

Wpływ niedoborów witamin i mikroelementów na występowanie zaburzeń poznawczych w populacji geriatrycznej

The impact of vitamin and micronutrient deficiencies on the occurrence of cognitive disorders in the geriatric population



dr n. med. Anna Citko

Indywidualna Praktyka Lekarska, Białystok

ORCID: 0000-0001-9668-0554

Nr art. Lek.202301.01

■ **Słowa kluczowe:** zaburzenia pamięci, witamina D, witamina B₁₂, kwas foliowy.

■ **Streszczenie:** Pogorszenie funkcji poznawczych – objawiające się jako zaburzenie orientacji i/lub trudności w zapamiętywaniu, ocenianiu, rozumieniu i podejmowaniu decyzji oraz zaburzenia innych funkcji poznawczych – występuje często w starszym wieku. Wynika ono z komórkowego procesu starzenia się struktur mózgu. Obejmuje wiele różnych zaburzeń neurologicznych, od łagodnych zaburzeń poznawczych do jawnego otępienia. Przeciętne trwanie życia na świecie osiągnęło 71,4 lat, co oznacza, że w najbliższych latach kraje rozwijające się zostaną dramatycznie dotknięte społeczno-ekonomicznymi skutkami dysfunkcji poznawczych. To skłania do poszukiwania środków zapobiegających rozwojowi takiej sytuacji. Coraz więcej doniesień wskazuje na rolę niedoboru wybranych witamin w rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych. Tytułem przykładu, witamina D ma właściwości przeciwzapalne, przeciwtleniające i neuroprotektoryjne. Poziomy witaminy D są istotnie niższe u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi w porównaniu ze zdrowymi osobami. Niedobór witaminy B₁₂ i kwasu foliowego może powodować rozległe deficyty poznawcze, takie jak spowolnienie, zaburzenia pamięci, które mogą osiągać rozmiar otępienia. Jednym z mechanizmów wpływających na rozwój zmian otępiennych przy niedoborze witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego jest ich sprzężenie z metabolizmem homocysteiny. Antyoksydanty takie jak witamina C, E i beta-karoten mają istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Ich niskie stężenie w surowicy przyczynia się do pogorszenia funkcji poznawczych i rozwoju otępienia, które następuje w mechanizmie stresu oksydacyjnego. Przypuszcza się, że witamina B₁₂ bierze udział w mielinizacji neuronów. Niedobór witaminy B₁ (tiaminy) może powodować apoptozę komórek nerwowych i zaburzenia pamięci. Mianem witaminy F (od ang. *fatty acids*) określa się nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6. Jej niedobór może sprzyjać rozwojowi choroby Alzheimera. Z kolei niedobór niektórych mikroelementów może zwiększyć ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera, a także przyspieszyć jej progresję. W związku z powyższymi faktami zasadne wydaje się stosowanie preparatów witaminowo-mineralnych w grupie pacjentów geriatrycznych, co potwierdzają wyniki badań. Bezpieczeństwo ich stosowania potwierdzają też długookresowe badania kliniczne.

■ **Keywords:** cognitive disorders, vitamin D, vitamin B₁₂, folic acid.

■ **Abstract:** Cognitive decline – manifested as disorientation and/or difficulties in remembering, evaluating, understanding and making decisions and other cognitive functions – is common in old age. They result from the cellular aging process of brain structures. It covers a wide variety of neurological disorders from mild cognitive impairment to overt dementia. The average life expectancy in the world has reached 71.4 years, which means that in the coming years developing countries will be dramatically affected by the socio-economic consequences of cognitive dysfunctions. This prompts the search for measures to prevent the development of such a situation. More and more reports indicate the role of deficiency of selected vitamins in the development of cognitive dysfunction. By way of example, vitamin D has anti-inflammatory, antioxidant and neuroprotective properties. Vitamin D levels are significantly lower in cognitively impaired patients compared to healthy individuals. Deficiency of vitamin B₁₂ and folic acid can cause extensive cognitive deficits such as slowness, memory impairment, which can reach the size of dementia. One of the mechanisms influencing the development of dementia in the case of vitamin B₁₂ and folic acid deficiency is their coupling with homocysteine metabolism. Antioxidants such as vitamins C, E and beta-carotene are important for the proper functioning of the brain. Their low concentration in the serum contributes to the deterioration of cognitive functions and the development of dementia, which occurs as a result of oxidative stress. It is assumed that vitamin B₁₂ is involved in the myelination of neurons. Vitamin B₁ (thiamine) deficiency can cause apoptosis of nerve cells and memory disorders. Vitamin F (from fatty acids) is defined as omega-3 and omega-6 unsaturated fatty acids. Its deficiency of vitamin F may promote the development of Alzheimer's disease. In turn, a deficiency of certain vitamin and mineral preparation may increase the risk of Alzheimer's disease and accelerate its progression. In view of the above facts, it seems reasonable to use multivitamin preparations in the group of geriatric patients, which is confirmed by the results of the research. The safety of their use is confirmed by long-term clinical trials.

■ Wprowadzenie

Pogorszenie funkcji poznawczych – objawiające się jako zaburzenie orientacji i/lub trudności w zapamiętywaniu, ocenianiu, rozumieniu i podejmowaniu decyzji oraz zaburzenia innych funkcji poznawczych – występuje często w starszym wieku. Wynika ono z komórkowego procesu starzenia się struktur mózgu. Obejmuje wiele różnych zaburzeń neurologicznych, od łagodnych zaburzeń poznawczych do jawnego otępienia [1].

Łagodne zaburzenia poznawcze oznaczają subiektywne i obiektywne ograniczenie jednej lub kilku domen poznawczych z jednoczesnym zachowaniem kompetencji w codziennym życiu [2]. Wydaje się, jakkolwiek nie jest to jeszcze potwierdzone ukierunkowanymi badaniami, że rzeczywiste łagodne zaburzenia pamięci charakteryzują się tym, iż upośledzona jest tylko jej „gotowość”. Po krótkiej lub dłuższej chwili namysłu dana osoba przypomina sobie odnośne treści. Zatem zaburzenia pamięci dotyczą w przypadku tego schorzenia głównie odtwarzania informacji i koncentracji uwagi;

inaczej niż w przebiegu choroby Alzheimera [3]. Występują u 15–30% osób po 60. r.ż. [4]. Znaczna część pacjentów (40–70%) nawet po 10 latach nie zachoruje na otępienie [2]. Nie ustalono jednoznacznie czynników ryzyka progresji otępienia. U chorych, u których do niego dochodzi, łagodne zaburzenia poznawcze są najczęściej klinicznym przejawem toczącego się już procesu zwyrodnienia alzheimerowskiego, znacznie rzadziej innych procesów zwyrodnieniowych. Poza tym przyczyną łagodnych zaburzeń poznawczych może być także naczyniopochodne uszkodzenie mózgu, najczęściej dotyczące struktur podkorowych lub struktur mózgowych strategicznych dla procesów pamięciowych (wzgórze, zakręt kątowy, układ limbiczny) [4].

Otępienie według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia jest zespołem spowodowanym chorobą mózgu zwykle o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym zaburzone są funkcje poznawcze, takie jak: pamięć, rozumienie, zdolność uczenia się, liczenie, myślenie, zdolność do porównywania, oceniania,

dokonywania wyborów. Upośledzeniu funkcji poznawczych zwykle towarzyszy, a czasem je poprzedza, obniżenie kontroli nad reakcjami emocjonalnymi, społecznymi, zachowaniem i motywacją [5].

Rozpowszechnienie otępienia w całej populacji geriatrycznej wynosi ok. 10–12%, z wyraźnym wzrastaniem częstości w kolejnych przedziałach wiekowych. Na progu starości otępienie obserwuje się u kilku procent chorych, ale już po 80. r.ż. u ok. 20%, a od 90. r.ż. aż u 33–50% osób.

Najczęstszą przyczyną otępień są zmiany o charakterze neurodegeneracyjnym, a wśród nich przede wszystkim choroba Alzheimera, która według najnowszych danych stanowi 50–70% przypadków demencji.

W przebiegu choroby Alzheimera odkładające się patologiczne białka, wśród nich beta-amyloid oraz hiperfosforylowane białko tau, prowadzą do śmierci neuronów, powodując w efekcie zmniejszenie produkcji przekaźników mózgowych, w tym acetylocholinę [6,7]. Zwyródnienie alzheimerowskie to proces heterogenny, który obejmuje odkładanie się beta-amyloidu w neuropilu, obecność włóknkowych depozytów patologicznie fosforylowanego białka tau wewnątrz neuronów, kongofilną angiopatię (w 85–90% przypadków choroby Alzheimera złoży amyloidu odkładają się w ścianach naczyń różnego kalibru), reaktywne astrocyty, aktywowane komórki mikrogleju i inne czynniki zapalenia. Obecność tych zmian i procesów odpowiada za postępujący zanik synaps, a następnie za obumieranie neuronów.

Przypuszcza się, że choroba Alzheimera objawi się dopiero wtedy, gdy nastąpi śmierć krytycznej liczby neuronów odpowiedzialnych za poszczególne funkcje poznawcze [6]. Zatem stres oksydacyjny oraz związany z nim stan zapalny mają istotne znaczenie w rozwoju tego schorzenia. Także hiperhomocysteinemia może wpływać na szybkość odkładania się beta-amyloidu w mózgu [8]. Głównym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby jest wiek [7,8]. Wśród przy-

czyn rozwoju tego schorzenia bierze się także pod uwagę takie czynniki jak: obciążenia genetyczne, patologia układu naczyniowego, toczące się w organizmie chorego przewlekłe procesy zapalne, zaburzenia snu [6].

Do innych przyczyn otępienia należą:

- otępienie z ciałami Lewy'ego (10–15% przypadków);
- otępienie naczyniopochodne (10% przypadków);
- otępienie czołowo-skroniowe (8–10% przypadków);
- otępienie mieszane (25–40% przypadków) – współwystępowanie w mózgu zmian naczyniopochodnych i zwyródnienia o charakterze alzheimerowskim [5].

Przeciętne trwanie życia na świecie osiągnęło 71,4 lat, co oznacza, że w najbliższych latach kraje rozwijające się zostaną dramatycznie dotknięte społeczno-ekonomicznymi skutkami dysfunkcji poznawczych. To skłania do poszukiwania środków zapobiegających rozwojowi takiej sytuacji [1].

Coraz więcej doniesień wskazuje na rolę niedoboru wybranych witamin w rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych [2].

■ Wpływ niedoborów wybranych witamin i mikroelementów na rozwój zaburzeń funkcji poznawczych

Witamina D

Termin „witamina D” obejmuje grupę związków chemicznych należących do steroidów. Najważniejsze dla człowieka to: witamina D₂ (ergokalcyferol) i D₃ (cholekalcyferol), które różnią się budową łańcucha bocznego [9]. Obie te formy pod wpływem energii słonecznej ulegają przemianom, które prowadzą do powstania aktywnych metabolitów. Cykl ten znany jest pod nazwą „system endokrynną witaminy D” i przebiega w dwóch etapach: pierwszy etap hydrosylacji zachodzi w wątrobie na pozycji 25, pod wpływem którego wytwarza się 25-hydroksywi-

tamina D [25 (OH) D₃] – substancja wykazująca umiarkowaną aktywność biologiczną i stanowiąca główną postać witaminy D w krwiobiegu; z kolei drugi etap przemian zachodzi w nerkach, mózgu i innych narządach – hydroksylacja w pozycji 1alfa, prowadząc do syntezy 1,25-dihydroksywitaminy D [1,25 (OH)₂D₃] – kalcytriol, który został uznany za hormon i znany jest jako najbardziej aktywna forma witaminy D w organizmie człowieka. Aktywność biologiczna witaminy D zauważalna jest wobec układów: szkieletowego, krążenia, rodnego, mięśniowego i nerwowego.

Czynnikiem, który ogranicza syntezę cholekalcyferolu, jest nieunikniony proces starzenia się [10]. Ilość 7-dehydrocholesterolu w skórze spada, nawet o 75% u osób po 70. r.ż. [22]. Dodatkowo do niedoboru tej witaminy przyczynia się stosowanie znacznych ilości leków, wielochorobowość oraz niepełnosprawność zmniejszająca ekspozycję na promieniowanie słoneczne.

Niedobór witaminy D stwierdza się u 5% do 25% osób starszych mieszkających samodzielnie i u 60% do nawet 80% osób przebywających w domach opieki [10].

Witamina D przenika przez barierę krew-mózg, ale jest również syntezowana w mózgu [9]. Ma właściwości przeciwzapalne, przeciwutleniające i neuroprotektoryjne [11]. Kalcytriol, wpływając na ekspresję różnych genów, reguluje syntezę produktów takich jak neutropiny, czynniki wzrostu, białka wiążące wapń, oksytocyna oraz enzymy – acetylocholinoesteraza (ACh) odpowiedzialna za syntezę acetylocholiны i gammaglutamylotranspeptydaza (GGTP). Współczesne badania sugerują, że metabolity witaminy D mogą wpływać na zachowanie funkcji poznawczych poprzez ich specyficzne działanie neuroprotektoryjne. Osoby z obniżonym stężeniem witaminy D osiągają gorsze wyniki w testach badających funkcje poznawcze [9].

Poza tym jej niedobór jest jednym z czynników warunkujących wystąpienie choroby Alzheimera. Witamina D poprzez obecność receptorów jądro-

wych VDR w neuronach i komórkach glejowych w hipokampie, korze mózgowej, substancji podkorowej, we wszystkich regionach odpowiedzialnych za funkcje poznawcze, może wykazywać działanie plejotropowe w obrębie układu nerwowego. Wiązanie witaminy D z VDR ochrania neurony przed chorobą Alzheimera i procesami degeneracyjnymi [10]. Pojawiają się dowody sugerujące jej rolę w redukcji beta-amyloidu i fosforylowanego białka tau. Poziomy witaminy D są istotnie niższe u pacjentów z chorobą Alzheimera i zaburzeniami poznawczymi w porównaniu z osobami zdrowymi [11]. Należy zaznaczyć, że potwierdzono istotne powiązanie pomiędzy niedoborem tej witaminy a otępieniem – silniejsze w przypadku jej ciężkiego niedoboru (< 10 mg/ml) w porównaniu z umiarkowanym (10–20 ng/ml) [12].

Witaminy z grupy B

Witaminy z grupy B obejmują witaminy rozpuszczalne w wodzie, które są prekursorami koenzymów [13].

Witamina B₁₂ (kobalamina) jest jedną spośród ośmiu rozpuszczalnych w wodzie witamin z grupy B. Od dawna wiadomo, że jest to związek pełniący kluczową rolę w zapewnieniu właściwego funkcjonowania układu nerwowego i układu krwiotwórczego [14].

Wchłanianie witaminy B₁₂ odbywa się w końcowym odcinku jelita krętego w obecności glikoproteiny (tzw. czynnika wewnętrznego, czynnik Castle'a) wytwarzanej przez komórki okładzinowe żołądka. Kobalamina, wiążąc się z tą glikoproteina, tworzy czynnik hematopoezy, który bierze udział w powstawaniu komórek krwi w układzie krwiotwórczym. Uczestniczy też w erytropoezie w szpiku kostnym (powstawanie krwinek czerwonych) oraz bierze udział w syntezie DNA i RNA w erytroblastach. Jest również niezbędna w przemianach metabolicznych tłuszczów i węglowodanów oraz w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego (budowa otoczki mielinowej, tworzenie przekaźników

Centrum

CENTRUM
to najlepiej
klinicznie przebadane
multiwitaminy
na świecie**



Pacjent dbający o **odporność**
organizmu



**Witamina C, D, B6, B12, Magnez
i Wapń** przyczynia się do utrzymania
prawidłowego metabolizmu
energetycznego¹



Witamina C, D, B6, B12, Cynk
pomagają w prawidłowym funkcjonowaniu
układu odpornościowego¹



Witamina C, B2 i Cynk
pomagają w ochronie komórek przed
stresem oksydacyjnym¹



CENTRUM IMMUNO VITAMIN C MAX

- Wysokie dawki Wit. C i D
- Forma saszetek
- Rozpuszczalne nawet w zimnej wodzie
- Suplement diety



CENTRUM IMMUNO Z WYCIĄGIEM Z CZARNEGO BZU

- Ekstrakt z czarnej bzu (Sambucus Nigra)
- Forma żelatynowych kapsułek
- Suplement diety

nerwowych). Udział witaminy B_{12} w procesach metabolicznych w organizmie człowieka dotyczy także metabolizmu DNA (przemiany puryn i pirymidyn). Kobalamina jest kofaktorem dwóch enzymów: syntazy metioninowej (tworzenie metioniny z homocysteiny) i mutazy metylomalonylo-CoA (konwersja metylomalonylo-CoA do sukcyntylo-CoA). Bierze ona udział w procesie przemiany kwasu foliowego do biologicznie aktywnego tetrahydrofolianu i razem z nim pełni ważną funkcję w stabilności genomu człowieka.

Głównym źródłem witaminy B_{12} jest mięso i produkty mięsne. Największe jej ilości zawierają wątroba i nerki. Do tej pory nie wykryto kobalaminy w żadnych pokarmach pochodzenia roślinnego [15].

W sposób szczególny na niedobór witaminy B_{12} narażone są osoby w wieku podeszłym [14,15]. Prawdziwe rozpowszechnienie jej niedoboru wśród ludzi nie jest do końca znane – podawane przez różnych autorów wartości odsetkowe wahają się między 0,6% a 46%, zależnie od metody stosowanej podczas ustalania rozpoznania i populacji badania, mówi się jednak o wzroście ryzyka tego niedoboru wraz z wiekiem [15]. Zakłada się, że ok. 25% osób w wieku powyżej 80 lat ma niedobory witaminy B_{12} [2]. Obecnie uważa się, że główną przyczyną jej niedoboru w wieku podeszłym (60–70% przypadków) jest zespół złego wchłaniania tej witaminy z pożywienia, a choroba Adisona-Biermera to ok. 15–25% przyczyn niedoboru witaminy B_{12} w starości. Częstość występowania zespołu złego wchłaniania witaminy B_{12} to 10–30% ogólnej populacji osób starszych; niedobór czynnika wewnętrznego dotyczy 1–2% osób starszych. Najczęstszą przyczyną zaburzeń wchłaniania tej witaminy jest zapalenie zanikowe żołądka typu B, z achlohydrią, która utrudnia oddzielenie witaminy B_{12} od białek znajdujących się w żywności oraz sprzyja nadmiernemu rozplemowi bakterii w jelicie, a w efekcie – zmniejszonej dostępności witaminy B_{12} [15]. Do innych przyczyn jej niedoboru

można zaliczyć stosowanie inhibitorów pompy protonowej, dietę wegetariańską względnie wegańską [2]. Poza tym niedobory mogą występować w przypadku leczenia metforminą. Metformina, pochodna biguanidu, jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwhiperglykemicznym na świecie. Szacuje się, że od 5,8% do 33% chorych leczonych metforminą, w tym osób w wieku podeszłym i starczym, charakteryzuje się obniżonym poniżej wartości referencyjnych stężeniem witaminy B_{12} w organizmie [16].

Należy jednak pamiętać, że w przypadku postaci zanikowego zapalenia żołądka utrudnione jest wchłanianie witaminy B_{12} z żywności, ale nie z suplementów i żywności suplementowanej, spożywanej na przykład w postaci chleba [15].

Kwas foliowy (folacyna, folan, witamina B_9) jest związkem o dużym znaczeniu dla prawidłowego funkcjonowania organizmu człowieka. Jego odpowiednia podaż jest niezbędna dla właściwego przebiegu wielu biochemicznych procesów zachodzących w ustroju, m.in. syntezy DNA i aminokwasów, wzrostu erytrocytów, funkcjonowania układu nerwowego.

Najbogatszymi źródłami folianów są surowe lub krótko gotowane zielone warzywa liściaste, takie jak brokuły, brukselka, szpinak, kapusta włoska, szparagi czy też sałata. Duże ilości folianów zawierają nasiona roślin strączkowych – groch, fasola, soja [17].

U osób w wieku podeszłym niedobór folianów może wynikać z zaburzeń trawienia oraz stanów zapalnych błony śluzowej układu pokarmowego. Jednak suplementację w tej grupie ludności należy prowadzić z rozwagą, ponieważ wysoka podaż kwasu foliowego może maskować często występujący u osób starszych niedobór witaminy B_{12} [18].

Pod nazwą **witaminy B_6** kryją się trzy zastępujące się pirydyny. Aktywną postacią witaminy B_6 jest pirofosforan pirydoksalu, będący najważniejszym koenzymem metabolizmu aminokwasów. Źródła tej witaminy to m.in. mleko, ryby, drób, pełnoziarniste zboże [13].

Niedobór wymienionych wcześniej witaminy B₁₂ i kwasu foliowego może powodować rozległe deficyty poznawcze, takie jak spowolnienie, zaburzenia pamięci i zaburzenia psychiczne, które mogą osiągać rozmiar otępienia [2]. Może to wynikać z tego, że do przyczyn **hiperhomocysteinemii** należy niedobór kwasu foliowego oraz witamin: B₆ i B₁₂. Wymienione witaminy są niezbędne do usuwania homocysteiny poprzez jej przekształcanie do metioniny lub cysteiny [19]. Hiperhomocysteinemia wiąże się z rozwojem patologii naczyń, a co za tym idzie – z atrofią mózgu, przede wszystkim przyśrodkowych części płatów skroniowych, co potwierdzono w badaniach z użyciem rezonansu magnetycznego [20]. Przyspiesza także zmiany mikroangiopatyczne w naczyniach [19,20]. Poprzez swoje aterogenne działanie homocysteina przyspiesza rozwój otępienia naczyniopochodnego [21]. Należy także zaznaczyć, że choroba Alzheimera jest często związana z miażdżycą naczyń [6,21]. Hiperhomocysteinemia odgrywa ważną rolę w patogenezie tego schorzenia [22]. Bierze również udział w neurodegeneracji, niezależnie od współwystępowania miażdżycy [21]. Hiperhomocysteinemia dotycząca układu nerwowego może rozwijać się wcześniej niż w innych tkankach. Przypuszcza się, że homocysteina może niszczyć neurony poprzez zapoczątkowanie apoptozy i nadwrażliwości na ekscytotoksyczność. Powoduje to zmniejszenie objętości hipokampa i może przyczyniać się do rozwoju chorób neurodegeneracyjnych [19].

Przypuszcza się także, że witamina B₁₂ bierze udział w mielinizacji neuronów [2].

Witamina B₁ (tiamina) ma dwa heterocykliczne pierścienie: pirymidynowy oraz tiazolowy. Jej aktywną postacią jest difosfotiamina. Do źródeł tej witaminy należą: wieprzowina, rośliny strączkowe i nieoczyszczone ziarna zbóż [13]. Jej niedobór powoduje powstanie na poziomie neuropatologicznym symetrycznych ognisk krwawienia i obszarów niedokrwienia, najczęściej w międzymózgowiu, a w szczególności we wzgórzu i ciałach suteczkowatych. Ponadto

przyczynia się do wzrostu stresu oksydacyjnego, a przez wytworzenie kwasicy mleczanowej – do pojawienia się egzotoksyczności i zapalenia. Wszystko to przekłada się na apoptozę komórek nerwowych i utratę pamięci.

Antyoksydanty

Do antyoksydantów zaliczamy witaminę C, E i beta-karoten [20]. **Witamina C** należy do witamin rozpuszczalnych w wodzie. Aktywną jej postacią jest kwas askorbinowy [13]. Askorbinian, zjonizowana forma kwasu askorbinowego, służy jako czynnik redukujący (antyutleniacz), pełniąc następujące funkcje:

- neutralizuje reaktywne formy tlenu i azotu, m.in. anionorodnika ponadtlenkowego, rodnika hydroksylowego;
- regeneruje antyoksydanty lipofilne, takie jak witamina E oraz karotenoidy;
- regeneruje długożyciowe białka z sufhydrylowymi ugrupowaniami [13,23].

Należy jednak zaznaczyć, że działanie antyoksydacyjne witaminy C zapewniają raczej niskie dawki, gdyż witamina C w wyższych stężeniach może wykazywać działanie prooksydacyjne. Rekomenduje się stosowanie jej w dawce dobowej 90 mg. Maksymalna dawka dobową to 1 g [23]. Witamina C znajduje się w takich produktach jak jeżyny, czarna porzeczka, kiwi, czerwona i zielona papryka, zielona kapusta, brokuły, nać pietruszki, rzeżucha [23,24].

Witamina E jest pochodną związków izoprenoidowych. Największą aktywność biologiczną wykazuje alfa-tokoferol. Ze względu na lipofilność witamina E jest obecna w błonie komórkowej, gdzie chroni kwasy tłuszczowe, a szczególnie wielonienasycone kwasy tłuszczowe (np. kwas dokozaheksaenowy) przed utlenianiem i utratą funkcji. Ochrona lipidów przed peroksydacją polega na neutralizacji rodników: tlenu singletowego, aminorodnika ponadtlenkowego oraz rodnika hydroksylowego. W wyniku kontaktu z rodnikiem tokoferole ulegają utlenia-

niu, a ich regeneracja odbywa się przy udziale witaminy C [23]. Witamina E znajduje się w migdałach, nasionach słonecznika, oleju kukurydzianym, jajkach, mięsie, rybach, płatkach zbożowych i orzechach [23,24].

Beta-karoten należy do podgrupy karotenów, czyli związków niezawierających atomu tlenu w cząsteczce. Jest prekursorem witaminy A [23]. Witamina ta występuje w morelach, szpinaku, zielonej kapuście, pietruszce oraz rukwi wodnej pod postacią beta-karotenu [24].

Antyoksydanty takie jak witamina C, E i beta-karoten mają istotne znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania mózgu. Ich niskie stężenie w surowicy przyczynia się do pogorszenia funkcji poznawczych i rozwoju otępienia, które następuje w mechanizmie stresu oksydacyjnego i odkładania się beta-amyloidu. Stres oksydacyjny powoduje zmiany w błonach komórkowych neuronów – przez zaburzony metabolizm lipidów, dysfunkcję synaps i neurodegenerację. W licznych badaniach wykazano, że w chorobie Alzheimera dochodzi do szeregu zjawisk zwanych stresem oksydacyjnym i wzrostu stężeń markerów stresu oksydacyjnego. Co zaskakujące, nie pogarsza się sprawność głównych układów antyoksydacyjnych, ale obniża się stężenie i aktywność nieenzymatycznych antyoksydantów (w tym witamin A, E, C, alfa- i beta-karotenu) [20].

Wielonienasycone kwasy tłuszczowe (witamina (E))

Mianem witaminy F (od ang. *fatty acids*) określa się wielonienasycone kwasy tłuszczowe [22]. Zawierają od dwóch do sześciu podwójnych wiązań i dlatego są określane jako nienasycone. Obejmują swoją nazwą dwie grupy: omega-3 i omega-6 [23]. Najbogatszym ich źródłem są ryby morskie (łosoś, śledź, makrela, tuńczyk), oleje z ryb i ssaków morskich (kwasy eikozapentaenowy i dokozaheksaenowy), hodowlane morskie algi, olej lniany, wiesiołkowy, z kielków pszenicy, winogronowy i inne [22,23].

Do najważniejszych funkcji pełnionych przez kwas dokozaheksaenowy należy tworzenie związków o aktywności wygaszającej proces zapalny [23]. Ich obniżone stężenie może przyczyniać się do rozwoju zaburzeń poznawczych, w tym choroby Alzheimera. Związki te kształtują biofizyczne właściwości błon neuronalnych i neurotransmisję. Ich wyższe stężenia wzmagają transport serotoniny. Kwasy omega-3 stanowią m.in. główny składnik fosfolipidów neuronalnych, modulując płynność błon komórkowych poprzez oddziaływanie na cholesterol w błonie. Kwas dokozaheksaenowy stymuluje mielinizację neuronów. Obniżenie poziomu tego kwasu wykazano w mózgu pacjentów z chorobą Alzheimera, a redukcja jego poziomu osocznego koreluje z zaburzeniami poznawczymi. Przypuszcza się, że kwas dokozaheksaenowy jest odpowiedzialny za wzrost poziomu glutationu i reduktazy glutationowej, jak również jest supresorem generowania reaktywnych postaci tlenu i nadtlenków lipidowych w korze mózgowej i podwzgórzu [22].

Mikroelementy

Zwraca się także uwagę na fakt, że niedobór niektórych mikroelementów może zwiększyć ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera oraz przyspieszyć jej progresję.

Żelazo jest kluczowym elementem enzymów zaangażowanych w transport i metabolizm tlenu. To istotne w kontekście funkcjonowania poznawczego ze względu na zużycie tlenu przez tkankę mózgową [6]. Do produktów bogatych w żelazo należą: czerwone mięso, ryby (na przykład sardynki), żółtko jaj, owoce (zwłaszcza suszone, np. morele, śliwki, figi). Dieta wegetariańska i wegańska może być przyczyną niedoboru żelaza [13].

Takie jony metali jak **miedź**, **cynk** występują w organizmie w śladowych ilościach. Odpowiadają za aktywność enzymów stanowiących endogenny układ antyoksydacyjny [23]. Do źródeł pokarmowych miedzi i cynku należą: kielki pszenicy, otręby pszenne, ser żółty,

drożdże, wołowina, jaja, ryby, brokuły, orzechy włoskie [23].

Selen chroni komórki przed uszkodzeniem oksydacyjnym, gdyż wchodzi w skład peroksydazy glutationowej [13]. Występuje w postaci związków organicznych i nieorganicznych. Postać organiczna znajduje się głównie w nieprzetworzonych zbożach, mięsie, drobiu, rybach, jajkach oraz produktach mlecznych [24].

Zasadność i bezpieczeństwo stosowania preparatów wielowitaminowo-mineralnych u osób w wieku podeszłym

Biorąc pod uwagę fakt, że niedobór tak licznych grup witamin oraz wybranych mikroelementów może powodować zaburzenia funkcji poznawczych u osób w populacji geriatrycznej, zasadne wydaje się stosowanie preparatów wielowitaminowych w tej grupie chorych.

Do ciekawych wniosków doszli badacze przeprowadzający badanie COSMOS Mind 2022 (ang. *Cocoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study of the Mind*). Było to randomizowane podwójnie zaślepienie badanie, które trwało 3 lata. Jego uczestnicy zostali podzieleni na 4 grupy. Jedna grupa przyjmowała codziennie preparat multiwitaminowy oraz ekstrakt kakaowy zawierający flawonoidy, druga grupa przyjmowała tylko ekstrakt kakaowy, trzecia grupa stosowała tylko multiwitaminy i minerały, a czwarta grupa – placebo. W badaniu uczestniczyły 2262 osoby od 65. r.ż. Na początku badania, a następnie raz w roku dokonywano oceny funkcji poznawczych. Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowił wpływ ekstraktu kakaowego w porównaniu z placebo na funkcje poznawcze. Natomiast drugorzędowym punktem końcowym był wpływ multiwitamin w porównaniu z placebo na funkcje poznawcze. W ocenie funkcji poznawczych uwzględniono pamięć epizodyczną (odnoszącą się do wspomnień niedawnych przeszłych wydarzeń i doświadczeń) oraz funkcje wykonawcze (wieloskładnikowa konstrukcja

obejmująca procesy związane z planowaniem, organizacją, koordynacją, wdrożeniem i oceną wielu nietuzinkowych czynności). Nie udowodniono istnienia znaczącej poprawy wynikającej z podawania ekstraktu kakaowego. Zaobserwowano znaczącą poprawę funkcji poznawczych, w tym pamięci epizodycznej oraz funkcji wykonawczych przy codziennej suplementacji preparatem multiwitaminowo-mineralnym Centrum Silver (formulacja dostępna w USA) u osób starszych. Połączenie multiwitamin i ekstraktu z kakao nie wpłynęło na zwiększenie korzyści ze stosowania multiwitamin. Było to pierwsze badanie na tak dużą skalę, które sugeruje, że codzienne stosowanie multiwitamin może zachować albo poprawić funkcje poznawcze u osób starszych [25].

Natomiast w badaniu przeprowadzonym w Australii uczestniczyło 56 kobiet w wieku od lat 50 lat wzwyż. Przyjmowały one preparat multiwitaminowy przez 16 tygodni. U badanych nastąpiła istotna poprawa w zakresie funkcji poznawczych [26].

Li i wsp. przebadali 276 Chińczyków w podeszłym wieku. Osoby te przyjmowały preparat multiwitaminowy zawierający witaminę C, E oraz beta-karoten. U badanych zaobserwowano istotną poprawę w zakresie funkcji poznawczych. Nastąpiło także zmniejszenie ilości odkładającego się beta-amyloidu w mózgowiu [27].

Natomiast młodsza grupa badanych, 198 mężczyzn w wieku 30–55 lat, uczestniczyła w przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii randomizowanym, kontrolowanym placebo podwójnie ślepych badaniu. Połowa badanych przyjmowała preparat multiwitaminowy składający się z kompleksu witamin B, witaminy C oraz składników mineralnych. Uczestnicy wypełniali ankietę przygotowaną na potrzeby badania oceniającą m.in. funkcje poznawcze dzień przed oraz w 7., 14., 21. i 28. dniu po rozpoczęciu badania. Osoby przyjmujące preparat multiwitaminowy charakteryzowały się lepszą koncentracją uwagi

w porównaniu do badanej grupy przyjmującej placebo [28].

Bezpieczeństwo stosowania multiwitamin poddano ocenie w długookresowych badaniach klinicznych [26,29]. Badanie Physician's Health Study II było przełomowym randomizowanym badaniem dotyczącym preparatu multiwitaminowego Centrum Silver vs. placebo. Wzięło w nim udział 14 651 amerykańskich lekarzy w wieku od 50 lat wzwyż, którzy stosowali przez 11 lat preparat multiwitaminowy Centrum Silver (formulacja dostępna w USA) bądź placebo. Nie odnotowano istotnych przypadków negatywnych wpływu na zdrowie tego suplementu diety [29]. Podobnie w badaniu Macpherson i wsp. nie stwierdzono działania hepatotoksycznego preparatów multiwitaminowych u badanych kobiet w wieku od 50 lat wzwyż [26].

■ Podsumowanie

Pogorszenie funkcji poznawczych, które objawia się jako zaburzenie orientacji i/lub trudności w zapamiętywaniu, ocenianiu, rozumieniu i podejmowaniu decyzji oraz zaburzenia innych funkcji poznawczych, występuje często w starszym wieku. Wynika z komórkowego procesu starzenia się struktur mózgu. Obejmuje wiele różnych zaburzeń neurologicznych, od łagodnych zaburzeń poznawczych do otępienia. Starzenie się społeczeństw na świecie sprawia, że w najbliższych latach kraje rozwijające się zostaną dramatycznie dotknięte społeczno-ekonomicznymi skutkami dysfunkcji poznawczych. To skłania do poszukiwania środków zapobiegających rozwojowi takiej sytuacji [1].

Coraz bardziej zwraca się uwagę na rolę niedoboru wybranych witamin i niektórych mikroelementów w rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych [2,6].

Tytułem przykładu, witamina D ma właściwości przeciwzapalne, przeciwutleniające i neuroprotektoryjne. Jej poziom jest istotnie niższy u pacjentów z zaburzeniami poznawczymi w porównaniu ze zdrowymi osobami [11]. Niedobór

witaminy B₁₂ i kwasu foliowego może powodować rozległe deficyty poznawcze, takie jak spowolnienie, zaburzenia pamięci, które mogą osiągać rozmiar otępienia [2]. Jednym z mechanizmów wpływających na rozwój zmian otępiennych przy niedoborze witaminy B₁₂ oraz kwasu foliowego jest ich sprzężenie z metabolizmem homocysteiny [21]. Przypuszcza się, że witamina B₁₂ bierze udział w mielinizacji neuronów [2]. Natomiast niedobór witaminy F może sprzyjać rozwojowi choroby Alzheimera [22].

Z kolei niedobór niektórych mikroelementów (na przykład żelaza, cynku, miedzi) może zwiększyć ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera, a także przyspieszyć jej progresję [6].

Osoby leczone z powodu choroby Alzheimera powinny stosować suplementy diety zawierające m.in. nienasycone kwasy tłuszczowe omega-3 i omega-6 oraz witaminy (np. D, B, E), mikroelementy (np. żelazo, cynk, miedź) celem minimalizacji stresu oksydacyjnego i w efekcie zmniejszenia stanu zapalnego, a także celem aktywizacji neuroprotekcji [30].

Biorąc pod uwagę fakt, że niedobory tak licznych witamin i mikroelementów mogą wpływać na pogorszenie funkcji poznawczych u osób w wieku podeszłym lub starszym, uzasadnione wydaje się stosowanie preparatów witaminowo-mineralnych [6,25]. Należy także zwrócić uwagę na fakt, że wraz z wiekiem rośnie ryzyko występowania niedożywienia [31]. Długookresowe badania kliniczne potwierdziły bezpieczeństwo stosowania preparatów witaminowo-mineralnych [26,27]. © ®

Nadesłano: 23-01-2023

Adres do korespondencji: redakcja@lekwpolsce.pl

Piśmiennictwo:

1. Polidori MC, Nelles G, Senin U, Mecoci P. Pogorszenie funkcji poznawczych W: Wieczorkowska- Tobis K, Neumann- Podczaszka A (red.): Geriatria. Praktyczny przewodnik. PZWL Warszawa 2021 wyd. 1; ss. 75-92.
2. Oberhofer M, Basseti CL, Muri RW, Gohl K, Felbeck A, Kagi G, et al. Postacie otępienia W: Felbecker A, Limmroth V, Tettenborn B (red): Choroby otępienne. Edra Urban & Partner Wrocław 2020 wyd. 1; ss.41-89.
3. Prusiński A. Neurologia kliniczna. PZWL Warszawa 2005, wyd. 3.
4. Barcikowska M. Łagodne zaburzenia poznawcze W: Gajewski M (red): Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna Kraków 2020 wyd. 1; ss.2299-2300.

5. Barcikowska M. Zaburzenia otepienne W: Cybulski M, Krajewska-Kulak E (red): Wielkie zespoły geriatryczne. Edra Urban & Partner Wrocław 2021 wyd. 1; ss. 5-21.
6. Barcikowska M. Przyczyny choroby Alzheimera W: Barcikowska M, Parnowski T (red): Choroba Alzheimera 1906-2021. PZWL Warszawa 2022 wyd. 1; ss. 1-9.
7. Klich-Rączka A. Otepienia i choroba Parkinsona W: Gąsowski J (red): Geriatria. Wybrane zagadnienia. Medycyna Praktyczna Kraków 2020 wyd.1; ss. 201-220.
8. Dudkowiak R, Gryglas A, Poniewierka A, Poniewierka E. Rola czynników ryzyka w etiopatogenezie i przebiegu choroby Alzheimera. Aktualn Neurol 2013;13(2):109-118.
9. Józefowicz O, Rabe-Jabłońska J, Bogacewicz J, Woźniacka A. Rola witaminy D3 w patogenezie schorzeń psychicznych. Psychiatria i Psychologia Kliniczna Rok? 9(3):200-206.
10. Bieniek J, Brończyk-Puzoń A, Nowak Jm Dittfeld A, Koszowska A, Kulik K. Witamina D – wskaźnik zdrowia u osób starszych w wybranych chorobach neurodegeneracyjnych. Geriatria 2014;8:49-55.
11. Sultan S, Taimuri U, Basnan SA, Ai-Orabi WK, Awadallah A, Almovald F, et al. Low Vitamin D and Its Association with Cognitive Impairment and Dementia. J Aging Res 2020 30;2020:6097820. doi: 10.1155/2020/6097820. PMID: 32399297; PMCID: PMC7210535.
12. Chai B, Gao F, Wu R, Dong T, Gu C, Lin Q, Zhang Y. Vitamin D deficiency as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease: an updated meta-analysis. BMC Neurol 2019;13;19(1):284. doi: 10.1186/s12883-019-1500-6. PMID: 31722673; PMCID: PMC6854782.
13. Koolman J, Rohm KH. Taschenatlas der Biochemie Georg Thieme Verlag Stuttgart 2003 wyd. 2.
14. Zabrocka J, Wojszel ZB. Niedobór witaminy B12 w wieku podeszłym – przyczyny, następstwa, podejście terapeutyczne. Geriatria 2013;7(1);24-32.
15. Mziray M, Domagała P, Żuralska R, Siepsiak M. Witamina B12 – skutki niedoboru, zasadność terapii i suplementacji diety u osób w wieku podeszłym. Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu. 2016;3(48):295–301. doi: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2016.14>.
16. Gumprecht J, Długaszek M, Niemczyk A, Pyryt M, Olszańska E, Gubała M, et al. Is it necessary to be afraid of vitamin B12 deficiency during metformin treatment? Clin Diabetol 2016;5;6:195–198. doi: 10.5603/DK.2016.0033.
17. Cieślak E, Kościel A. Kwas foliowy – występowanie i znaczenie. Probl Hig Epidemiol 2012;93(1):1-7.
18. Kapka-Skrzypczak L, Niedźwiecka J, Skrzypczak M, Wojtyła A. Kwas foliowy – skutki niedoboru i zasadność suplementacji. Med Og Nauk Zdr 2012;18(1):65-69.
19. Fudala M, Broła W, Przybylski W, Czernicki J. Czy badanie poziomu homocysteiny i witaminy B12 ma szansę zostać kluczem do rozpoznania i leczenia choroby Alzheimera? Studia Medyczne 2008;10; 53-58.
20. Magierski R, Antczak- Domagała K, Sobów T. Dieta jako czynnik protekcyjny otepienia. Aktualn Neurol 2014;14 (3);167–174. doi: 10.15557/AN.2014.0019.
21. Walkiewicz KW, Dziągiewska-Gęsiak S, Fatyga E, Gętek M, Kozieł P, Muc-Wierzoń M, et al. Zaburzenia poznawcze u osób w podeszłym wieku z uwzględnieniem poziomu hemoglobiny i witaminy B₁₂ – doniesienia wstępne. Fam Med Prim Care Rev 2015;17(3):225–228.
22. Gruber BM. Witaminy „pamięci”. Aktualności Neurologiczne 2009;9(1);52-62.
23. Nowak JZ, Wiktorowska-Owczarek A. Suplementy diety, witaminy i pierwiastki śladowe w terapii okulistycznej W: Prost ME, Jachowicz R, Nowak JZ: Kliniczna farmakologia okulistyczna. Edra Urban & Partner Wrocław 2016 wyd. 2; ss.317-334.
24. Schrijvers D, Senn HJ, Mellstedt H, Zakotnik B. European Society for Medical Oncology. Informa UK London 2008.
25. Baker LD, Manson JE, Rapp SR, Sesso HD, Gaussoin SA, Shumaker SA, et al. Effects of cocoa extract and a multivitamin on cognitive function: A randomized clinical trial. Alzheimers Dement 2022 doi: 10.1002/alz.12767. Epub ahead of print. PMID: 3610233.
26. Macpherson H, Ellis KA, Sali A, Pipingas A. Memory improvements in elderly women following 16 weeks treatment with a combined multivitamin, mineral and herbal supplement: A randomized controlled trial. Psychopharmacology (Berl) 2012;220(2):351-365. doi: 10.1007/s00213-011-2481-3. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22006207.
27. Li Y, Liu S, Man Y, Li N, Zhou YU. Effects of vitamins E and C combined with β -carotene on cognitive function in the elderly. Exp Ther Med 2015;9(4):1489-1493. doi: 10.3892/etm.2015.2274. Epub 2015 Feb 9. PMID: 25780457; PMCID: PMC4353806.
28. Kennedy DO, Veasey RC, Watson AW, Dodd FL, Jones EK, Tiplady B, et al. Vitamins and psychological functioning: a mobile phone assessment of the effects of a B vitamin complex, vitamin C and minerals on cognitive performance and subjective mood and energy. Hum Psychopharmacol 2011;26(4-5):338-347. doi: 10.1002/hup.1216. Epub 2011 Jul 12. PMID: 21751253.
29. Gaziano JM, Sesso HD, Christen WG, Bubes V, Smith JP, MacFadyen J, et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. JAMA 2012;308(18):1871-1880. doi: 10.1001/jama.2012.14641. Erratum in: JAMA 2014;312(5):560. PMID: 23162860; PMCID: PMC3517179.
30. Parnowski T. Leczenie stosowane w chorobie Alzheimera. W: Barcikowska M, Parnowski T (red): Choroba Alzheimera 1906-2021. PZWL Warszawa 2021 wyd. 1; ss. 173-233.
31. Broczek K. Niedożywienie W: Cybulski M, Krajewska-Kulak E (red): Wielkie zespoły geriatryczne. Edra Urban & Partner Wrocław 2021 wyd. 1; ss. 159-171.