

Masa ciała a zaburzenia czynności poznawczych

Body weight and cognitive impairment

Monika Bidzan¹, Leszek Bidzan²

¹Szkoła Doktorska Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

²Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego, Gdański Uniwersytet Medyczny

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2020; 15, 1–2: 51–59

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wieku Podeszłego

Gdański Uniwersytet Medyczny

ul. Srebrniki 17, 80-282 Gdańsk

e-mail: leszekbidzan@gumed.edu.pl

Streszczenie

Zaburzenia demencyjne dotykające znaczną część populacji w wieku podeszłym stają się jednym z najważniejszych problemów zdrowotnych. Niepowodzenia w poszukiwaniach nowych strategii terapeutycznych uwidaczniają znaczenie wczesnej diagnozy i szybkiego rozpoczęcia leczenia zaburzeń otępiennych.

Utrata masy ciała jest powszechna u osób z zaburzeniami demencyjnymi, szczególnie z chorobą Alzheimera, i wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością. Badania epidemiologiczne dość konsekwentnie wskazują, że utrata masy ciała w późniejszych okresach życia zwykle poprzedza deteriorację poznawczą, która występuje już kilka lat przed klinicznym rozpoznaniem otępienia. Jednocześnie zwiększony wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI) w wieku późniejszym może się wiązać z mniejszym ryzykiem wystąpienia demencji.

Kilka czynników uczestniczących w procesie neurozwyrodnieniowym może prowadzić do utraty masy ciała. Należą do nich zaburzenia zachowania wynikające ze stanu psychicznego, zaburzenia zmysłów węchu i smaku oraz procesy patologiczne obejmujące istotne ośrodki mózgowia, a zwłaszcza podwzgórze. Jednym z czynników, który częściowo tłumaczy związek pomiędzy zmianami neurozwyrodnieniowymi mózgowia i utratą masy ciała, jest hormon leptyna. Zależność między masą ciała a ryzykiem demencji wydaje się odmienna w różnych okresach życia. Nadwaga lub otyłość w wieku średnim wiąże się ze wzrostem ryzyka pojawienia się otępienia w wieku późniejszym. Dotychczasowe badania oparte najczęściej na analizie BMI nie pozwalają określić kierunku zależności pomiędzy procesem otępiennym a utratą masy ciała. Analiza składu ciała powinna być uwzględniona w przyszłych badaniach.

Słowa kluczowe: masa ciała, funkcje poznawcze, otępienie.

Wstęp

Wraz ze starzeniem się społeczeństw coraz istotniejszym problemem stają się zaburze-

Abstract

Dementia has become a major public health concern due to population aging. Recent failures in clinical drug trials highlight the importance of evaluating and treating patients with dementia as early as possible.

Weight loss is common in people with dementia, particularly Alzheimer's disease, and it is correlated with increased mortality. Epidemiological studies have shown that late-life weight loss can precede the cognitive decline and begins years before the diagnosis of dementia. Concomitantly late-life elevated body mass index (BMI) confers a lower risk of having dementia. Several factors directly related to neurodegeneration could lead to weight loss in dementia, including cognitive and psychiatric problems, altered olfaction and gustation, and pathology of important structures in the brain, particularly the hypothalamus.

The hormone leptin may partially explain the mechanism of how weight loss can precede the cognitive decline. There are differences in the association between midlife BMI and dementia compared to late-life BMI and dementia. Being overweight or obese in mid-life is a risk factor for dementia.

Previous studies were mainly based on BMI as a measurement of weight loss, which does not allow one to determine the direction of the association between weight loss and the dementing process. Body composition analysis should be included in further research.

Key words: body weight, cognitive function, dementia.

nia psychiczne wieku podeszłego. Wśród nich główne miejsce zajmują procesy otępienne, które występowały u przynajmniej 70 mln osób w 2019 r. (dane dotyczą 155 krajów świata),

a których liczba dramatycznie wzrasta z każdym rokiem (Alzheimer's Disease International 2019; Gostyńska i Ostrowska 2018). Wśród otępień najczęściej przypadków jest wywołanych chorobą Alzheimera. Z uwagi na postępujący charakter zaburzeń, przynajmniej tych z grupy tzw. pierwotnie zwyrodnieniowych (choroba Alzheimera, otępienia czołowo-skroniowe, otępienie z ciałami Lewy'ego), kluczowe znaczenie ma odpowiednio wczesne podjęcie leczenia. W dotychczasowych badaniach pozytywny efekt terapeutyczny uzyskano w odniesieniu do nieznacznych zaburzeń funkcji poznawczych (Huckans i wsp. 2013; Gates i wsp. 2011). Trzeba bowiem pamiętać, że proces zwyrodnieniowy mózgowia skutkujący w dalszym przebiegu otępieniem rozpoczyna się na wiele lat przed pojawieniem się pierwszych objawów klinicznych (Nutaitis i wsp. 2019). Od dawna trwają poszukiwania wiarygodnych wskaźników predykcyjnych ryzyka rozwoju otępienia. Jedną z obserwacji, która może dostarczyć wartościowych wskazówek prognostycznych, jest ocena masy ciała. Już dawno zaobserwowano, że w przebiegu procesu otępiennego, zwłaszcza w przypadku choroby Alzheimera, dochodzi do znaczącego jej ubytku, który może wynosić od 30% do 40% (Gillette-Guyonnet i wsp. 2000; White i wsp. 1996). Początkowo wiązano ten fakt ze społecznymi konsekwencjami otępienia prowadzącymi do upośledzenia odżywiania osób chorych.

Masa ciała jako czynnik predykcyjny zaburzeń poznawczych

W każdym okresie otępienia utrata masy ciała wiąże się z gorszym rokowaniem, w tym z wyraźnym wzrostem śmiertelności (Jang i wsp. 2015). Ponadto stopień utraty masy ciała wykazuje związek z niektórymi histopatologicznymi wykładnikami choroby, zwłaszcza ze złogami amyloidu β (β -amyloid peptide – A β) (Blautzik i wsp. 2018). Osoby z niższym wskaźnikiem masy ciała (*body mass index* – BMI) cechowała większa zawartość A β w mózgowiu przy jednoczesnym gorszym wyniku w ocenie funkcji poznawczych (Hiller i Ishii 2018). Okazuje się jednak, że redukcja masy ciała występuje nie tylko w okresie klinicznej manifestacji otępienia. Godne uwagi jest to, że u osób z rodzinną (dziedziczną) postacią choroby Alzheimera, u których w chwili badania nie stwierdza się objawów otępienia, również notowano zależność pomiędzy BMI a stopniem akumulacji A β (Müller i wsp. 2017). Do stopniowej redukcji BMI może dochodzić już wiele lat wcześniej. Szacuje się, że ok.

2,5 roku przed klinicznym początkiem otępienia następuje wyraźna utrata masy ciała (Johnson i wsp. 2006; Stewart i wsp. 2005). Zjawisko to zostało potwierdzone w większości badań (Hiller i Ishii 2018). Wydaje się, że stopniowa utrata masy jest w jakimś stopniu związana z postępującym procesem neurozwyrodnieniowym. Interesujących danych dostarczają wyniki oceny BMI u osób z grupy tzw. rodzinnych postaci choroby Alzheimera (o modelu dziedziczenia autosomalnie dominującym). W grupie tej dochodzi do obniżenia BMI na wiele lat przed klinicznym początkiem choroby (Müller i wsp. 2017). U osób w późniejszych okresach życia dostrzega się pewien związek pomiędzy obniżoną wartością BMI a funkcjonowaniem poznawczym również wówczas, kiedy jego zaburzenia nie osiągają poziomu otępienia (Besser i wsp. 2014). Analiza dużych grup badanych ujawniła związek utraty masy ciała w starości z ryzykiem wystąpienia łagodnych zaburzeń poznawczych (*mild cognitive impairment* – MCI) (Alhurani i wsp. 2016). Sama obecność MCI traktowana jest jako czynnik ryzyka rozwoju otępienia. Ryzyko to było tym większe, im bardziej wyraźna następowała utrata masy ciała. Zwiększone prawdopodobieństwo konwersji MCI do otępienia w tym przypadku dotyczyło nie tylko choroby Alzheimera, lecz także innych postaci otępienia (Cova i wsp. 2016). I przeciwnie, zwiększone BMI, w tym nadwaga, a nawet otyłość, wydają się czynnikami związanymi z mniejszym ryzykiem pojawienia się zaburzeń poznawczych (Ye i wsp. 2015).

Uwagi te dotyczą jednak obserwacji poczynionych dla wieku podeszłego. Okazuje się bowiem, że ewentualny związek masy ciała z ryzykiem rozwoju zaburzeń otępiennych jest wyraźnie uzależniony od okresu życia. O ile u osób starszych mniejsze BMI wydaje się mieć związek z większym ryzykiem zaburzeń poznawczych, to już dla osób w wieku średnim nie znaleziono takiej zależności. W tym okresie życia nadwaga, a zwłaszcza otyłość obarczone są większym ryzykiem wystąpienia otępienia w starości (Whitmer i wsp. 2005; Fitzpatrick i wsp. 2009). Można zaryzykować twierdzenie, że w różnych okresach życia zaangażowane są odmienne mechanizmy. U osób w średnim wieku znaczenie mają przede wszystkim czynniki sercowo-naczyniowe (Biessels i wsp. 2014; McGuire i Ishii 2016), natomiast w wieku podeszłym zaczynają dominować procesy neurozwyrodnieniowe mózgowia. Zarówno redukcja masy ciała w okresie bezpośrednio poprzedzającym początek choroby, jak i nadwaga lub otyłość

w wieku średnim zaliczane są do czynników ryzyka otępienia (Solas i wsp. 2017).

Mechanizmy utraty masy ciała

Utratę masy ciała towarzyszącą otępieniom i innym zaburzeniom poznawczym najczęściej łączy się z mniejszą podażą składników pokarmowych wskutek zmian zachowania bezpośrednio wynikających z procesu dementyjnego. Problemy z codziennym funkcjonowaniem obejmują również ograniczone możliwości zrobienia odpowiednich zakupów, przygotowania posiłku itd. Często inne zaburzenia psychiczne towarzyszące otępieniom, takie jak drażliwość, pobudzenie (albo zahamowanie), obniżenie nastroju, dodatkowo utrudniają prawidłowe odżywianie. Również zmiany neurobiologiczne zachodzące w trakcie procesów otępiennych w dużym stopniu wyjaśniają zmiany nawyków żywieniowych. Już we wczesnych okresach rozwoju otępienia obserwuje się uszkodzenia ośrodków zaangażowanych w regulację łaknienia. Jako przykład można podać stopniowe zwyrodnienie obszarów węchomózgowia (Cova i wsp. 2016), obserwowane już u osób z nieznacznymi ubytkami poznawczymi (Devanand i wsp. 2000; Suwalska i wsp. 2015). Dochodzi też do istotnych zmian w regulacji energetycznej ustroju wskutek stopniowego uszkodzenia podwzgórza i innych ośrodków autonomicznych mózgowia (Aziz i wsp. 2008). Należy zwrócić uwagę, że w obszarze CA1 podwzgórza, który odgrywa istotną rolę w procesach regulacji głodu i sytości, zachodzą zmiany zwyrodnieniowe już we wczesnym okresie ich rozwoju (Schwartz i wsp. 2000). Dodatkowo na wczesnym etapie neurozwyrodnienia dochodzi do uszkodzenia środkowych obszarów płata skroniowego i struktur limbicznych z nim związanych, zaangażowanych w procesy regulacji apetytu i zachowań pokarmowych (Grundman i wsp. 1996).

Warto zauważyć, że ograniczenie podaży składników pokarmowych, również niezwiązane z procesem otępiennym, prowadzi do zaburzeń uwagi, spowolnienia reakcji oraz utrudnienia zapamiętywania (Green i Rogers 1995). Gdy mamy do czynienia z nasilonym procesem otępiennym, oprócz zmniejszonej podaży składników energetycznych i budulcowych dochodzi do znaczącego obniżenia dostępności mikroskładników, m.in. witamin i kwasów tłuszczowych. Ich niedobór może z kolei prowadzić do dalszych zmian neurostrukturalnych, chociażby poprzez wzmożone procesy stresu oksydacyjnego (Sergi i wsp. 2013).

Badania ostatnich lat przyniosły wiele informacji ułatwiających zrozumienie procesów łączących zmiany otępienne ze zmianą masy ciała.

Utrata masy ciała w wieku podeszłym

U osób w wieku starszym lub – wg innego kryterium – w okresie krótszym niż 10 lat poprzedzających początek otępienia (Solas i wsp. 2017) redukcja masy ciała wiąże się z większym ryzykiem wystąpienia zmian otępiennych (Johnson i wsp. 2006; Cova i wsp. 2016; Sobów i wsp. 2014; Sergi i wsp. 2013; Hiller i Ishii 2018; Joo i wsp. 2018). Z drugiej strony wyższy BMI zdaje się łączyć z mniejszym prawdopodobieństwem zagrożenia demencją (Anjum i wsp. 2018; Joo i wsp. 2018). Jeden z mechanizmów, który pozwala wyjaśnić powyższy związek, łączy się z leptyną, hormonem białkowym wydzielanym przez komórki tłuszczowe i uczestniczącym w regulacji łaknienia oraz szerzej – w regulacji gospodarki energetycznej organizmu (Qi i wsp. 2004). Udział w regulacji łaknienia polega na hamowaniu wydzielania neuropeptydu Y w komórkach podwzgórza, który jest m.in. stymulatorem łaknienia (Beck 2006). Leptyna, której stężenie wzrasta wraz z liczbą komórek tłuszczowych, zmniejsza łaknienie i tym samym redukuje ilość spożywanego pokarmu (Friedman 2014). Osoby z chorobą Alzheimerera o niższym BMI mają zmniejszony poziom leptyny, co jednak nie stymuluje łaknienia wskutek uszkodzenia ośrodków mózgowych (Power i wsp. 2001; Ma i wsp. 2016; Yu i wsp. 2018). Przy czym wydaje się, że rola leptyny nie ogranicza się wyłącznie do bezpośredniej regulacji ośrodków łaknienia. Hormon ten może mieć pewne właściwości neuroprotektoryjne. Pośrednim dowodem na to jest obserwowana odwrotna zależność między jego poziomem a poziomem funkcji poznawczych (Holden i wsp. 2009). Z mniejszą ilością leptyny wiąże się redukcja substancji szarej hipokampu (Narita i wsp. 2009). Ponadto hormon ten oddziałuje na obrót amyloidu w mózgowiu, wpływając na jego usuwanie. Im wyższe stężenie leptyny, tym mniejsza ilość złożeń A β w mózgowiu (Pérez-González i wsp. 2014). Leptynie przypisuje się ważne znaczenie w regulacji synaptycznej plastyczności struktur hipokampu, co ma bezpośredni związek ze sprawnością funkcji poznawczych (Hiller i Ishii 2018). W badaniach na zwierzętach podanie leptyny bezpośrednio do hipokampu powodowało poprawę procesów pamięci, prawdopodobnie poprzez wzrost ekspresji receptorów NMDA (Harvey i wsp.

2005). Wydaje się, że do zakłóceń w obszarze regulacji łaknienia poprzez leptynę dochodzi już na bardzo wczesnych etapach procesu zwyrodnieniowego. Jak wynika z badań nad transgenicznymi myszami, osobniki obciążone patologicznym A β jeszcze przed wykształceniem płytek amyloidowych i wyraźnym osłabieniem funkcji poznawczych miały mniejszą masę ciała przy niższym poziomie leptyny. Jednocześnie obserwowano dysfunkcję w metabolizmie A β w neuronach obszaru hipokampu istotnych dla regulacji masy ciała (Ishii i wsp. 2014). Można stąd wnioskować, że aktywność hipokampalnych receptorów uczestniczących w regulacji łaknienia zostaje zaburzona, a zjawisko to nasila się w miarę postępu zmian zwyrodnieniowych. W takiej sytuacji obniżone stężenie leptyny nie powoduje zwiększenia wydzielania neuropeptydu Y i nie prowadzi do wzmożenia łaknienia. Z biegiem czasu ilość tkanki tłuszczowej się zmniejsza, co pociąga za sobą zmniejszenie ilości leptyny. Niższy poziom leptyny może oznaczać osłabienie jej efektu neuroprotektynowego (McGuire i Ishii 2016; McGregor i Harvey 2019) i szybsze tempo narastania zmian otępiennych.

Zaburzenia łaknienia są w wieku podeszłym zjawiskiem częstym i wynikają z wielu różnorodnych przyczyn. Nie zawsze muszą wykazywać związek z funkcjonowaniem poznawczym. Faktem jednak jest, że tzw. anoreksja starcza występuje dwukrotnie częściej u osób zagrożonych w najbliższej perspektywie otępieniem w porównaniu z pozostałą populacją (Wysokiński i wsp. 2015). Leptyna jest najlepiej poznaną adipokiną i trudno zakładać, że pozostałe związki z tej grupy nie pełnią podobnej funkcji (Kiliaan i wsp. 2014). Poza adipokininami istotną rolę przypisuje się również estrogenom. U kobiet po menopauzie tkanka tłuszczowa staje się głównym źródłem estrogenów (Szymczak i wsp. 1998), które poprzez wiązanie z receptorami zlokalizowanymi w hipokampie i ciałach migdałowatych uczestniczą w procesach uczenia się i pamięci (McEwen i wsp. 2012). Stwierdzenie w niektórych badaniach zależności pomiędzy mniejszym BMI i większym ryzykiem wystąpienia otępienia wyłącznie w grupach kobiet można tłumaczyć właśnie rolą estrogenów (Spauwen i wsp. 2017). Ponadto wykazano odwrotną zależność pomiędzy poziomem endogennego estradiolu a ryzykiem rozwoju otępienia (Bagger i wsp. 2004). Obserwacje te dobrze korespondują z postulowaną protekcyjną rolą hormonalnej terapii zastępczej, co sugerowano w kilku badaniach epidemiologicznych (LeBlanc i wsp. 2001; Waring i wsp. 1999).

Innym zjawiskiem, z którym wiąże się spadek masy ciała, zwłaszcza w bardziej zaawansowanych postaciach otępień, jest ujemny bilans energetyczny ustroju. Przy zmniejszonej podaży składników pokarmowych ma dochodzić do nadmiernego wydatkowania energii. Odpowiadają za to nadmierne zużycie energii spoczynkowej oraz nadmierna aktywność fizyczna, rozumiana nie jako celowe działanie, ale jako nieukierunkowane pobudzenie. Stany takie obserwowano na modelu zwierzęcym choroby Alzheimera i były one związane z większym gromadzeniem się złogów amyloidu, co z kolei uruchamiało proces zapalny poprzez wzrost poziomu cytokin oraz uszkodzenie mitochondriów i w konsekwencji śmierć komórki. Powyższej hipotezy nie udowodniono jednak w badaniach klinicznych (Sergi i wsp. 2013).

Nadwaga i otyłość w wieku średnim

Inne zależności pomiędzy masą ciała a ryzykiem otępienia występują u osób w wieku średnim (lub w okresie poprzedzającym otępienie o ponad 20 lat). W tym czasie zwiększona masa ciała, w szczególności otyłość, łączy się z mniejszą objętością mózgowia (Hamer i Batty 2019). Mniejsza objętość może oznaczać zmniejszenie tzw. rezerwy poznawczej i w konsekwencji usposabiać do otępień w późniejszym okresie życia (Stern 2012; Szepietowska i Boiko 2019). W wielu badaniach wykazano, że nadwaga, a zwłaszcza otyłość, w wieku średnim jest czynnikiem ryzyka rozwoju otępień (Anjum i wsp. 2018; Joo i wsp. 2018). Związek otyłości ze wzrostem ryzyka otępień rozpatruje się przede wszystkim na podstawie tzw. sercowo-naczyniowych czynników ryzyka. Samo zwiększenie komórek tłuszczowych w krążeniu obok zmniejszenia ukrwienia mózgu uszkadza istotę białą, prowadząc do upośledzenia funkcji poznawczych. Z drugiej strony niektóre adipokiny oraz cytokiny zapalne w połączeniu z innymi produktami tkanki tłuszczowej doprowadzają do niszczenia tkanki mózgowej (Emmerzaal i wsp. 2015). Otyłość może prowadzić do oporności na insulinę i w konsekwencji do cukrzycy typu 2, która obok innych czynników sercowo-naczyniowych, zwłaszcza zaburzeń gospodarki lipidowej, jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia otępienia. Zmiany w mózgowiu powodowane przez powyższe czynniki nie ograniczają się jedynie do uszkodzeń istoty białej. Jak dowodzą badania Clarke i wsp. (2018), w przebiegu cukrzycy typu 2 u osób otyłych w strukturach hipokampu stwierdza się podobne procesy jak

w przebiegu choroby Alzheimera. Najpierw w wyniku długotrwałej ekspozycji na wysoki poziom insuliny i wolnych kwasów tłuszczowych wykształca się pewna oporność komórek hipokampu skutkująca brakiem reakcji zwrotnej na nadmiar insuliny (i jednocześnie leptyny) (Thon i wsp. 2016). Ponadto wewnątrz komórek hipokampalnych zostaje uruchomiony proces zapalny prowadzący do stopniowego uszkodzenia neuronów (Milanski i wsp. 2009). Zarówno hiperinsulinemia, jak i insulinooporność powodują narastanie agregatów A β poprzez wzrost ich produkcji przy równoczesnym zmniejszeniu usuwania (Hiller i Ishii 2018). Mechanizm ten przynajmniej częściowo tłumaczy znaczenie tzw. czynników sercowo-naczyniowych w patogenezie nie tylko otępień naczyniopochodnych (co oczywiste), ale też pierwotnie zwyrodnieniowych, w tym choroby Alzheimera. Ogniska zawałowe w mózgu (zwykle drobne) stanowią częsty element obrazu radiologicznego w chorobie Alzheimera (Schneider i wsp. 2007; Schneider i wsp. 2009; Esiri i wsp. 1999). W obrazie histopatologicznym u około połowy wszystkich osób z rozpoznaniem otępieniem typu Alzheimera stwierdza się obok skupisk amyloidu i kłębków neurofibrylarnych również zmiany „typowe” naczyniowe (np. ogniska zawałowe). Udowodniono, że obecność podkorowych ognisk zawałowych przy współistniejącej patologii amyloidowej pogłębia deficyt poznawczy oraz zwiększa ryzyko wystąpienia demencji (Gorelick i wsp. 2011). W kilku badaniach wykazano, że u osób z naczyniową patologią mózgową już przy relatywnie niewielkich zmianach alzheimerowskich (płytki starcze i splątki neurofibrylarne) dochodzi do ujawnienia się klinicznych objawów otępienia (Schneider i wsp. 2004).

Ograniczenia badań nad wartością predykcyjną oceny masy ciała

Do ograniczeń badań dotyczących omawianego zagadnienia należy zaliczyć najczęściej pomijanie analizy składu ciała, a posługiwanie się wyłącznie wartościami BMI lub łączną masą ciała. Ma to duże znaczenie zwłaszcza w odniesieniu do osób w wieku podeszłym, wówczas bowiem dochodzi do istotnych zmian w zakresie składu ciała. Przy względnym wzroście tkanki tłuszczowej następuje redukcja masy mięśniowej. Posługując się BMI jako miernikiem masy, nie można określić, czy np. ubytek, jeżeli jest, dotyczy tkanki mięśniowej czy też tłuszczowej. Podobne ograniczenia występują u osób młodszych, u których z kolei rozbudowana masa

mięśniowa może znacząco zawyżać wynik BMI. Problem jest na tyle istotny, że w znacznym stopniu może wpłynąć na postrzeganie mechanizmów przedstawionych powyżej. W niektórych badaniach sugeruje się, że istotniejszy z punktu widzenia zaburzeń poznawczych jest ubytek mięśniowy (Nourhashemi i wsp. 2002; Spauwen i wsp. 2017; Burns i wsp. 2010). Wydaje się, że zwiększenie masy ciała w wieku podeszłym może być rozpatrywane jako pewien czynnik protekcyjny, ale tylko w odniesieniu do przyrostu tkanki tłuszczowej brzusznej i podskórnej u kobiet (działanie estrogenów), natomiast redukcja tkanki mięśniowej będzie się wiązała z gorszą prognozą niezależnie od płci (Peggy i wsp. 2017).

Mówiąc o tkance tłuszczowej, trzeba mieć na uwadze znaczne zróżnicowanie metaboliczne tej struktury. Dla przykładu – tłuszcz trzewny jest o wiele bardziej aktywny metabolicznie od tkanki tłuszczowej podskórnej, dlatego odgrywa większą rolę w wykształcaniu się np. insulinooporności (Carr i wsp. 2004). Jednocześnie tkanka tłuszczowa podskórna może uczestniczyć w mechanizmach zmniejszających ryzyko powstania insulinooporności, cukrzycy i zaburzeń gospodarki lipidowej (Manolopoulos i wsp. 2010). Tymczasem bardzo nieliczne badania uwzględniają analizę składu ciała jako element ryzyka pojawienia się zaburzeń poznawczych (Burns i wsp. 2010).

Innym istotnym ograniczeniem większości dotychczasowych badań jest to, że ocena masy ciała ogranicza się do okresu bezpośrednio poprzedzającego początek klinicznej manifestacji otępienia. Uwzględnienie zmian na przestrzeni życia może przynieść wiele interesujących danych. Dzięki badaniu, w którym monitorowano masę ciała, ale też jej poszczególne składniki, począwszy od wieku średniego, ujawniono podstawowe znaczenie ubytku masy mięśniowej jako niekorzystnego czynnika prognostycznego (Peggy i wsp. 2017).

Posługiwanie się wyłącznie wartościami BMI lub masy prowadzi w istocie do analizy zawartości tkanki tłuszczowej. Z uwagi na wzajemne relacje tkanek tłuszczowej i mięśniowej ewentualny ubytek tej ostatniej wcale nie musi znajdować odzwierciedlenia w analizie np. BMI (Thomas 2007). Być może nieuwzględnianie składu ciała jest przyczyną pewnych sprzeczności w części uzyskanych wyników. Duże badanie populacyjne prowadzone w Zjednoczonym Królestwie wykazało np. przeciwną w stosunku do wcześniejszych badań zależność pomiędzy otępieniem a masą ciała u osób w wieku średnim. W analizie tej wykazano, że otyłość wieku średniego wiąże się

ze zmniejszeniem ryzyka otępienia (Qizilbash i wsp. 2015). Osobnym zagadnieniem związanym z analizą składu ciała, często pomijanym w rozważaniach dotyczących związku otępień z ubytkiem masy, jest znaczenie brązowej tkanki tłuszczowej (BTT). W przeciwieństwie do białej tkanki tłuszczowej jest jej relatywnie niewiele, zlokalizowana jest w kilku „kieszonkach” w obrębie klatki piersiowej. Z uwagi na niewielką zawartość tej struktury monitorowanie zmian w jej zawartości jest bardzo trudne. Do identyfikacji BTT używa się najczęściej emisyjnej tomografii pozytonowej (Chondronikola i wsp. 2018), co znacznie utrudnia systematyczne badania przeprowadzane w większych grupach. Tymczasem struktura ta, zaangażowana m.in. w regulację temperatury organizmu, odgrywa, jak się wydaje, istotną rolę w globalnym bilansie energetycznym ustroju (Jastroch i wsp. 2008). Jej ilość spada wraz z wiekiem, co manifestuje się m.in. poprzez gorszą tolerancję niższych temperatur przez starszych ludzi. Aktywność BTT jest odwrotnie proporcjonalna do wielkości BMI, zwłaszcza do tłuszczu trzewnego (Mattson 2010). Może to oznaczać, że przynajmniej częściowo za utratę masy ciała, szczególnie tkanki tłuszczowej białej, odpowiada wzmożona aktywność energetyczna BTT. Może to korespondować z wcześniej wzmiankowanymi stanami nadmiernego wydatku energetycznego. Dodatkowo BTT może uczestniczyć w procesach oksydacji, przyczyniając się do redukcji powstawania wolnych rodników (Speakman i wsp. 2004).

Znaczna część spostrzeżeń dotyczących postulowanej relacji masy ciała z funkcjami poznawczymi opiera się na badaniach z wykorzystaniem modelu zwierzęcego. Typowo jako wykładniki histopatologiczne choroby Alzheimera wykorzystuje się w nich analizę stopnia akumulacji A β w mózgowiu. Tymczasem upośledzenie funkcji poznawczych, przynajmniej u ludzi, koreluje nie z ilością patologicznych złogów A β , ale z zawartością białka tau (Wisman i wsp. 2008). Jeśli za wykładnik neurobiologiczny otępienia przyjmiemy patologię tau, przynajmniej część wcześniejszych twierdzeń staje się wątpliwa (Gratuzie i wsp. 2016).

Uprawnione wydaje się stwierdzenie, że zarówno upośledzenie funkcji poznawczych, jak i ubytek masy ciała wynikają przede wszystkim z procesu neurozwyrodnieniowego ośrodkowego układu nerwowego, przynajmniej u osób w wieku podeszłym. Jednak również wszelkie zmiany w zakresie składu ciała mogą oddziaływać na struktury mózgowia i tym samym przyczyniać się do akceleracji mechanizmów zwyrodnieniowych.

Można tutaj przypomnieć przytoczony wyżej przykład zmniejszenia postulowanego działania leptyny na hipokamp w efekcie redukcji tkanki tłuszczowej, co przyspiesza proces zwyrodnieniowy i może prowadzić do dalszego upośledzenia łaknienia. Większość badań dotyczy choroby Alzheimera, chociaż wydaje się, że spostrzeżenia na temat masy ciała odnoszą się również do innych postaci otępień (Anjum i wsp. 2018).

Szkodliwy wpływ długotrwałych niedoborów pokarmowych na ośrodkowy układ nerwowy jest bezdyskusyjny. Najsilniej zaznacza się w okresach kształtowania mózgowia, o czym przekonują zmiany strukturalne mózgowia u młodych osób z anoreksją (Katzman i wsp. 2001). Niedobory pokarmowe w okresie młodości będą miały konsekwencje w postaci gorszego funkcjonowania poznawczego w późniejszych okresach życia (Xu i wsp. 2018). Dowodzi tego wiele badań epidemiologicznych dotyczących wpływu diety na zachowanie funkcji poznawczych w okresie starości (Singh i wsp. 2014; Morris i wsp. 2015; Kesse-Guyot i wsp. 2013). Należy jednak zawsze mieć na uwadze, że zaburzenia otępienne w ogromnej większości przypadków są uwarunkowane wieloczynnikowo. U poszczególnych osób występują odmienne konstelacje czynników, które w efekcie prowadzą do otępienia. Dodatkowo, co obecnie coraz częściej jest podnoszone w literaturze, procesy mogą przebiegać wielotorowo, prowadząc ostatecznie do upośledzenia funkcji poznawczych (Schöll i wsp. 2016). Jedynie wśród tzw. dziedzicznych przypadków (ok. 1% wszystkich osób z chorobą Alzheimera) można mówić o większej spójności patogenetycznej. Ale nawet w tej grupie obserwuje się duże zróżnicowanie przebiegu świadczące o wpływie czynników modyfikujących.

Podsumowanie

Sama zmiana masy ciała stwierdzana w zaburzeniach poznawczych nie uprawnia do wyciągania zbyt daleko idących wniosków patogenetycznych. Trzeba mieć na uwadze, że zmiany dotyczące masy wynikają z szeregu czynników, takich jak rodzaj diety, nawyki żywieniowe, ilość i rodzaj przyjmowanych płynów, aktywność fizyczna, schorzenia współlistniejące i predyspozycje genetyczne. Dobrze ilustrują ten problem badania, w których obok analizy masy ciała uwzględniono też inne czynniki mogące mieć związek z procesem otępiennym (Mauri i wsp. 2012; Joo i wsp. 2018). Przykładowo uwzględnienie genetycznej zmienności w kształtowaniu BMI wskazuje, że nie zawsze niska wartość masy

ciała ma związek z większym ryzykiem wystąpienia otępienia (Nordestgaard i wsp. 2017). W pewnych przypadkach utrata masy może stanowić istotny element patogenetyczny lub przynajmniej wiarygodny marker progresji otępienia (Hiller i Ishii 2018), a w innych mieć niewiele wspólnego z istotą procesu zwyrodnieniowego.

Oświadczenie

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- Alhurani RE, Vassilaki M, Aakre JA i wsp. Decline in weight and incident mild cognitive impairment: mayo clinic study of aging. *JAMA Neurol* 2016; 73: 439-446.
- Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report 2019. Attitudes to dementia. <https://www.alz.co.uk/research/world-report>
- Aziz NA, van der Marck MA, Pijl H i wsp. Weight loss in neurodegenerative disorders. *J Neurol* 2008; 255: 1872-1880.
- Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P i wsp. The implications of body fat mass and fat distribution for cognitive function in elderly women. *Obes Res* 2004; 12: 1519-1526.
- Beck B. Neuropeptide Y in normal eating and in genetic and dietary-induced obesity. *Phil Trans R Soc B* 2006; 361: 1159-1185.
- Besser LM, Gill DP, Monsell SE i wsp. Body mass index, weight change, and clinical progression in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2014; 28: 36-43.
- Biessels GJ, Strachan MWJ, Visseren FLJ i wsp. Dementia and cognitive decline in type 2 diabetes and prediabetic stages: towards targeted interventions. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2: 246-255.
- Blautzik J, Kotz S, Brendel M i wsp. Relationship between body mass index, ApoE4 status, and PET-based amyloid and neurodegeneration markers in amyloid-positive subjects with normal cognition or mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2018; 65: 781-791.
- Burns JM, Johnson DK, Watts A i wsp. Reduced lean mass in early Alzheimer disease and its association with brain atrophy. *Arch Neurol* 2010; 67: 428-433.
- Carr DB, Utzschneider KM, Hull RL i wsp. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome. *Diabetes* 2004; 53: 2087-2094.
- Chondronikola M, Beeman SC, Wahl RL. Non-invasive methods for the assessment of brown adipose tissue in humans. *J Physiol* 2018; 596: 363-378.
- Clarke JR, Ribeiro FC, Frozza RL i wsp. Metabolic dysfunction in Alzheimer's disease: from basic neurobiology to clinical approaches. *J Alzheimers Dis* 2018; 64: S405-S426.
- Cova I, Clerici F, Rossi A i wsp. Weight loss predicts progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *PLoS One* 2016; 11: e0151710.
- Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X i wsp. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1399-1405.
- Emmerzaal TL, Kiliaan AJ, Gustafson DR. 2003-2013: a decade of body mass index, Alzheimer's disease, and dementia. *J Alzheimers Dis* 2015; 43: 739-755.
- Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ i wsp. Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease. *Lancet* 1999; 354: 919-920.
- Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL i wsp. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol* 2009; 66: 336-342.
- Friedman J. 20 years of leptin: leptin at 20: an overview. *J Endocrinol* 2014; 223: T1-T8.
- Gates NJ, Sachdev PS, Fiatarone Singh MA i wsp. Cognitive and memory training in adults at risk of dementia: a systematic review. *BMC Geriatr* 2011; 11: 55.
- Gillette-Guyonnet S, Nourhashemi F, Andrieu S i wsp. Weight loss in Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 637S-642S.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE i wsp. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42: 2672-2713.
- Gostyńska A, Ostrowska B. Rozpoznawanie zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów w podeszłym wieku w podstawowej opiece zdrowotnej. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2018; 3: 114-119.
- Gratuze M, Julien J, Morin F i wsp. High-fat, high-sugar, and high-cholesterol consumption does not impact tau pathogenesis in a mouse model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiol Aging* 2016; 47: 71-73.
- Green MW, Rogers PJ. Impaired cognitive functioning during spontaneous dieting. *Psychol Med* 1995; 25: 1003-1010.
- Grundman M, Corey-Bloom J, Jernigan T i wsp. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology* 1996; 46: 1585-1591.
- Hamer M, Batty GD. Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure: UK Biobank study. *Neurology* 2019; 92: e594-600.
- Harvey J, Shanley LJ, O'Malley D i wsp. Leptin: a potential cognitive enhancer? *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 1029-1032.
- Hiller AJ, Ishii M. Disorders of body weight, sleep and circadian rhythm as manifestations of hypothalamic dysfunction in Alzheimer's disease. *Front Cell Neurosci* 2018; 12: 471.
- Holden K F, Lindquist K, Tylavsky FA i wsp. Serum leptin level and cognition in the elderly: findings from the health ABC study. *Neurobiol Aging* 2009; 30: 1483-1489.
- Huckans M, Hutson L, Twamley E i wsp. Efficacy of cognitive rehabilitation therapies for mild cognitive impairment (MCI) in older adults: working toward a theoretical model and evidence-based interventions. *Neuropsychol Rev* 2013; 23: 63-80.
- Ishii M, Wang G, Racchumi G i wsp. Transgenic mice overexpressing amyloid precursor protein exhibit early metabolic deficits and a pathologically low leptin state associated with hypothalamic dysfunction in arcuate neuropeptide Y neurons. *J Neurosci* 2014; 34: 9096-9106.
- Jang H, Kim JH, Choi SH i wsp. Body mass index and mortality rate in Korean patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2015; 46: 399-406.
- Jastroch M, Withers KW, Taudien S i wsp. Marsupial uncoupling protein 1 sheds light on the evolution of mammalian nonshivering thermogenesis. *Physiol Genomics* 2008; 32: 161-169.
- Johnson DK, Wilkins CH, Morris JC. Accelerated weight loss may precede diagnosis in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2006; 63: 1312-1317.
- Joo SH, Yun SH, Kang DW i wsp. Body mass index in mild cognitive impairment according to age, sex, cognitive in-

- tervention, and hypertension and risk of progression to Alzheimer's disease. *Front Psychiatry* 2018; 9: 142.
36. Katzman DK, Christensen B, Young AR i wsp. Starving the brain: structural abnormalities and cognitive impairment in adolescents with anorexia nervosa. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001; 6: 146-152.
 37. Kesse-Guyot E, Andreeva VA, Lassale C i wsp. Mediterranean diet and cognitive function: a French study. *Am J Clin Nutr* 2013; 97: 369-376.
 38. Kiliaan AJ, Arnoldussen IAC, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol* 2014; 13: 913-923.
 39. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK i wsp. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001; 285: 1489-1499.
 40. Ma J, Zhang W, Wang HF i wsp. Peripheral blood adipokines and insulin levels in patients with Alzheimer's disease: a replication study and meta-analysis. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13: 223-233.
 41. Manolopoulos KN, Karpe F, Frayn KN. Gluteofemoral body fat as a determinant of metabolic health. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34: 949-959.
 42. Mattson MP. Does brown fat protect against diseases of aging? *Ageing Res Rev* 2010; 9: 69.
 43. Mauri M, Sinforiani E, Zucchella C i wsp. Progression to dementia in a population with amnesic mild cognitive impairment: clinical variables associated with conversion. *Funct Neurol* 2012; 27: 49-54.
 44. McEwen BS, Akama KT, Spencer-Segal JL i wsp. Estrogen effects on the brain: actions beyond the hypothalamus via novel mechanisms. *Behav Neurosci* 2012; 126: 4-16.
 45. McGregor G, Harvey J. Leptin regulation of synaptic function at hippocampal TA-CA1 and SC-CA1 synapses: implications for health and disease. *Neurochem Res* 2019; 44: 650-660.
 46. McGuire MJ, Ishii M. Leptin dysfunction and Alzheimer's disease: evidence from cellular, animal, and human studies. *Cell Mol Neurobiol* 2016; 36: 203-217.
 47. Milanski M, Degasperi G, Coope A i wsp. Saturated fatty acids produce an inflammatory response predominantly through the activation of TLR4 signaling in hypothalamus: implications for the pathogenesis of obesity. *J Neurosci* 2009; 29: 359-370.
 48. Morris MC, Tangney CC, Wang Y i wsp. MIND diet associated with reduced incidence of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2015; 11: 1007-1014.
 49. Müller S, Preische O, Sohrabi H R i wsp. Decreased body mass index in the preclinical stage of autosomal dominant Alzheimer's disease. *Sci Rep* 2017; 7: 1225.
 50. Narita K, Kosaka H, Okazawa H i wsp. Relationship between plasma leptin level and brain structure in elderly: a voxel-based morphometric study. *Biol Psychiatry* 2009; 65: 992-994.
 51. Nordestgaard LT, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG i wsp. Body mass index and risk of Alzheimer's disease: a Mendelian randomization study of 399,536 individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 2310-2320.
 52. Nourhashemi F, Andrieu S, Gillette-Guyonnet S i wsp. Is there a relationship between fat-free soft tissue mass and low cognitive function? Results from a study of 7,105 women. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1796-1801.
 53. Nutaitis AC, Tharwani SD, Serra MC i wsp. Diet as a risk factor for cognitive decline in african americans and caucasians with a parental history of Alzheimer's disease: a cross-sectional pilot study dietary patterns. *J Prev Alz Dis* 2019; 6: 50-55.
 54. Pérez-González R, Alvira-Botero MX, Robayo O i wsp. Leptin gene therapy attenuates neuronal damages evoked by amyloid- β and rescues memory deficits in APP/PS1 mice. *Gene Ther* 2014; 21: 298-308.
 55. Power DA, Noel J, Collins R i wsp. Circulating leptin levels and weight loss in Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 167-170.
 56. Qi Y, Takahashi N, Hileman SM i wsp. Adiponectin acts in the brain to decrease body weight. *Nat Med* 2004; 10: 524-529.
 57. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME i wsp. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 431-436.
 58. Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L i wsp. The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts. *J Alzheimers Dis* 2009; 18: 691-701.
 59. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W i wsp. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007; 69: 2197-2204.
 60. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL i wsp. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology* 2004; 62: 1148-1155.
 61. Schöll M, Lockhart SN, Schonhaut DR i wsp. PET Imaging of tau deposition in the aging human brain. *Neuron* 2016; 89: 971-982.
 62. Schwartz MW, Woods SC, Porte D i wsp. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
 63. Sergi G, De Rui M, Coin A i wsp. Weight loss and Alzheimer's disease: temporal and aetiologic connections. *Proc Nutr Soc* 2013; 72: 160-165.
 64. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM i wsp. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014; 39: 271-282.
 65. Sobów T, Fendler W, Magierski R. Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: a prospective study. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 1216-1219.
 66. Solas M, Milagro FI, Ramirez MJ i wsp. Inflammation and gut-brain axis link obesity to cognitive dysfunction: plausible pharmacological interventions. *Curr Opin Pharmacol* 2017; 37: 87-92.
 67. Spauwen PJ, Murphy RA, Jonsson PV i wsp. Associations of fat and muscle tissue with cognitive status in older adults: the AGES-Reykjavik Study. *Age Ageing* 2017; 46: 250-257.
 68. Speakman JR, Talbot DA, Selman C i wsp. Uncoupled and surviving: individual mice with high metabolism have greater mitochondrial uncoupling and live longer. *Aging Cell* 2004; 3: 87-95.
 69. Stern Y. Cognitive reserve in ageing and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012; 11: 1006-1012.
 70. Stewart R, Masaki K, Xue QL i wsp. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 55-60.
 71. Suwalska J, Łojko D, Wieczorowska-Tobis K i wsp. Identyfikacja zapachów a łagodne zaburzenia poznawcze. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2015; 2: 69-77.
 72. Szepietowska EM, Boiko A. Czy rezerwa poznawcza, aktualna sprawność poznawcza, depresja i wiek mają wpływ na poczucie trudności poznawczych u dorosłych Polaków? *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2019; 3-4: 63-72.
 73. Szymczak J, Milewicz A, Thijssen JH i wsp. Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids* 1998; 63: 319-321.

74. Thomas DR. Loss of skeletal muscle mass in aging: examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. *Clin Nutr* 2007; 26: 389-399.
75. Thon M, Hosoi T, Ozawa K. Possible integrative actions of leptin and insulin signaling in the hypothalamus targeting energy homeostasis. *Front Endocrinol* 2016; 7: 138.
76. Waring SC, Rocca WA, Petersen RC i wsp. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AD: a populationbased study. *Neurology* 1999; 52: 965-970.
77. White H, Pieper C, Schmader K i wsp. Weight change in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44: 265-272.
78. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E i wsp. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005; 330: 1360.
79. Wisman LA, Sahin G, Maingay M i wsp. Functional convergence of dopaminergic and cholinergic input is critical for hippocampus-dependent working memory. *J Neurosci* 2008; 28: 7797-7807.
80. Wysokiński A, Sobów T, Kłoszewska I i wsp. Mechanisms of the anorexia of aging-a review. *Age Dordr Neth* 2015; 37: 81.
81. Xu H, Zhang Z, Li L i wsp. Early life exposure to China's 1959-61 famine and midlife cognition. *Int J Epidemiol* 2018; 47: 109-120.
82. Ye BS, Jang EY, Kim SY i wsp. Unstable body mass index and progression to probable Alzheimer's disease dementia in patients with amnesic mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2015; 49: 483-491.
83. Yu S, Liu YP, Liu HL i wsp. Serum protein-based profiles as novel biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 3999-4008.