

STRESZCZENIE

Chroniczne spożywanie niezdrowej diety jest jedną z przyczyn chorób cywilizacyjnych i wpływa znacząco na średnią długość życia społeczeństw. Wpływ diety na zdrowie jest niezwykle skomplikowany ze względu na chemiczną różnorodność jej składu. Dieta dostarcza ponad 26 tysięcy składników i jeszcze większej liczby ich metabolitów. Wśród tej różnorodności można wydzielić trzy makroskładniki: białka, węglowodany oraz tłuszcze, dostarczające energii. Według najnowszych koncepcji wpływu makroskładników w diecie na funkcjonowanie organizmu człowieka, na zdrowie człowieka oddziałują także wzajemne proporcje makroskładników, a nie jedynie ich bezwzględne ilości. W artykule prezentujemy krótkie omówienie badań własnych dotyczących wpływu diety na zapadalność na chorobę Alzheimera. Nasze wyniki uzyskane metodami statystycznymi konfrontujemy z wiedzą zawartą w literaturze biochemicznej i epidemiologicznej tego tematu.

ŻYWIENIOWE BADANIA EPIDEMIOLOGICZNE

Chroniczne stosowanie niezdrowej diety jest czynnikiem prowadzącym do rozwoju chorób cywilizacyjnych i skrócenia długości życia [1]. Choroba Alzheimera nie jest tu wyjątkiem. Istotna jest zatem odpowiedź na pytanie jakie składniki czy też ilości spożywanych składników diety są niezdrowe. Nauka o żywieniu zajmuje się tym problemem od bardzo wielu lat. Badania translacyjne na zwierzętach i krótkoterminowe badania kliniczne oraz długoterminowe badania epidemiologiczne na ludziach dostarczają podstaw do zaproponowania rekomendacji dietetycznych dla społeczeństw. Te z kolei mają bardzo duży wpływ na zdrowie publiczne. Niestety standardowe badania epidemiologiczne są obciążone immanentnymi wadami, jak na przykład korzystanie z kwestionariuszy żywieniowych opartych na pamięciowym opisie składu diety [2,3]. Zazwyczaj też dotyczą jednego lub kilku punktów czasowych, nie opisują natomiast zmienności diety i nie stosują jej ciągłego monitoringu. Dzięki wieloletnim badaniom i dużym populacjom, podlegającym badaniu, ich statystyczna moc jest jednak akceptowalna. Z kolei badania kliniczne z natury rzeczy są prowadzone krótko i na małych grupach pacjentów. Wymienione wady standardowych badań żywieniowych powodują konieczność opracowania nowego podejścia do zagadnienia i przybliżenia się do odpowiedzi na pytanie jaka dieta w danym okresie życia jest optymalna dla zachowania zdrowia. Takie podejście zaproponowaliśmy w naszych badaniach [4–6].

Dieta z natury rzeczy dostarcza wielu tysięcy składników i jeszcze większej liczby ich metabolitów często działających synergistycznie lub antagonistycznie na metabolizm organizmu [7]. Składniki diety dzieli się arbitralnie na makro i mikro składniki. Makroskładniki dostarczają energii i przyjmuje się, że to co jemy powyżej 1 g dziennie nazywamy makroskładnikami, a to co poniżej mikroskładnikami. Te pierwsze dostarczają energii i mogą być spożywane w bardzo różnych ilościach i proporcjach, w zależności od energetycznego zapotrzebowania organizmu. Nadmiar spożywanych makroskładników powyżej zapotrzebowania energetycznego będzie skutkował odkładaniem zapasów energetycznych i otyłością, co jest szkodliwe dla zdrowia. Z kolei niedożywienie prowadzi w długoterminowej konsekwencji do zaniku masy mięśniowej i wpływa szkodliwie na metabolizm. Mikroskładniki diety muszą być dostarczane w optymalnych dla organizmu ilościach według zasady „każdemu według potrzeb”. Ich nadmiar lub niedobór mogą szkodliwie wpływać na metabolizm i zdrowie. W naszej pracy skoncentrowaliśmy się na ustaleniu jakie proporcje makroskładników: białka, węglowodanów i tłuszczy są optymalne dla profilaktyki choroby Alzheimera i szerzej – innych chorób związanych ze starzeniem. Ustalając te proporcje założyliśmy właściwe ilościowe spożycie składników diety dostarczających energii. Problem optymalnych proporcji makroskładników diety jest no-

dr hab. Dariusz Stępkowski¹,✉,

dr hab. Marcin Studnicki²,

mgr Grażyna Woźniak³,

mgr Konrad J. Dębski⁴

¹Pracownia Molekularnych Podstaw Ruchów Komórkowych, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa

²Katedra Biometrii, Szkoła Główna Gospodarstwa Wiejskiego w Warszawie,

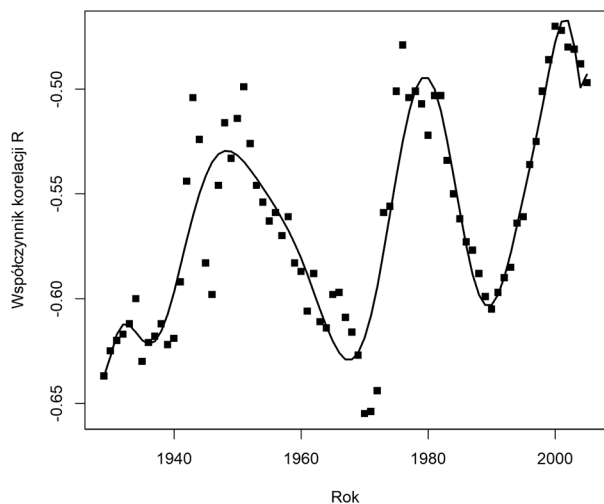
³Emerytowany pracownik Instytutu Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego, PAN

⁴Fork Systems, Duchnice, Polska

https://doi.org/10.18388/pb.2020_311

✉ autor korespondujący: d.stepkowski@nenci.edu.pl

Słowa kluczowe: choroba Alzheimera, dieta, czynniki ryzyka, choroby cywilizacyjne, długowieczność



Rycina 1. Zmienność w czasie współczynnika korelacji R dla korelacji dochodu per capita w latach 1929-2005 z korygowaną na wiek śmiertelnością na chorobę Alzheimera w Stanach Zjednoczonych Ameryki. Opracowano na podstawie wyników prezentowanych w artykule Stępkowski i wsp. [12] skorygowanych w artykule Studnicki i wsp. [5].

wym kierunkiem myślenia w dziedzinie nauki o żywieniu, nabierającym ostatnio znaczenia.

Okazuje się, że w badaniach na myszach inne proporcje są optymalne w okresie rozrodczym, a inne dla wydłużenia życia i okresu zdrowia [8-11]. W okresie rozrodczym ilość spożywanego białka w stosunku do węglowodanów powinna być większa. Zachowaniu długowieczności i okresu zdrowia myszy sprzyja mała konsumpcja białka w stosunku do węglowodanów. Zainspirowani ideą, że proporcje makroskładników są ważne dla zachowania zdrowia, podjęliśmy badania korespondujące do populacji ludzkich. Punktem wyjścia było zbadanie populacji Stanów Zjednoczonych Ameryki z punktu widzenia korelacji dochodu per capita (niski dochód traktowany był przez nas jako kumulatywny czynnik ryzyka) w poszczególnych stanach USA ze śmiertelnością na chorobę Alzheimera w tych stanach w 2005 roku [12]. Zbadaliśmy taką korelację na przestrzeni 76 lat począwszy od dochodu per capita w 1929 roku aż do roku 2005. Uzyskaliśmy zadziwiający wynik – największe znaczenie dla śmiertelności na chorobę Alzheimera miał pierwszy okres życia ofiar tej choroby z 2005 roku [12]. Co więcej współczynnik korelacji R zmieniał się w czasie w sposób oscylacyjny, osiągając kilka minimów i maksimów (patrz Ryc. 1).

Przyczyny takiej oscylacyjnej zmienności współczynnika korelacji R są niejasne. Postawiliśmy hipotezę, że oscylacje spowodowane były zmieniającą się w czasie proporcją spożycia makroskładników diety. Im bardziej „niezdrowa” była proporcja tych składników tym korelacja między dochodem a śmiertelnością wyższa. Gdyby tak było, to możliwe byłoby policzenie jakie proporcje makroskładników diety dają najniższą korelację, czyli byłyby to „najzdrowsze” proporcje. Studnicki i wsp. [4-6] zaproponowali taki kalkulator optymalnej diety, uwzględniający również fakt, że dieta wywiera swój efekt czasami po wielu latach. Dla każdego makroskładnika diety wyznaczono tak zwany okres wyprzedzenia,

po jakim wywiera on swój negatywny efekt. Zrobiono to korelując tak zwaną dostępność makroskładników diety w okresie 1929 do 2005 z współczynnikiem R dla każdego rocznika z różnymi okresami wyprzedzenia aż do -20 lat. Zastosowano tak zwaną globalną optymalizację przy pomocy metody regresji wielu zmiennych [5] lub metody GAM [6]. W tej ostatniej pracy tłuszcze rozdzielono na składniki: nasycone, jednonienasycone i wielonienasycone. Szczegółowy opis naszej metody znajduje się w pracach oryginalnych [4-6]. Niezależnie od tego, czy korelowano trzy makroskładniki czy pięć, uzyskano podobny wynik co do ilości białka, w wieku średnim spożycie białka powinno zostać zredukowane do połowy spożycia „historycznego” dla tego okresu. Dla wieku późnego otrzymano wynik wskazujący na konieczność zwiększenia spożycia białka ponad spożycie historyczne. Wyniki dla wieku średniego są odmienne od obecnych rekomendacji dietetycznych zakładających spożycie białka bliskie do „historycznego”. Dlatego zanim nasze wyniki znajdą zastosowanie w rekomendacjach dietetycznych, wydaje się być konieczne przeliczenie standardowych badań żywieniowych epidemiologicznych pod kątem ilości spożywanego białka i jej wpływu na zdolności poznawcze i pamięć.

Obniżenie zawartości białka w diecie przy założeniu diety izo-kalorycznej wymaga podniesienia zawartości węglowodanów i tłuszczów w celu skompensowania ubytku energetycznego. Ze względu na rozłożenie się tej korekty na dwa makroskładniki nie jest ona duża. Niemniej warto też wspomnieć, że rodzaje węglowodanów i tłuszczy mają swoje znaczenie dla zachowania zdrowia. Nadmierne spożycie cukrów prostych i tłuszczy nasyconych sprzyja zwiększeniu ryzyka chorób sercowo-naczyniowych, cukrzycy typu 2, oraz choroby Alzheimera. Proponowana korekta składu makroskładników diety zatem powinna uwzględniać ten fakt i polegać na zwiększeniu spożycia węglowodanów złożonych i tłuszczy jedno i wielonienasyconych.

Badania nie związane wprost z demencją i chorobą Alzheimera wskazują na pozytywny wpływ zmniejszenia ilości spożywanego białka na ograniczenie śmiertelności na choroby sercowo-naczyniowe [13,14], nowotwory i ogólnej śmiertelności w wieku do 65 lat [15]. Natomiast w wieku powyżej 65 obniżenie spożycia białka miało skutek odwrotny [15]. Zwiększone spożycie białka w wieku średnim zwiększa również ryzyko zachorowalności na cukrzycę typu 2 [16]. Z drugiej strony dane z badań na myszach i prostszych organizmach wskazują, że obniżenie spożycia białka sprzyja wydłużeniu okresu zdrowia i długowieczności. Wydaje się zatem uniwersalnym stwierdzeniem, że obniżenie spożycia białka w wieku średnim sprzyja zdrowiu i długowieczności włączając w to zachorowalność na chorobę Alzheimera i demencję. Istotne dla zachowania zdrowia też wydaje się też źródło spożywanego białka [16]. Wiele badań wskazuje na pozytywny wpływ na zdrowie białka pochodzenia roślinnego, podczas gdy białko pochodzenia zwierzęcego jest mniej korzystne, a nawet w niektórych badaniach stwierdzono, że jest szkodliwe [17].

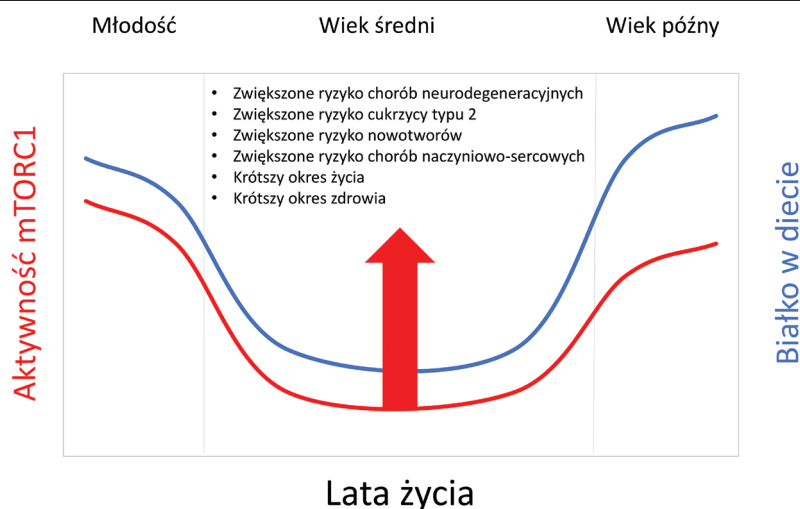
MOLEKULARNE MECHANIZMY PRZEMAWIAJĄCE ZA OBNIŻENIEM SPOŻYCIA BIAŁKA W WIEKU ŚREDNIM.

Kluczowe dla zrozumienia w jaki sposób wysoka konsumpcja białka w relacji do innych makroskładników diety w wieku średnim wpływa na stan organizmu ludzkiego jest rozpoznanie szlaków sygnałowych rozpoczynających się od sensorów obfitości poszczególnych makroskładników diety lub ich metabolitów. Głównym „graczem” na tym polu jest kinaza mTOR (mechanistic target of rapamycin), która wychwytuje i integruje sygnały od wszystkich makroskładników diety: białka, tłuszczu, węglowodanów oraz poziomu energii w komórce mierzonego stosunkiem stężenia ATP do stężenia AMP [18]. mTOR kontroluje wiele podstawowych funkcji komórkowych takich jak synteza białek, metabolizm energetyczny, metabolizm lipidów, autofagię, mitochondria, białka szoku ciepłego HSPs.

Szlaki sygnałowe kontrolowane przez mTOR regulują wiele zintegrowanych funkcji fizjologicznych układu nerwowego, w tym rozwój neuronów, plastyczność synaptyczną, pamięć i poznanie [19]. Kinaza mTOR jest 289 kDa kinazą serynowo-treoninową występującą jako podjednostka katalityczna w dwóch funkcjonalnie odrębnych kompleksach mTORC1 i mTORC2 [19]. Kompleks mTORC1 jest głównym sensorem aminokwasów i jest wrażliwy na inhibicję przez rapamycynę. Kinaza mTOR ma charakter plejotropowy, jej rola w czasie trwania życia zmienia się. Duża aktywność kinazy mTOR jest potrzebna w okresie rozwoju i reprodukcji organizmu [20], podczas gdy na następnych etapach życia jej nadaktywność prowadzi do starzenia komórkowego (senescence) i zwiększa ryzyko chorób związanych z wiekiem późnym [21]. W badaniach Solon-Biet i wsp. [8] stwierdzono, że myszy karmione różnymi dietami mają podwyższoną aktywność kinazy mTOR gdy spożywały dietę charakteryzującą się wysokim stosunkiem białka do węglowodanów, jednocześnie te myszy żyły krócej niż myszy karmione dietą charakteryzującą się niskim stosunkiem białka do węglowodanów. Świadczy to o „nierównocennej” czułości mTOR na sygnały pochodzące od różnych makroskładników diety. Białko prawdopodobnie ak-

tytuje kinazę mTOR najsilniej. W różnych okresach życia zapotrzebowanie na białko w diecie powinno być zatem inne. W dzieciństwie i młodości większe niż w okresie wieku średniego. W wieku późnym (65+) ze względu na zagrożenie sarkopenią, prowadzącą do ubytku masy mięśniowej, zaopatrzenie organizmu w białko powinno być większe. Kinaza mTOR jest głównym integratorem sygnałów prowadzących do zwiększenia syntezy białka – zatem nasz wynik, ustalenie, że w wieku późnym powinno się zwiększyć spożycie białka znajduje uzasadnienie w molekularnych mechanizmach prowadzących do starzenia i chorób związanych z wiekiem tzw. późnym. Ograniczenie spożycia białka względem innych składników diety w wieku średnim, również znajduje uzasadnienie w tych mechanizmach. Nasze badania sugerują, że to co dobre w dzieci dla zachowania zdrowia i długowieczności, w takim samym stopniu odnosi się do profilaktyki choroby Alzheimera. Na rycinie 2 przedstawione jest optymalne spożycie białka w różnych okresach życia ludzkiego i odpowiadający mu hipotetyczny stopień aktywacji kinazy mTOR oraz konsekwencje nadaktywności mTOR w wieku średnim.

Aktywność mTOR jest szczególnie związana z procesami starzenia, a starzenie jest głównym czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera. To spowodowało zainteresowanie badaczy problemem wzajemnych relacji między aktywnością mTOR a wyznacznikami choroby Alzheimera jakimi są gromadzenie się złogów β -amyloidu w przestrzeniach zewnątrz-komórkowych mózgu i hyperfosforylacja białka Tau prowadząca do odkładania się splątków neurofibrylarnych w neuronach. Okazuje się, że procesy te są wzajemnie powiązane. Nadaktywność mTOR sprzyja odkładaniu się obu rodzajów agregatów białkowych a z kolei nadmiar β -amyloidu stymuluje zwrótnie mTOR. Szerzej problemy te są omówione w dwóch artykułach przeglądowych [22,23]. Zaproponowana przez nas strategia zmniejszenia ryzyka choroby Alzheimera przez zmniejszenie spożycia białka w wieku średnim, zatem ma także potwierdzenie w badaniach nad mechanizmami powstawania choroby Alzheimera.



Rycina 2. Hipotetyczne zmiany aktywności kompleksu mTORC1 towarzyszące optymalnej zmienności zawartości białka w diecie w różnych okresach życia. Czerwona linia odpowiada poziomowi aktywności mTORC1, niebieska relatywnej zawartości białka w diecie. Podniesienie zawartości białka w okresie wieku średniego może skutkować zwiększeniem aktywności mTORC1 i konsekwencjami uwidocznionymi na rysunku. W wieku późnym wskutek rozregulowania homeostazy organizmu mTORC1 nie jest tak wrażliwa na stymulację białkiem jak w wieku średnim i młodości.

PIŚMIENNICTWO

1. GBD 2017 Diet Collaborators, Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Lond. Engl.* (2019). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8).
2. Ioannidis JPA (2018) The challenge of reforming nutritional epidemiologic research. *JAMA* 320: 969. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11025>
3. Trepanowski JF, Ioannidis JPA (2018) Perspective: limiting dependence on nonrandomized studies and improving randomized trials in human nutrition research: Why and How. *Adv Nut.* 9: 367-377. <https://doi.org/10.1093/advances/nmy014>
4. Studnicki M, Woźniak G, Stępkowski D (2016) The calculator of anti-Alzheimer's diet. *Macronutrients*. *PLoS One* 11: e0168385. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168385>
5. Studnicki M, Woźniak G, Stępkowski G (2018) Correction: the calculator of anti-Alzheimer's diet. *Macronutrients*. *PLoS One* 13: e0209723. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209723>
6. Studnicki M, Dębski KJ, Stępkowski D (2019) Proportions of macronutrients, including specific dietary fats, in prospective anti-Alzheimer's diet. *Sci Rep* 9: 20143. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56687-2>
7. Barabási A-L, Menichetti G, Loscalzo J (2020) The unmapped chemical complexity of our diet. *Nat Food* 1: 33-37. <https://doi.org/10.1038/s43016-019-0005-1>
8. Solon-Biet SM, McMahon AC, Ballard JWO, Ruohonen K, Wu LE, Cogger VC, Warren A, Huang X, Pichaud, Melvin RG, Gokarn R, Khalil M, Turner N, Cooney GJ, Sinclair DA, Raubenheimer D, Le Couteur DG, Simpson SJ (2014) The ratio of macronutrients, not caloric intake, dictates cardiometabolic health, aging, and longevity in ad libitum-fed mice. *Cell Metab.* 19: 418-430. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.02.009>
9. Solon-Biet SM, Walters KA, Simanainen UK, McMahon AC, Ruohonen K, Ballard JWO, Raubenheimer D, Handelsman DJ, Le Couteur DG, Simpson SJ (2015) Macronutrient balance, reproductive function, and lifespan in aging mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 112: 3481-3486. <https://doi.org/10.1073/pnas.1422041112>
10. Solon-Biet SM, Mitchell SJ, de Cabo R, Raubenheimer D, Le Couteur DG, Simpson SJ (2015) Macronutrients and caloric intake in health and longevity. *J Endocrinol* 226: R17-28. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0173>
11. Senior AM, Solon-Biet SM, Cogger VC, Le Couteur DG, Nakagawa S, Raubenheimer D, Simpson SJ (2016) Dietary macronutrient content, age-specific mortality and lifespan. *Proc R Soc B Biol Sci* 286: 20190393. <https://doi.org/10.1098/rspb.2019.0393>
12. Stępkowski D, Woźniak G, Studnicki M (2015) Correlation of Alzheimer's disease death rates with historical per capita personal income in the USA. *PLoS One* 10: e0126139. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126139>
13. Lagiou P, Sandin S, Lof M, Trichopoulos D, Adami H-O, Weiderpass E (2012) Low carbohydrate-high protein diet and incidence of cardiovascular diseases in Swedish women: prospective cohort study. *BMJ* 344: e4026-e4026. <https://doi.org/10.1136/bmj.e4026>
14. Fung TT (2010) Low-carbohydrate diets and all-cause and cause-specific mortality: two cohort studies. *Ann Intern Med* 153: 289. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-5-201009070-00003>
15. Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, Balasubramanian P, Cheng C-W, Madia F, Fontana L, Mirisola MG, Guevara-Aguirre J, Wan J, Passarino G, Kennedy BK, Wei M, Cohen P, Crimmins EM, Longo VD (2014) Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab* 19: 407-417. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2014.02.006>
16. Ye J, Yu Q, Mai W, Liang P, Liu X, Wang Y (2019) Dietary protein intake and subsequent risk of type 2 diabetes: a dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Acta Diabetol* 56: 851-870. <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01320-x>
17. Mozaffarian D (2020) Dietary and policy priorities to reduce the global crises of obesity and diabetes. *Nat Food* 1: 38-50. <https://doi.org/10.1038/s43016-019-0013-1>
18. Weichhart T (2018) mTOR as regulator of lifespan, aging, and cellular senescence: A mini-review. *Gerontology* 64: 127-134. <https://doi.org/10.1159/000484629>
19. Bockaert J, Marin P (2015) mTOR in brain physiology and pathologies. *Physiol Rev* 95: 1157-1187. <https://doi.org/10.1152/physrev.00038.2014>
20. Blagosklonny MV (2014) Geroconversion: irreversible step to cellular senescence. *Cell Cycle* 13: 3628-3635. <https://doi.org/10.4161/15384101.2014.985507>
21. Kapahi P, Chen D, Rogers AN, Katewa SD, Li pW-L, Thomas EL, Kockel L (2010) With TOR, less is more: a key role for the conserved nutrient-sensing TOR pathway in aging. *Cell Metab* 11: 453-465. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2010.05.001>
22. JTalboom JS, Velazquez R, Oddo S (2015) The mammalian target of rapamycin at the crossroad between cognitive aging and Alzheimer's disease. *Npj Aging Mech Dis* 1: 15008. <https://doi.org/10.1038/npjamd.2015.8>
23. Mueed Z, Tandon P, Maurya SK, Deval R, Kamal MA, Poddar NK (2019) Tau and mTOR: The hotspots for multifarious diseases in Alzheimer's development. *Front Neurosci* 12: 1017. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.01017>

Diet as a risk factor for Alzheimer's disease

Dariusz Stępkowski^{1,✉}, Marcin Studnicki², Grażyna Woźniak³, Konrad J. Dębski⁴

¹Laboratory of Molecular Basis of Cell Motility, Nencki Institute of Experimental Biology, Warszawa, Poland

²Department of Biometry, Warsaw University of Life Sciences-SGGW, Warszawa, Poland

³Retired research employee of Nencki Institute of Experimental Biology

⁴Fork Systems, Duchnice, Poland

✉Corresponding author: d.stepkowski@nencki.edu.pl

Key words: Alzheimer's Disease, diet, risk factors, civilization diseases, longevity

SUMMARY

Chronic exposure to an unhealthy diet is one of the causes of civilization diseases and significantly affects the longevity of societies. The impact of diet on health is extremely complicated due to the chemical diversity of its composition. The diet provides over 26,000 biochemicals and even more of their metabolites. Among this diversity, three macronutrients: proteins, carbohydrates and fats can be identified that provide energy, and in addition providing their metabolites. According to the latest concepts of the impact of macronutrients in diet on human health, their mutual proportions and not solely absolute quantities are of great importance. In our article we present a short discussion of our own research on this problem in relation to the incidence of Alzheimer's disease against the background of contemporary biochemical and epidemiological literature.