze badania wskazujące na pozytywny wpływ przyjmowania jej przez osoby z subiektywnymi zaburzeniami poznawczymi (niepotwierdzone obiektywnie skargi na pogorszenie poznawcze) (Krause i Roupas, 2017) [31].

5. Działanie przeciwzapalne kurkuminy a funkcjonowanie poznawcze

Aktywność biologiczna kurkuminy - rozpuszczalnego w tłuszczu przeciwutleniacza polifenolowego pozyskiwanego z ostryżu długiego (*Curcuma longa*) - obejmuje hamowanie: przekaźnictwa NF - κ B, ekspresji cykloksygenazy 2 (COX - 2) oraz produkcji prozapalnych cytokin IL - 1β i IL - 6. Dodatkowo kurkumina wykazuje działanie antyoksydacyjne, zmniejsza koncentrację utlenionych białek, lipidów, TNF - α oraz TGF - β [32].

W badaniach przeprowadzonych na grupie seniorów populacji azjatyckiej (n = 1010) zaobserwowano, że wyższe spożycie curry (przyprawy zawierającej kurkumę i pieprz)

było związane z wyższymi wynikami w MMSE w porównaniu z unikaniem curry lub jej rzadkim spożyciem [21]. Wnioski dotyczące zastosowania kurkuminy w AD płynące z RCT nie są jednoznaczne. Istnieją zarówno RCT podkreślające wpływ kurkuminy na wytwarzanie A β oraz zmniejszenie przewlekłego stanu zapalnego w mózgu, jak również wskazujące na brak istotnej statystycznie różnicy w funkcjonowaniu poznawczym między grupami (eksperymentalną - kurkumina i placebo) u pacjentów z AD. Autorzy podkreślają jednak, że przeciwzapalne właściwości kurkuminy mogą być skuteczniejsze na wcześniejszych etapach choroby - w MCI. Ponadto, Kuszewski i wsp. (2018) wskazują na synergistyczne działanie omega - 3 LC - PUFA i kurkuminy w zwalczaniu stanu zapalnego, podkreślając ich „prowygaszeniowe” właściwości, które mogą wiązać się z poprawą funkcjonowania poznawczego [3,21]. Efekty działania kurkuminy w zależności od czasu stosowania, poziomu biodostępności, formy i zastosowanej dawki, różniły się znacząco pod kątem wpływu na funkcjonowanie poznawcze - od braku wpływu na wyniki funkcjonowania poznawczego (MMSE, ADAS - Cog, MoCA) do poprawy pamięci operacyjnej i funkcji uwagi. [32]

Badania kliniczne prowadzone na konkretnych substancjach wystandaryzowanych wskazują na określone działanie substancji jaką jest kurkumina. Jako preparat o wysokiej biodostępności, Longvida (III generacja) poprawiała funkcjonowanie poznawcze zdrowych uczestników badania z bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa, tolerancji oraz brakiem skutków ubocznych [33]. Podobnie Meriva (II generacja) zmniejszała ilość markerów zapalenia takich jak CRP, IL - 1β , IL - 6 i zmniejszała ryzyko cukrzycy t. II oraz AD u osób w wieku 30 - 70 lat [33]. Oba preparaty charakteryzowały się dobrym wchłanianiem, przechodzeniem przez barierę krew - mózg, wychwytem komórkowym oraz dystrybucją tkankową. Oba były produkowane z użyciem syntetycznych emulsyfikatorów. Zgodnie z opublikowanymi danymi z literatury - preparaty mają także 100 - krotnie wyższą biodostępność niż czysta kurkumina [33]. Podobnie CurQfen okazał się być również preparatem bezpiecznym, dobrze tolerowalnym, a jego stosowanie nie wiązało się z występowaniem skutków ubocznych. Dane naukowe wskazywały w jego przypadku na poprawę pamięci u uczestników. Skutki uboczne doustnych preparatów zawierających kurkuminę dotyczyły uczucia zimna, irytacji, niestrawności i mdłości, co zwykle wiązało się ze stosowanymi emulsyfikatorami oraz adjuwantami - preparaty III generacji wydają się mieć dużo mniej skutków ubocznych. Ponadto, autorzy zalecają stosowanie tych wysoce przyswajalnych form, gdzie stosowane są relatywnie małe i dobrze dostępne dla organizmu dawki rzędu 80 - 500 mg/dzień [33].

5.1 Terapia kombinowana z udziałem kurkuminy

Istotne z punktu widzenia synergistycznego wpływu czynników przeciwzapalnych wydaje się RCT z udziałem pacjentów z cukrzycą typu II. Uczestnicy podzieleni zostali na 4 grupy (1) 500 mg/d kurkuminoidów (2) 50,000 IU/tydzień witaminy D $_3$; (3) 50,000 IU/tydzień witaminy D $_3$ oraz 500 mg/d kurkuminoidów; lub (4) placebo przez 12 tygodni. U pacjentów stosujących zarówno D $_3$ jak i kurkumine nastąpiła poprawa w zakresie ciśnienia oraz pomiarów antropometrycznych, co również może być istotne, jako że cukrzyca typu II jest czynnikiem ryzyka AD [33,34].

5.1.1 Kurkumina wraz z EPA i DHA

Warto wspomnieć również o wpływie połączenia kurkuminy z kwasami tłuszczowymi omega - 3. W 16 - tygodniowym RCT brało udział 152 otyłych dorosłych o siedzącym trybie życia (50 - 80 lat), którzy w grupie eksperymentalnej stosowali olej rybi (2000 mg DHA + 400 mg EPA/dzień), kurkuminę (160 mg/d) lub kombinację obu. Kurkumina nie wpłynęła na parametry naczyniowe u pacjentów, ani na funkcjonowanie poznawcze. Badania pokazały jednak skuteczność EPA i DHA w regulacji parametrów naczyniowych. Należy zauważyć jednak, że stosowane dawki kurkuminy były bardzo niskie [35].

5.1.2 Kurkumina, resweratrol i kalcytriol

W związku z tym, że zarówno kurkumina, jak i resweratrol są substancjami rozpuszczalnymi w tłuszczu, ważnym aspektem jest weryfikacja czy spożywane jednocześnie tych substancji nie ogranicza ich biodostępności, co zazwyczaj weryfikowane jest w przedklinicznej fazie badań. Jedynym badaniem gdzie weryfikowano podanie ich łącznie było badanie nad rakiem piersi u myszy *in vivo*, zastosowano wszystkie 3 substancje łącznie i skutkowało to zahamowaniem neoangiogenezy. Zastosowano kurkuminę, resweratrol, kalcytriol [36]. Kolejne badanie pokazało, że efektywność enkapsulacji w tłuszczu była relatywnie wysoka (75 - 87%). Poszczególne formy różniły się jednak znacząco pod kątem stabilności po ekspozycji na warunki przelotu pokarmowego: kwercetyna (44%), kurkumina (92%) i resweratrol (100%). Biodostępność (*bioaccessibility*) wyniosła adekwatnie: kurkumina (57%) < kwercetyna (73%) < resweratrol (76%). Efekt ten przypisywano niestabilności chemicznej i/lub wiązaniu kurkuminy z innymi cząsteczkami w symulowanych warunkach jelitowych. Wyniki te pokazują znaczenie nanoemulsji w celu poprawy skuteczności lipofilowych polifenoli [37,38].

6. Resweratrol i jego właściwości przeciwzapalne a funkcjonowanie mózgu

Resweratrol jako rozpuszczalna w tłuszczu polifenolowa pochodna stilbenu zawarta w winogronach, winie czerwonym, jagodach, malinach, jabłkach, śliwkach oraz orzeszkach ziemnych wykazuje silne właściwości antyoksydacyjne i przeciwzapalne. Prace poświęcone neuroprotekcji aktywności resweratrolu opierają się na jego zdolności do usuwania wolnych rodników tlenowych, hamowania aktywacji mikrogleju, zmniejszenia odpowiedzi zapalnej indukowanej obecnością LPS (lipopolisacharydów) lub A β w mikrogleju, hamowania produkcji prozapalnych cytokin IL - 1 β i TNF - α , a także wytwarzania przeciwzapalnej IL - 10 [3]. Dodatkowo, zmniejsza on uszkodzenia neuronów w wyniku aktywacji NAD⁺ - zależnych deacetylaz - syrtuin (m.in. SIRT1) [3,21]. Badanie ostatnich lat (RCT) pokazują, że resweratrol jest w stanie wpływać na procesy neurozapalenia i akumulację A β w łagodnej i umiarkowanej AD, a także poprawia funkcjonowanie wrodzonej odporności i usprawnia zdolności poznawcze u pacjentów z polimorfizmem ApoE ϵ 3/ ϵ 3 w porównaniu z ApoE ϵ 3/ ϵ 4 [3]. Najnowsze badania podkreślają znaczenie resweratrolu w modulacji neurozapalenia oraz wspomaganiu swoistej odpowiedzi immunologicznej. Warta przytoczyć również wyniki ostatniej metaanalizy, której autorzy sugerują, że suplementacja resweratrolu wpływa na poprawę funkcjonowania poznawczego u osób dorosłych, widoczną w badaniu neuropsychologicznym, przede wszystkim w zakresie odroczonego rozpoznawania listy słów [3]. Największą

trudnością dotyczącą stosowania resweratrolu w prewencji i terapii jest jego biodostępność. W badania z udziałem ludzi zaobserwowano, że resweratrol wchłaniał się na poziomie ~ 70%, ale po 30 min od podania w niezmienionej formie był niemożliwy do wykrycia w organizmie. Po wchłonięciu jest on gwałtownie metabolizowany w wątrobie i wydalany w postaci siarczanów i glukuronidów [39]. W związku z tym jest on często łączy z innymi substancjami. Jedną z tego typu substancji jest piperyna. Wykazano, że dodanie piperyny do resweratrolu wiązało się ponad 1000% wzrostem poziomu resweratrolu we krwi. Wyniki badań klinicznych są jednak sprzeczne - w jednym wykazano (Wightman et al., 2014) poprawę, a innym, świeższym, brak wpływu (Bailey et al., 2021). Nie wykazano natomiast poprawy farmakokinetyki resweratrolu w przypadku dodania kwercetyny [39].

W większości badań, w których odnotowano pozytywny wpływ resweratrolu, stosowano wyższe dawki - zwykle powyżej 500 mg/dzień - na tego typu trend wskazują również ostatnie badania i wiązało się to z relatywnie małą ilością skutków ubocznych [36]. Wpływ resweratrolu na funkcjonowanie poznawcze pozostaje zależny od zastosowanych ilości substancji aktywnej. Dawki poniżej 500mg rzadko przynosiły pozytywne efekty w kontekście zaburzeń funkcji poznawczych, zwykle do uzyskania efektu konieczne były dawki powyżej 500mg, a pozytywne efekty dotyczyły głównie usprawnienia przepływu mózgowych oraz zmniejszenia neurozapalenia, ale w większości, bez wpływu na funkcjonowanie poznawcze [40]. W kontekście złożonej suplementacji nie bez znaczenia pozostają wyniki jednego z RCT na małej populacji (n = 37), porównującego zastosowanie placebo oraz suplementacji płynnym preparatem SmartFish® (3 g omega - 3 PUFAs - DHA i EPA, 10 μ g witaminy D3, 150 mg resweratrolu oraz 8 g izolatu białek serwatkowych) w grupie osób starszych. Po 6 miesiącach badania autorzy nie znaleźli istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie pomiaru funkcji poznawczych ogółem oraz w poszczególnych domenach. Jednak po dłuższym czasie okazało się, że suplementacja wpłynęła modulująco na profagocytarne makrofagi M1 - M2. Dodatkowo po 3 latach suplementacji poprawiło się funkcjonowanie poznawcze pacjentów MCI [3,40].

7. Substancje prowygaszeniowe - SMP's w redukcji stanu zapalnego

Substancje prowygaszeniowe (*specialized proresolving mediators* - SPMs) biosyntetyzowane są z głównych kwasów tłuszczowych omega - 3 - EPA i DHA, nazywane są rezolwinami (produkty interakcji fazy rozkładu; seria E i seria D), protetyny i marezyny (mediatory makrofagów w rozwiązywaniu stanu zapalnego) [3]. Pełnią one istotne funkcje we wrodzonych komórkach odpornościowych i komórkach odporności adaptacyjnej (zarówno podgrupy limfocytów T, jak i komórki B). Wygaszenie ostrej odpowiedzi zapalnej jest regulowane głównie przez fagocyty, które aktywnie usuwają komórki apoptotyczne, resztki, skrzepy krwi i patogeny. SPM odpowiedzialne są za wygaszenie zapalenia, które pozwala na powrót organizmu do homeostazy i stymuluje regenerację tkanek poprzez aktywację komórek macierzystych i biosyntezę nowych cys - SPM (np. MCTR, PCTR i RCTR) [3, 41]. Cys - SPM aktywują również regenerację, działają ochronnie na narządy i stymulują ustępowanie miejscowego stanu zapalnego. Istotne znaczenie mają zwłaszcza rezolwiny serii E, a mianowicie rezolwiny E1 (pierwsza zidentyfikowana

rezolwina n - 3), rezolwiny E2, rezolwiny E3 i rezolwiny E4 biosyntetyzowanych z ich prekursora kwasu eikozapentaenowego (EPA) [38]. Badania ostatnich lat wskazują na możliwe korzyści z zastosowania zarówno SPMs, jak i ich metabolicznych prekursorów - EPA i DHA. Na szczególną uwagę w AD oraz zaburzeniach funkcji poznawczych zasługują rezolwiny - zwłaszcza rezolwina D1 przełączająca makrofagi z fenotypu zapalnego na chroniący tkanki/prowygaszający i zwiększają fagocytozę A β . W niedawnym badaniu pacjentów z AD i MCI suplementacja żywieniowa kwasami tłuszczowymi omega - 3 indywidualnie zwiększała ilość rezolwiny D $_1$, poprawiała fagocytozę A β i regulowała geny zapalne w kierunku stanu fizjologicznego, ale tylko u pacjentów z MCI. Efekty in vitro i in vivo kwasów tłuszczowych omega - 3 i SPM sugerują, że nieprawidłowa fagocytoza i przewlekły stan zapalny są związane z zaburzeniami produkcji i / lub sygnalizacji przez SPM w komórkach odpornościowych. Zastosowanie większości SPMs wiązało się z poprawą parametrów neurozapalenia [42]. Wciąż jednak istnieje luka w wiedzy na temat zastosowania SPM i ich receptorów u pacjentów z AD i zaburzeniami funkcji poznawczych. Nawiązując do wcześniejszych badań dotyczących omega - 3 - dlaczego tak ważne w większości badań było zastosowanie również EPA, nie tylko DHA, warto zwrócić uwagę na powyższe badania dotyczące wpływu poszczególnych SPMs na parametry zapalenia, również w innych jednostkach chorobowych niż otępienie, ale związanych ze stanem zapalnym w obrębie mózgowia, jak depresja [43].

Ponadto, badania przedkliniczne AD i chorobie Parkinsona (PD) sugerują dysregulację poziomów SPM. SPM wydają się być obiecującym czynnikiem neuroprotekcji AD wpływając na zmianę ekspresji genów prozapalnych, modulację funkcji makrofagów, służąc jako biomarker stanu AD i promując wygaszenie zapalenia w obrębie mózgowia. W PD dane z badań in vitro, in vivo i obserwacyjnych sugerują, że SPM są w stanie przekroczyć barierę krew - mózg, hamować aktywację mikrogleju i zmniejszać indukowane markery stanu zapalnego, prawdopodobnie w wyniku ich zdolności do obniżania szlaków sygnałowych NF κ B. Ponadto leczenie mediatorami pochodzącymi z lipidów może poprawić zaburzenia zachowania w wyniku ochrony neuronów DA i zapobiega wystąpieniu choroby Parkinsona poprzez wygaszenie zapalenia [44]. Warto przywołać w tym miejscu RCT, w którym połączono kurkuminę z SPMs w terapii bólu, w którym wykorzystano połączenie dwóch preparatów Pro - Resolve Mediators (nr 02223) i Curcumin Elite™ Turmeric Extract (nr 02467), dostarczonych przez Life Extension®. Każda kapsułka Pro - Resolve Mediators zawierała 500 mg koncentratu lipidów morskich, dostarczając 300 μ g prekursorów SPM, w tym kwasu 18 - hydroksyeikozapentaenowego (18 - HEPE), kwasu 17 - hydroksydokozaheksaenowego (17 - HDHA) i kwasu 14 - hydroksydokozaheksaenowego (14 - HDHA). 18 - HEPE jest prekursorem rezolwiny serii E, który jest przekształcany w rezolwiny RvE1 - E3, 17 - HDHA jest prekursorem rezolwiny serii D, który jest przekształcany w rezolwiny RvD1 - D6, a 14 - HDHA jest prekursorem marezyny, pochodzącym z DHA. Rezultaty badania pokazały, iż połączenie suplementów przeciwzapalnych i wspomagających gojenie się ran może zapewnić uzupełniające podejście do zwalczania bólu/dyskomfortu związanego ze stanem zapalnym [45]. Na koniec, warto, w kontekście zaburzeń funkcji poznawczych przywołać badania dotyczące szeroko badanego w RCT u pacjentów z chorobą Alzheimera preparatu Souvenaid, które wykazały skuteczność

preparatu w opóźnieniu rozwoju choroby oraz poprawie parametrów poznawczych (koncentrację uwagi, pamięć i funkcje wykonawcze) u pacjentów z AD. Im wcześniej (MCI, łagodne otępienie) zastosowany tym większy był jego wpływ na pacjentów. Souvenaid nie wpływał na zachowanie, globalną poprawę funkcji poznawczych oraz aktywności dnia codziennego [46,47]. Zastosowanie łącznie EPA i DHA wraz z SPMs może wiązać się z nasileniem wygaszenia zapalenia. Związane jest to między innymi z tym, że SPM są w stanie przekroczyć barierę krew - mózg, natomiast w przypadku EPA i DHA może być to problematyczne jako, że przyczyny leżące u podstaw niższych poziomów DHA w mózgu osób z AD nie zostały jeszcze w pełni scharakteryzowane. Jednak biorąc pod uwagę, że mózg ma ograniczoną zdolność do wytwarzania DHA de novo i uzyskuje DHA z osocza, jednym z prawdopodobnych wyjaśnień niższych poziomów DHA w mózgu w AD może być zmniejszony transport tego kwasu tłuszczowego przez barierę krew - mózg (BBB) w AD, podobnie jak wykazano w jednym mysim modelu AD, co jednak wymaga dalszych badań [48]. Warto mieć na uwadze, że rzeczywiste mechanizmy rządzące transportem BBB DHA w warunkach zdrowych nie są jasno poznane, co komplikuje związek między zmniejszonym transportem BBB DHA, a poziomami DHA w mózgu i patologią AD [48].

Literatura:

- McGrattan, A. M., McGuinness, B., McKinley, M. C., Kee, F., Passmore, P., Woodside, J. V., & McEvoy, C. T. (2019). Diet and inflammation in cognitive ageing and Alzheimer's disease. *Current nutrition reports*, 8, 53 - 65.
- World Health Organization. The ICD - 10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. World Health Organization, Geneva 1992.
- Szczechowiak, K., & Wójcik, D. (2019). Modulacja stanu zapalnego w chorobie Alzheimera a kwasy tłuszczowe omega - 3. *Aktualności Neurologiczne (Current Neurology)*, 19(1).
- Kolanowski, W. (2015). Role of omega - 3 polyunsaturated fatty acids in the course of inflammation. *Medycyna Weterynaryjna*, 71(10), 608 - 614.
- Harris, W. S. (2018). The Omega - 6: Omega - 3 ratio: A critical appraisal and possible successor. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 132, 34 - 40.
- Fiala, M., Restrepo, L., & Pellegrini, M. (2018). Immunotherapy of Mild Cognitive Impairment by ω - 3 Supplementation: Why Are Amyloid - β Antibodies and ω - 3 Not Working in Clinical Trials?. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1013 - 1022.
- Zhang, X. W., Hou, W. S., Li, M., & Tang, Z. Y. (2016). Omega - 3 fatty acids and risk of cognitive decline in the elderly: a meta - analysis of randomized controlled trials. *Aging clinical and experimental research*, 28, 165 - 166.
- Tseng, P. T., Zeng, B. S., Suen, M. W., Wu, Y. C., Correll, C. U., Zeng, B. Y., ... & Su, K. P. (2023). Efficacy and acceptability of anti - inflammatory eicosapentaenoic acid for cognitive function in Alzheimer's dementia: A network meta - analysis of randomized, placebo - controlled trials with omega - 3 fatty acids and FDA - approved pharmacotherapy. *Brain, Behavior, and Immunity*, 111, 352 - 364.
- Balachandar, R., Soundararajan, S., & Bagepally, B. S. (2020). Docosahexaenoic acid supplementation in age - related cognitive decline: A systematic review and meta - analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 76, 639 - 648.
- Yang, L., Zhao, F., Sun, Y., Wang, Z., Li, Q., Wang, H., & Lu, Y. (2023). N - 3 Polyunsaturated Fatty Acids in Elder with Mild Cognitive Impairment: A Systemic Review and Meta - Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1 - 15.
- Shao, Z., Hu, M., Zhang, D., Zeng, X., Shu, X., Wu, X., ... & Feng, H. (2022). Dose-response relationship in non - pharmacological interventions for individuals with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Journal of Clinical Nursing*, 31(23 - 24), 3390 - 3401.
- Fatkin, D., Cox, C. D., & Martinac, B. (2022). Fishing for links between omega - 3 fatty acids and atrial fibrillation. *Circulation*, 145(14), 1037 - 1039.
- Qian, F., Tintle, N., Jensen, P. N., Lemaitre, R. N., Imamura, F., Feldreich, T. R., ... & Fatty Acids and Outcomes Research Consortium (FORCE). (2023). Omega - 3 fatty acid biomarkers and incident atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology*, 82(4), 336 - 349.
- Gómez - Oliva, R., Geribaldi - Doldán, N., Domínguez - García, S., Carrascal, L., Verástegui, C., Nunez - Abades, P., & Castro, C. (2020). Vitamin D deficiency as a potential risk factor for accelerated aging, impaired hippocampal neurogenesis and cognitive decline: a role for Wnt/ β - catenin signaling. *Aging (Albany NY)*, 12(13), 13824.
- Chhetri JK, de Souto Barreto P, Soriano G, et al. 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. *Experiment Gerontol* 2018;111:71 - 7
- Chen, W. Y., Cheng, Y. C., Chiu, C. C., Liu, H. C., Huang, M. C., Tu, Y. K., & Kuo, P. H. (2023). Effects of Vitamin D Supplementation on Cognitive Outcomes: A Systematic Review and Meta - Analysis. *Neuropsychology Review*, 1 - 13.
- Harse, J. D., Marriott, R. J., Zhu, K., Murray, K., & Bucks, R. S. (2023). Vitamin D status and cognitive performance in community - dwelling adults: A dose - response meta - analysis of observational studies. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 101080.
- Jayedí, A., Rashidy - Pour, A., & Shab - Bidar, S. (2019). Vitamin D status and risk of dementia and Alzheimer's disease: A meta - analysis of dose - response. *Nutritional neuroscience*, 22(11), 750 - 759
- Kang, J. H., Vyas, C. M., Okereke, O. I., Ogata, S., Albert, M., Lee, I. M., ... & Manson, J. E. (2021). Effect of vitamin D on cognitive decline: Results from two ancillary studies of the VITAL randomized trial. *Scientific reports*, 11(1), 23253.
- Płudowski, P., Kos - Kudła, B., Walczak, M., Fal, A., Zozulińska - Ziólkiewicz, D., Sieroszewski, P., ... & Misiorowski, W. (2023). Guidelines for preventing and treating vitamin D deficiency: a 2023 update in Poland. *Nutrients*, 15(3), 695.
- Szczechowiak, K., Diniz, B. S., & Leszek, J. (2019). Diet and Alzheimer's dementia - Nutritional approach to modulate inflammation. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 184, 172743.
- Yeung, L. K., Alschuler, D. M., Wall, M., Luttmann - Gibson, H., Copeland, T., Hale, C., ... & Brickman, A. M. (2023). Multivitamin Supplementation Improves Memory in Older Adults: A Randomized Clinical Trial. *The American journal of clinical nutrition*.
- Ebbing, M., Bønaa, K. H., Nygård, O., Arnesen, E., Ueland, P. M., Nordrehaug, J. E., ... & Vollset, S. E. (2009). Cancer incidence and mortality after treatment with folic acid and vitamin B12. *Jama*, 302(19), 2119 - 2126.
- Chin EW, Goh EL. Modulating neuronal plasticity with choline. *Neural Regen Res* 2019;14(10):1697
- Szczechowiak, K. *Medical Tribune Polska*, 2020
- Sagaro, G. G., Traini, E., & Amenta, F. (2023). Activity of Choline Alfoscerate on Adult - Onset Cognitive Dysfunctions: A Systematic Review and Meta - Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease*, (Preprint), 1 - 12.
- Baumel, B. S., Doraiswamy, P. M., Sabbagh, M., & Wurtman, R. (2021). Potential neuroregenerative and neuroprotective effects of uridine/choline - enriched multinutrient dietary intervention for mild cognitive impairment: a narrative review. *Neurology and therapy*, 10, 43 - 60.
- Olivera - Pueyo, J., & Pelegrín - Valero, C. (2017). Dietary supplements for cognitive impairment. *Actas espanolas de psiquiatria*, 45.
- Bonvicini, M., Travaglini, S., Lelli, D., Antonelli Incalzi, R., & Pedone, C. (2023). Is citicoline effective in preventing and slowing down dementia?—a systematic review and a meta - analysis. *Nutrients*, 15(2), 386.
- Secades, J. J., Alvarez - Sabin, J., Castillo, J., Diez - Tejedor, E., Martinez - Vila, E., Rios, J., & Oudovenko, N. (2016). Citicoline for acute ischemic stroke: a systematic review and formal meta - analysis of randomized, double - blind, and placebo - controlled trials. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 25(8), 1984 - 1996.
- Barczak, A. (2019). Czy interwencje dietetyczne mogą opóźnić rozwój otępienia u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi?. *Aktualności Neurologi-*

czne (*Current Neurology*), 19(2).

32. Kuszewski, J. C., Wong, R. H. X., & Howe, P. R. C. (2018). Can curcumin counteract cognitive decline? Clinical trial evidence and rationale for combining ω - 3 fatty acids with curcumin. *Advances in Nutrition*, 9(2), 105 - 113.

33. Ebrahimkhani, S., Ghavamzadeh, S., & Mehdizadeh, A. (2020). The effects of vitamin D and curcuminoids supplementation on anthropometric measurements and blood pressure in type 2 diabetic patients with coexisting hypovitaminosis D: A double - blind, placebo - controlled randomized clinical trial. *Clinical nutrition ESPEN*, 37, 178 - 186.

34. Chaves, M. A., Baldino, L., Pinho, S. C., & Reverchon, E. (2022). Co - encapsulation of curcumin and vitamin D3 in mixed phospholipid nanoliposomes using a continuous supercritical CO2 assisted process. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 132, 104120.

35. Kuszewski, J. C., Wong, R. H., Wood, L. G., & Howe, P. R. (2020). Effects of fish oil and curcumin supplementation on cerebrovascular function in older adults: a randomized controlled trial. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 30(4), 625 - 633.

36. García - Quiroz, J., García - Becerra, R., Santos - Cuevas, C., Ramírez - Nava, G. J., Morales - Guadarrama, G., Cárdenas - Ochoa, N., ... & Díaz, L. (2019). Synergistic antitumorogenic activity of calcitriol with curcumin or resveratrol is mediated by angiogenesis inhibition in triple negative breast cancer xenografts. *Cancers*, 11(11), 1739.

37. Zhou, H., Zheng, B., & McClements, D. J. (2021). In vitro gastrointestinal stability of lipophilic polyphenols is dependent on their oil - water partitioning in emulsions: studies on curcumin, resveratrol, and quercetin. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 69(11), 3340 - 3350.

38. Shehzad, Q., Rehman, A., Jafari, S. M., Zuo, M., Khan, M. A., Ali, A., ... & Xia, W. (2021). Improving the oxidative stability of fish oil nanoemulsions by co - encapsulation with curcumin and resveratrol. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 199, 111481.

39. Hegde, M., Girisa, S., BharathwajChetty, B., Vishwa, R., & Kunnumakkara, A. B. (2023). Curcumin Formulations for Better Bioavailability: What We Learned from Clinical Trials Thus Far?. *ACS omega*, 8(12), 10713 - 10746.

40. Curry, A. M., White, D. S., Donu, D., & Cen, Y. (2021). Human sirtuin regulators: the "success" stories. *Frontiers in Physiology*, 12, 752117.

41. Serhan, C. N., Libreros, S., & Nshimiyimana, R. (2022, January). E - series resolvins metabolome, biosynthesis and critical role of stereochemistry of specialized pro - resolving mediators (SPMs) in inflammation - resolution: Preparing SPMs for long COVID - 19, human clinical trials, and targeted precision nutrition. In *Seminars in Immunology* (Vol. 59, p. 101597). Academic Press.

42. Fiala, M., Terrando, N., & Dall'Acqua, J. (2015). Specialized pro - resolving mediators from omega - 3 fatty acids improve amyloid - β phagocytosis and regulate inflammation in patients with minor cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's disease*, 48(2), 293 - 301.

43. Libreros, S., Shay, A. E., Nshimiyimana, R., Fichtner, D., Martin, M. J., Wourms, N., & Serhan, C. N. (2021). A new E - series resolvins: RvE4 stereochemistry and function in efferocytosis of inflammation - resolution. *Frontiers in Immunology*, 11, 631319.

44. Ponce, J., Ulu, A., Hanson, C., Cameron - Smith, E., Bertoni, J., Wuebker, J., ... & Bhatti, D. (2022). Role of specialized pro - resolving mediators in reducing neuroinflammation in neurodegenerative disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 14, 780811.

45. Jaja - Chimedza, A., Hirsh, S., Bruce, D., Bou - Sliman,

T., Joyal, S., & Swick, A. G. (2022). The effects of an SPM - enriched marine oil and bioavailable curcumin combination on inflammation - associated discomfort in generally healthy individuals: a virtual open - label pilot study. *Translational Medicine Communications*, 7(1), 25.

46. Baumel, B. S., Doraiswamy, P. M., Sabbagh, M., & Wurtman, R. (2021). Potential neuroregenerative and neuroprotective effects of uridine/choline - enriched multinutrient dietary intervention for mild cognitive impairment: a narrative review. *Neurology and therapy*, 10, 43 - 60.

47. Cummings, J., Passmore, P., McGuinness, B., Mok, V., Chen, C., Engelborghs, S., ... & Chu, L. W. (2019). Souvenaid in the management of mild cognitive impairment: an expert consensus opinion. *Alzheimer's research & therapy*, 11, 1 - 11.

48. Pan, Y., Khalil, H., & Nicolazzo, J. (2015). The impact of docosahexaenoic acid on Alzheimer's disease: is there a role of the blood - brain barrier?. *Current clinical pharmacology*, 10(3), 222 - 241.

NOWOŚĆ

Novabrain

Suplement diety



Wspomaga:

pracę mózgu¹



pamięć



funkcje poznawcze²



¹Kwas DHA wpływa na utrzymywanie prawidłowego funkcjonowania mózgu. Korzystne działanie występuje w przypadku spożywania 250 mg DHA dziennie.

²Witamina B6 pomaga w utrzymaniu prawidłowych funkcji psychologicznych.

