

# Przewód pokarmowy i ryzyko rozwoju otępienia

Agnieszka Gorzkowska



Katedra Neurologii

Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach  
Otępienie w praktyce, Warszawa 09-10 czerwca 2017r.



# The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease

James M. Hill<sup>1,2,3</sup>, Surjyadipta Bhattacharjee<sup>1</sup>, Aileen I. Pogue<sup>4</sup> and Walter J. Lukiw<sup>1,3,4,5 \*</sup>

<sup>1</sup> LSU Neuroscience Center, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA  
<sup>2</sup> Department of Microbiology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA  
<sup>3</sup> Department of Ophthalmology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA  
<sup>4</sup> Alchem Biotech, Toronto, ON, Canada  
<sup>5</sup> Department of Neurology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA  
\*Correspondence: wlukiw@lsuhsc.edu

**Edited by:**  
Cara Jean Westmark, University of Wisconsin, USA

**Reviewed by:**  
Laurent Gautron, University of Texas Southwestern Medical Center, USA

**Keywords:** Alzheimer's disease, microbiome, genetic complexity, evolution

frontiers in  
CELLULAR NEUROSCIENCE

## Alzheimer's disease and the microbiome

Surjyadipta Bhattacharjee and Walter J. Lukiw \*

Departments of Neurology, Neuroscience and Ophthalmology, LSU Neuroscience Center, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA  
Correspondence: wlukiw@lsuhsc.edu  
Walter J. Lukiw, Université de Nantes, France  
Edited by: Stephen R. Brenner, Saint Louis University, USA

**Keywords:** Alzheimer's disease, evolution, gastrointestinal, innate immune response and inflammation, Metchnikoff, neuro-inflammation, probiotics, symbiosis

OPINION ARTICLE  
published: 17 September 2013  
doi: 10.3389/fncel.2013.00153



The Author(s) BMC Systems Biology 2016, 10(Suppl 3):63  
DOI 10.1186/s12918-016-0307-y

BMC Systems Biology



RESEARCH

## Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease

Rong Xu<sup>1\*</sup> and QuanQiu Wang<sup>2</sup>  
From The International Conference on Intelligent Biology and Medicine (ICIBM) 2015  
Indianapolis, IN, USA, 13-15 November 2015

Mikrobiota – flora bakteryjna

Mikrobiom

- pierwotnie - wspólny genom mikrobioty danego organizmu
- teraz podwójne znaczenie - ogół mikroorganizmów występujących w danym siedlisku.

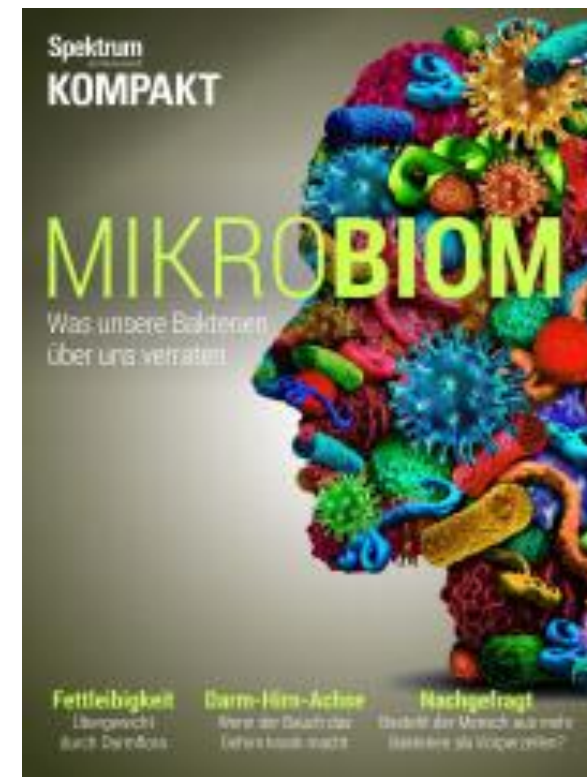
Mikrobiom człowieka to całość ekologicznego środowiska złożonego z drobnoustrojów komensalicznych, symbiotycznych i chorobotwórczych oraz genomu, geny i produkty metabolizmu tych drobnoustrojów.

Zdecydowana większość bytuje w układzie pokarmowym.

Wpływ mikroorganizmów na organizm człowieka wynika ze „zdolności porozumiewania się” pomiędzy sobą i komórkami gospodarza.

2007 -2012 -Human Microbiome Project - charakterystyka genotypu ludzkiego mikrobiomu i jego wpływu na stan zdrowia człowieka.

W 2008r. utworzono International Human Microbiome Consortium skupiającą 10 krajów, koordynującą badania nad mikrobiomem.



*Joshua Lederberg,  
Nagroda Nobla 1958*

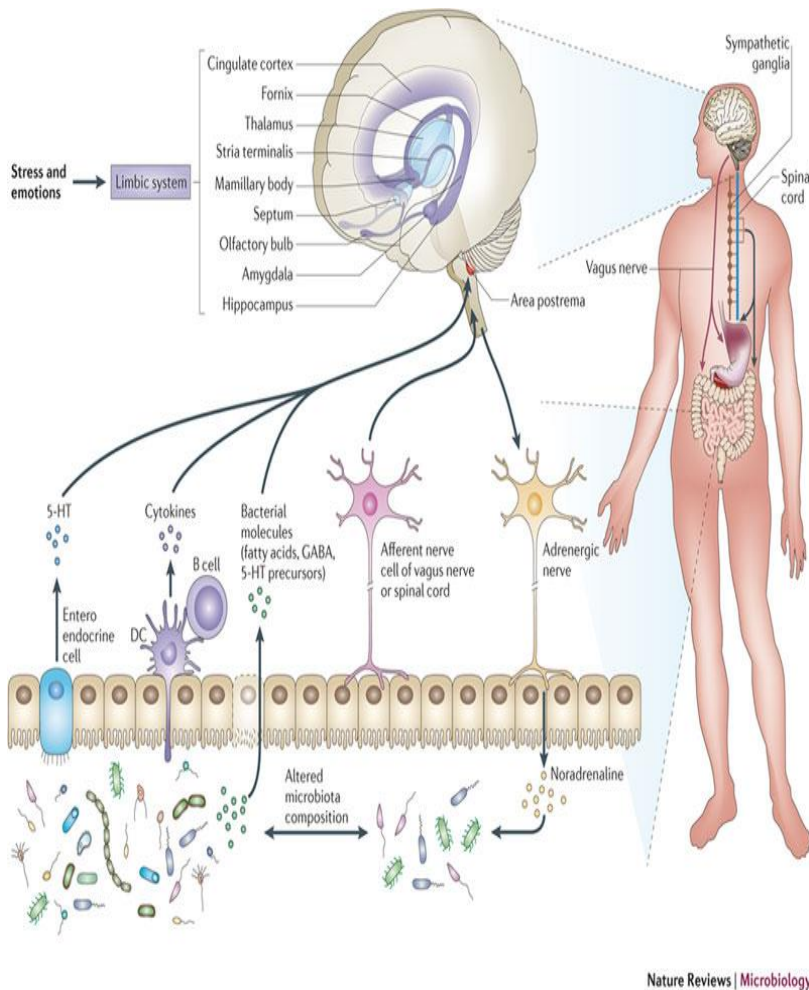


**Mikrobiom** około  $10^{14}$  różnego rodzaju komórek bakterii, wirusów, grzybów i bakteriofagów, reprezentujących ok. 500 szczepów, należących do 40–50 rodzin, co 10-krotnie przewyższa liczbę komórek własnych organizmu ludzkiego i stanowi około 2% masy ciała .

Liczba genów mikrobiomu jest 100-krotnie wyższa od liczby genów człowieka.

**EGCs (jelitowe komórki glejowe)** mają zdolność rozróżniania bakterii patogennych i komensalnych, mogą uczestniczyć w aktywacji neuronów i komórek immunologicznych, integrują sygnały pochodzących z licznych komórek efektorowych, modulują funkcje motoryczne, sensoryczne, sekrecyjne, absorpcyjne, neuroendokrynne, immunologiczne i integralność bariery jelitowej.

# KOMUNIKACJA UKŁAD POKARMOWY - MÓZG



Jelita, wraz z jelitową florą bakteryjną i mózg są połączone poprzez oś jelitowo-mózgową: mózg-jelita-mikrobiom, która jest dwukierunkowym szlakiem komunikacyjnym obejmującym mechanizmy neuronalne, endokrynne, immunologiczne i metaboliczne.

Rudzki i wsp. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*, 2013, 2, 69–77

Jelitowy układ nerwowy (*enteric nervous system*, ENS)

70 proc. neuronów obwodowego układu nerwowego znajduje się w jelitach.

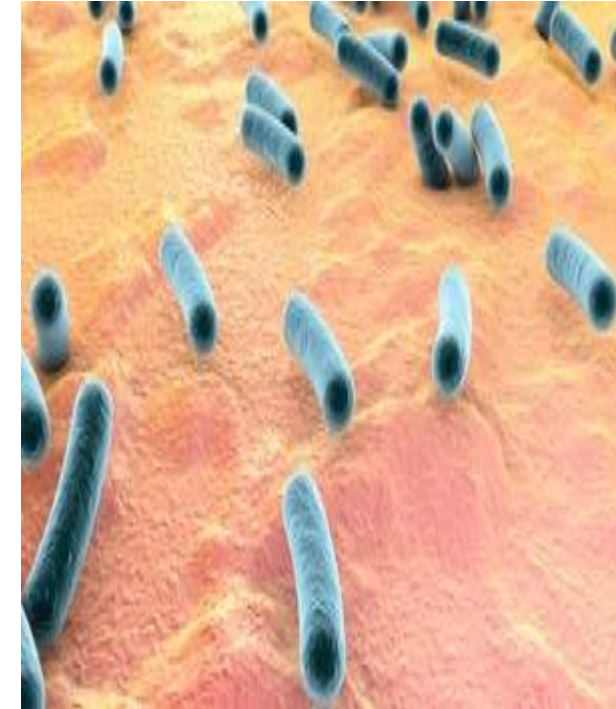
S. Mazmanian i wsp. , 2014

Jelita są siedzibą zróżnicowanych populacji bakterii, które są ważne dla rozwoju i funkcjonowania układu odpornościowego i nerwowego.

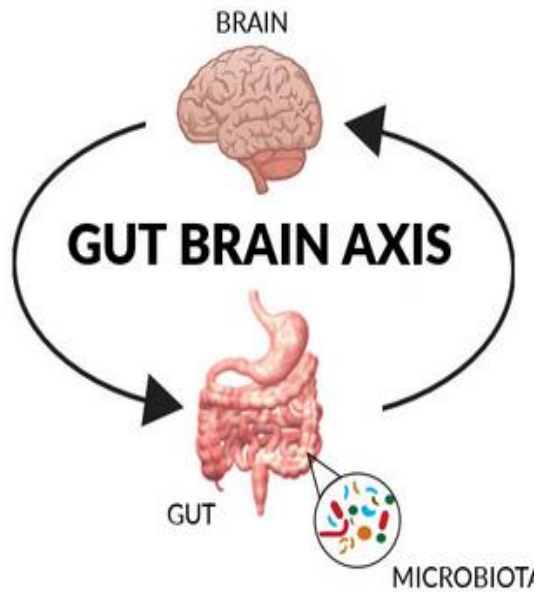
Bakterie jelitowe mają zdolność syntezy neuroprzekaźników i neuromodulatorów, takich jak kwas  $\gamma$ -aminomasłowy, serotonina, dopamina, noradrenalina, acetylocholina, GABA, krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, co umożliwia bezpośrednią komunikację mikroflory z komórkami układu nerwowego.

# MIKROBIOM JELITOWY

- Mikroflora jelit stanowi najgęstszy ekosystem na Ziemi i prawdopodobnie ma największy wpływ na różne aspekty fizjologii organizmu człowieka oraz jego podatność na wiele chorób.
- W przewodzie pokarmowym człowieka występuje 10<sup>14</sup> gatunków drobnoustrojów, w większości - mikroflora komensaliczna.
- Autochtoniczna mikroflora jelit w ponad 90% jest utworzona przez bezwzględne beztlenowce, głównie, przez producentów kwasu mlekowego (*Bifidobacterium/Lactobacillus*) i producentów lotnych kwasów tłuszczowych (*Bacteroidaceae, Eubacterium*). U człowieka *Bacteroides* stanowią około 30% wszystkich drobnoustrojów przewodu pokarmowego.
- 1 g treści okrężnicy człowieka zawiera 10<sup>12</sup> bakterii.
- Liczne funkcje, np.: fermentowanie niestrawionych węglowodanów, kwasów żółciowych i steroli, produkcja biotyny i witaminę K, substancje wpływających na odkładanie się tłuszczu w organizmie, hamowanie rozmnażania patogenów (*C. difficile, Candida*).

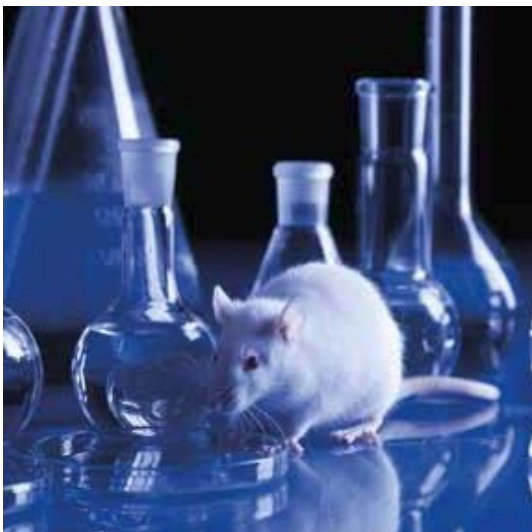


# KOMUNIKACJA UKŁAD POKARMOWY - MÓZG



Do dysregulacji mikrobiomu może dochodzić np. w wyniku zmiany diety, zakażenia, antybiotykoterapii, zmian związanych z wiekiem co może skutkować procesami zapalnymi i neuroimmunologicznymi, które wiąże się m.in. z **zaostrzeniem i progresją chorób neurodegeneracyjnych**.

Obecność i skład błony śluzowej jelit połączono m.in. z wpływem na nastrój, zachowanie i funkcje poznawcze, w tym pamięć gospodarza.



Metabolomika - umożliwia śledzenie szlaków metabolicznych spożywanych substancji, co otwiera możliwości poznania żywieniowych przyczyn zaburzeń funkcjonowania.



## Microbial Immuno-Communication in Neurodegenerative Diseases

Bevan S. Main<sup>1\*</sup> and Myles R. Minter<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup> Laboratory for Brain Injury and Dementia, Department of Neuroscience, Georgetown University Medical Center, Washington, DC, USA, <sup>2</sup> Department of Neurobiology, University of Chicago, Chicago, IL, USA, <sup>3</sup> The Microbiome Center, University of Chicago, Chicago, IL, USA

U pacjentów z AD stwierdzano nadaktywność prozapalną bakterii jelitowych ze wzrostem prozapalnych mediatorów.

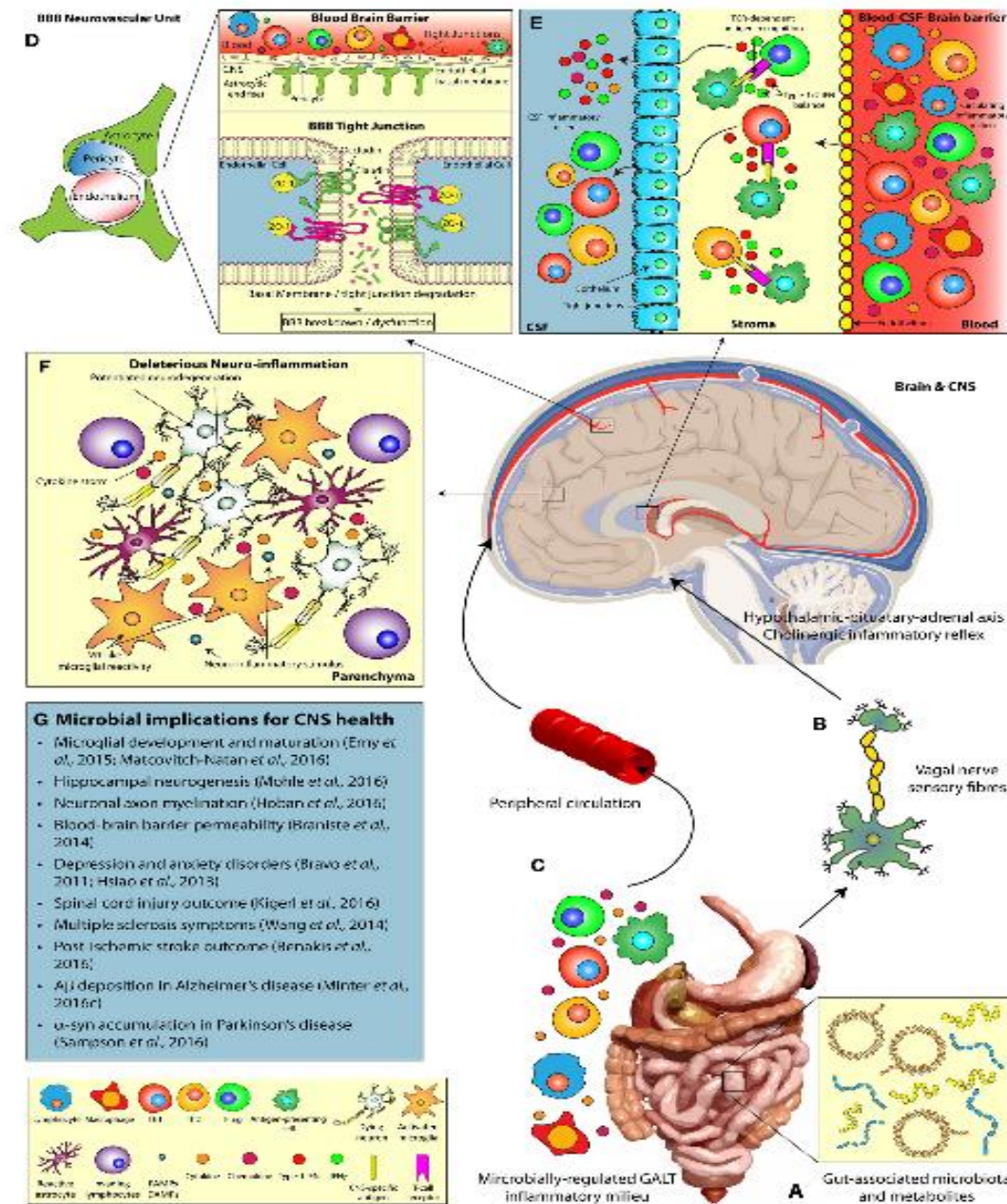
Cattaneo i wsp., 2016

W grupie AD odnotowano zwiększoną wrażliwość na infekcje jelitowe.

Zhan i wsp., 2016

W badaniach eksperymentalnych domózgowe infekcje Salmonella Typhimurium inicjowały i przyspieszały odkładanie się amyloidu u myszy FAD.

Kumar i wsp., 2016





# MIKROBIOM A BETA-AMYLOID

Myszy Thy1-APP<sub>SWE</sub>/PS1<sub>L166P</sub> pozbawione mikrobiomu wykazywały zmniejszoną patologię beta-amyloidową oraz mniejszą reaktywność mikrogleju.

Harachi wsp., 2017

Indukowane antybiotykami zmiany mikrobiomu myszy APP<sub>SWE</sub>/PS1<sub>E9</sub> prowadziły do zmian profilu obwodowych cytokin oraz związane były z redukcją depozytów beta-amyloidu i obszarów gliozy.

Minter i wsp., 2016



Zmiany / zaburzenia mikrobiomu spowodowane karmieniem gryzoni „zachodnią dietą”, o wysokiej zawartości tłuszczów nasyconych i cukru wywoływały zwiększenie przepuszczalności BBB i deficyty poznawcze.

Davidson i wsp., 2013

## Mikrobiom może być regulatorem integralności BBB.

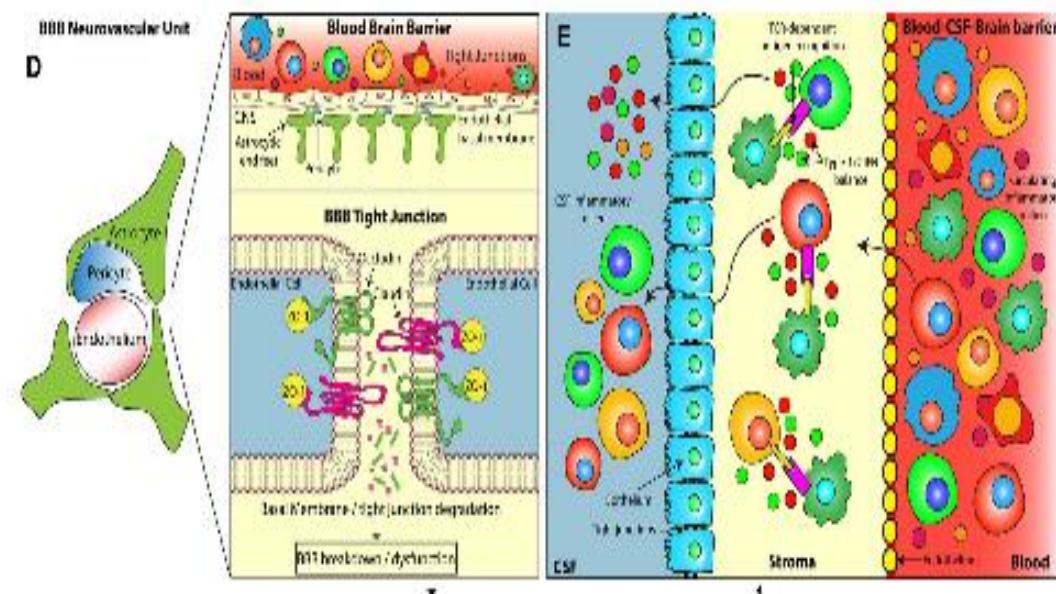
U myszy pozbawionych mikrobiomu odnotowano nieszczelność BBB i hipermielinizację kory przedczołowej w porównaniu z myszami hodowanymi w konwencjonalnym środowisku.

Kolonizacja SPF przywraca integralność BBB.

Kolonizacja szczepami *Clostridium tyrobutyricum* i *Bacteroides Thetaiotaomicron* produkującymi SCFAs (masłowy, octowy i propionowy) odgrywa rolę w regulacji fizjologicznej BBB.

Braniste i wsp., 2014

# MIKROBIOM A BARIERA KREW-MÓZG



# KOMUNIKACJA UKŁAD POKARMOWY - MÓZG

Zróżnicowanie mikrobiomu i jego metabolitów jest ważnym regulatorem proliferacji i aktywności komórek obwodowego układu immunologicznego.

Dorrestein i wsp., 2014

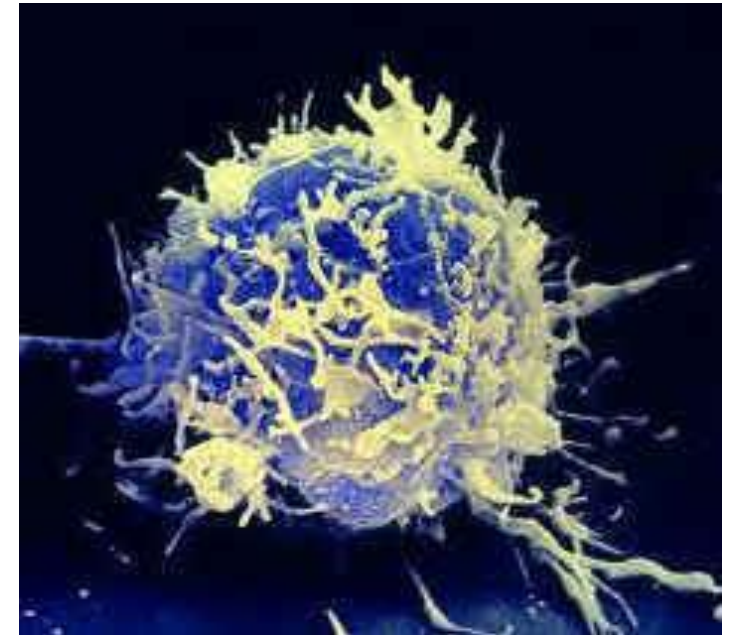
Mikrobiom reguluje w sposób szczególny populacje naturalnych komórek limfoidalnych układu żołądkowo-jelitowego komórki te mogą wpływać na populacje limfocytów T blaszki właściwej i węzłów chłonnych krezki.

Gury-Benari i wsp., 2016,

Sonnenberg i Artis, 2015

Limfocyty T dostają się do mózgu poprzez sploty naczyniówkowe, które biorą udział w produkcji płynu mózgowo-rdzeniowego, a w konsekwencji biorą udział w procesach neurozapalnych, a dalej przyczyniają się do incydentów neurozapalnych i modulują aktywność mikrogleju.

Engelhardt i Ransohoff, 2005



# KOMUNIKACJA UKŁAD POKARMOWY - MÓZG

U starzejących się myszy preferowana jest odpowiedź immunologiczna ze wzrostem produkcji IL-4 i obniżeniem INF typ 2, co stymuluje epitelium splotów pajęczynówkowych do rozpoczęcia produkcji chemokiny 11, która jest szkodliwa dla mózgu. Eksperymentalna indukcja proliferacji komórek pamięci T przywraca równowagę pomiędzy IL-4 i INF typ 2 co zapobiega deficytom poznawczym.

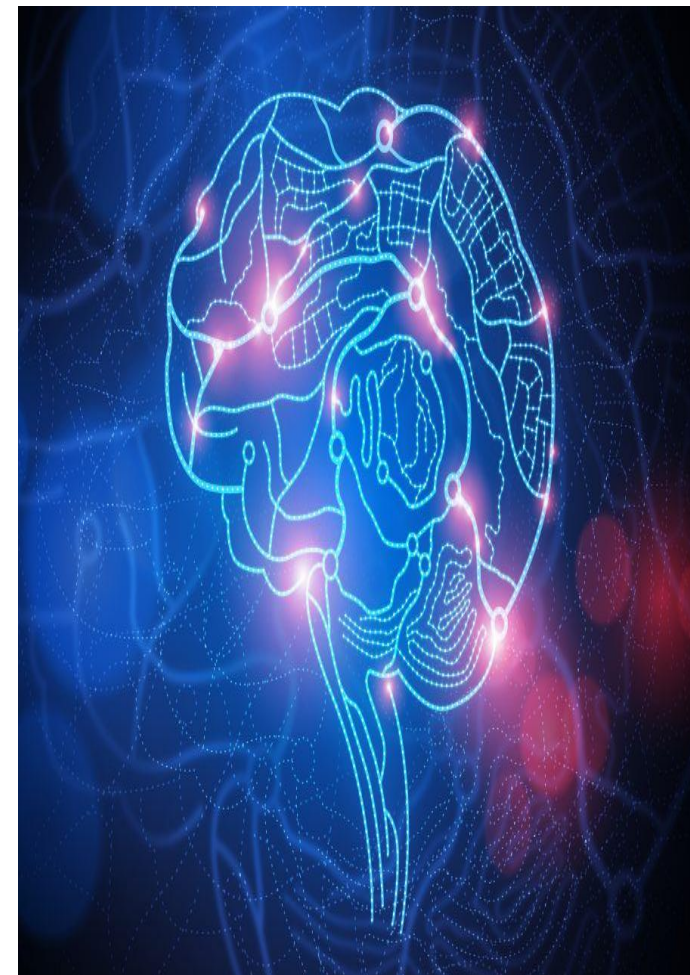
Villeda et al., 2011;  
Baruch et al., 2013

Odpowiedź immunologiczna z INF typ 1 w splotach pajęczynówki jest wiązana z patologicznym starzeniem. Dysregulacja w tym obszarze przypisywana jest mikrobiomowi i obserwowana w patologiach związanych z wiekiem, także w AD.

Taylor et al., 2014;  
Minter et al., 2016

Myszy, którym podawano przeciwciała neutralizujące INF typ 1 wykazywały redukcję ekspresji chemokiny 11, osłabienie reaktywności gleju obszaru hipokampa, wzrost produkcji BDNF.

Baruch et al.,2014).



RESEARCH

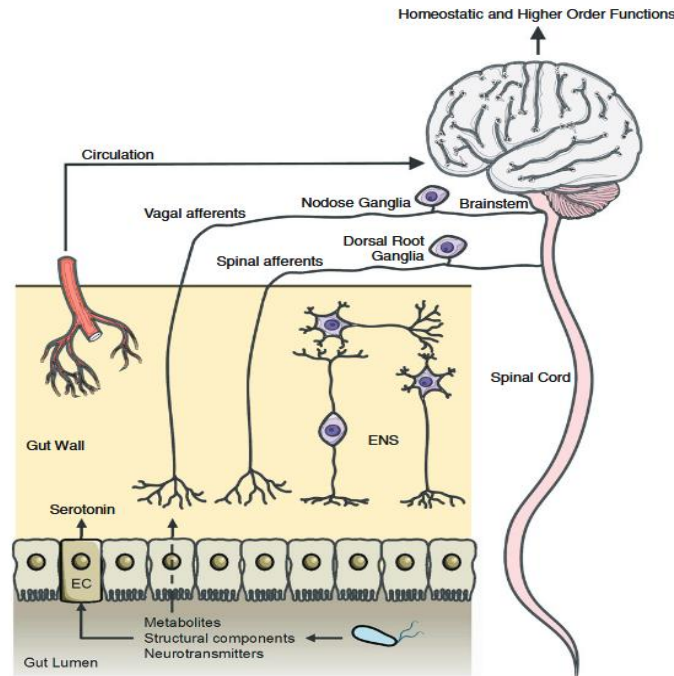
Open Access



# Towards understanding brain-gut-microbiome connections in Alzheimer's disease

Rong Xu<sup>1\*</sup> and QuanQiu Wang<sup>2</sup>

From The International Conference on Intelligent Biology and Medicine (ICIBM) 2015  
Indianapolis, IN, USA. 13-15 November 2015



**Table 2** Top 20 metabolites that are significantly associated with cognitive decline in AD

Metabolite	Enrichment fold	P value	Literature
d-proline	28.7	1.50E-39	[26]
1,2,3-propanetricarboxylic acid	19.1	8.45E-39	
5-aminopentanoic acid	12.1	1.80E-37	
chenodeoxycholic acid glycine conjugate	8.5	6.29E-36	[27]
cadaverine	7.66	2.42E-35	[28]
benzoyl-coa	7.66	2.42E-35	
diaminopimelic acid	5.9	1.45E-33	
putrescine	4.9	5.85E-32	[28]
trehalose	4.7	1.49E-31	
<b>succinic acid</b>	4.6	2.37E-31	[23]
5-methylthioribulose 1-phosphate	4.4	6.05E-31	
pyrrolidine	4.2	2.49E-30	[32]
citramalic acid	4.0	6.42E-30	
trans-ferulic acid	3.8	4.30E-29	[29–31]
<b>mannitol</b>	3.5	2.91E-28	[22]
<b>4-hydroxybenzoic acid (DOPAC)</b>	3.6	2.91E-28	[24]
d-glutamic acid	3.4	7.60E-28	[35]
melibiose	3.3	1.99E-27	
5alpha-cholestanol	3.3	3.24E-27	[33, 34]
1-butanol	3.0	9.63E-26	

The three known metabolites (mannitol, succinic acid, and DOPAC) are highlighted



## The gastrointestinal tract microbiome and potential link to Alzheimer's disease

James M. Hill<sup>1,2,3</sup>, Surjyadipta Bhattacharjee<sup>1</sup>, Aileen I. Pogue<sup>4</sup> and Walter J. Lukiw<sup>1,3,4,5 \*</sup>

<sup>1</sup> LSU Neuroscience Center, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA

<sup>2</sup> Department of Microbiology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA

<sup>3</sup> Department of Ophthalmology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA

<sup>4</sup> Alchem Biotek, Toronto, ON, Canada

<sup>5</sup> Department of Neurology, Louisiana State University Health Sciences Center, New Orleans, LA, USA

\*Correspondence: wlukiw@lsuhsc.edu

**Edited by:**

Cara Jean Westmark, University of Wisconsin, USA

**Reviewed by:**

Laurent Gautron, University of Texas Southwestern Medical Center, USA

**Keywords:** Alzheimer's disease, microbiome, genetic complexity, evolution, Bacteroidetes, Firmicutes, BMAA, BDNF

- Związki układu neuroimmunologicznego

i neuroendokrynnego

- Produkcja GABA w układzie pokarmowym - Lactobacillus brevis i Bifidobacterium

dental zostały zidentyfikowane jako jeden z najbardziej wydajnych producentów GABA

wśród grup szczepów bakterii kwasu mlekowego i bifidobakterii pochodzących z jelita ludzkiego

-Deficyt BDNF związany z inercją w układzie żołądkowo-jelitowym, także nerwie błędnym

-Neurotoksyna BMAA ( $\beta$ -metyloaminoalanina) związana z patologiami OUN – hipoteza jej produkcji przez cyjanobakterie przewodu pokarmowego

-Składniki bakteryjne takie jak endotoksyny są znajdowane w plakach amyloidowych w AD

-Molekuły sygnałowe przewodu pokarmowego poprzez układ limfatyczny i krążenie systemowe dostają się do OUN i zaczynają być tam identyfikowane

# CO SIĘ DZIEJE U OSÓB STARSZYCH Z PRZEWODEM POKARMOWYM?



# UKŁAD POKARMOWY W OKRESIE STARZENIA SIĘ ORGANIZMU

## ZMIANY CZYNNOŚCIOWE I MORFOLOGICZNE PRZEWODU POKARMOWEGO:

- Spadek elementów kurczliwych mięśni
- Wzrost produkcji włókien kolagenowych
- Spadek siły skurczu mięśni przewodu pokarmowego
- Spadek ilości neuronów cholinergicznycy przewodu pokarmowego



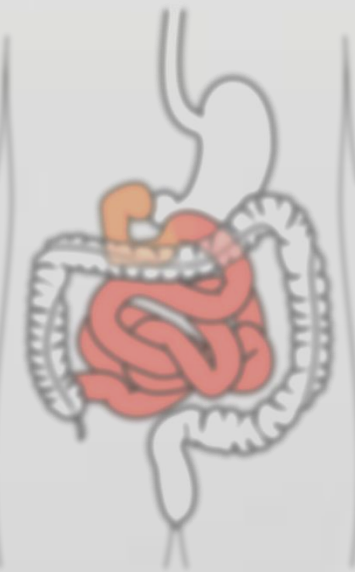
# UKŁAD POKARMOWY W OKRESIE STARZENIA SIĘ ORGANIZMU

## Zmiany w obrębie żołądka

- Zaburzenia opróżniania żołądka
- Zmiany zanikowe błony śluzowej żołądka
- Możliwość przemieszczania się bakterii do przewodu pokarmowego

## Zmiany w obrębie jelita cienkiego

- Osłabienie siły warstwy mięśniowej
- Spadek ilości komórek endokrynnych
- Pogorszenie wchłaniania
- Uchyłkowatość jelita grubego



# UKŁAD POKARMOWY W OKRESIE STARZENIA SIĘ ORGANIZMU

Zmiany  
w obrębie wątroby

- Zmniejszenie masy wątroby
- Spadek przepływu krwi przez wątrobę
- Upośledzenie funkcji wątroby
- Kamica pęcherzyka żółciowego u ok. 20-30% po 65 r. życia
- Ostre żółciopochodne zapalenie trzustki (65% wszystkich OZT w wieku starszym)

Inne

- Choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy
- Nowotwory jelita grubego

# KONSEKWENCJE PRAWDOPODOBNYCH NIEDOBORÓW POKARMOWYCH

- Wyniki badań epidemiologicznych dotyczących diety sugerują, że nie jeden składnik diety, ale ich kombinacja może efektywnie poprawiać funkcjonowanie poznawcze
- **AD** prawdopodobnie nie jest przede wszystkim wynikiem zaburzeń odżywiania, **ale może być wynikiem związanych z wiekiem niedoborów żywieniowych.**

*Nutrients* **2014**, *6*, 1701-1710; doi:10.3390/nu6041701

OPEN ACCESS

*nutrients*

ISSN 2072-6643

[www.mdpi.com/journal/nutrients](http://www.mdpi.com/journal/nutrients)

*Opinion*

## **A Nutrient Combination that Can Affect Synapse Formation**

**Richard J. Wurtman**

Department of Brain and Cognitive Sciences, Massachusetts Institute of Technology, 77 Mass Ave., 46-5009, Cambridge, MA 02139, USA; E-Mail: [dick@mit.edu](mailto:dick@mit.edu)

# NISKI POZIOM NIEKTÓRYCH SKŁADNIKÓW DIETY W AD W PORÓWNANIU DO ZDROWYCH BADANYCH

Składnik diety	Liczba badań			
	Bardzo niski	Niski	Wysoki	Bardzo wysoki
DHA	9	5	1	2
EPA	1	2		
Cholina		2	3	3
Kwas foliowy	4	3	1	
Witamina B12	1	2		
Witamina C	3	1		
Witamina E	2	1	2	
Selen	3	5	3	

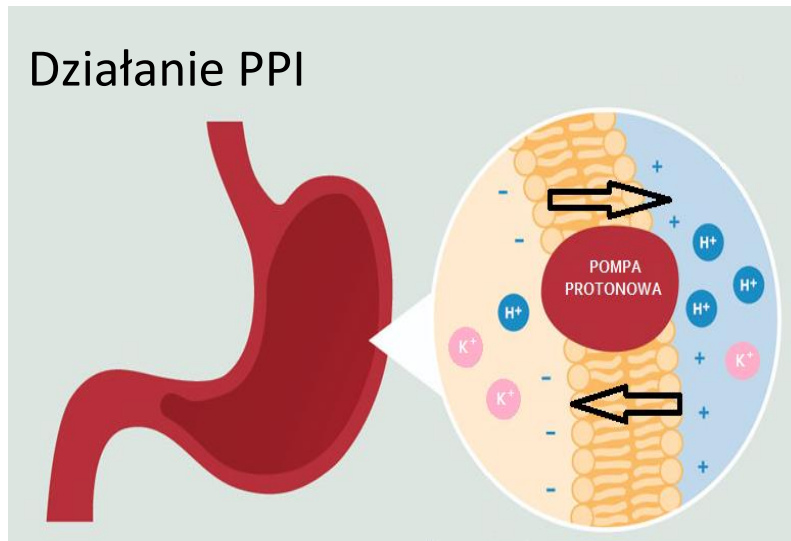
Suplementacja witamin ??

Przykładowy postulowany mechanizm: zredukowany poziom witaminy B12, C i E

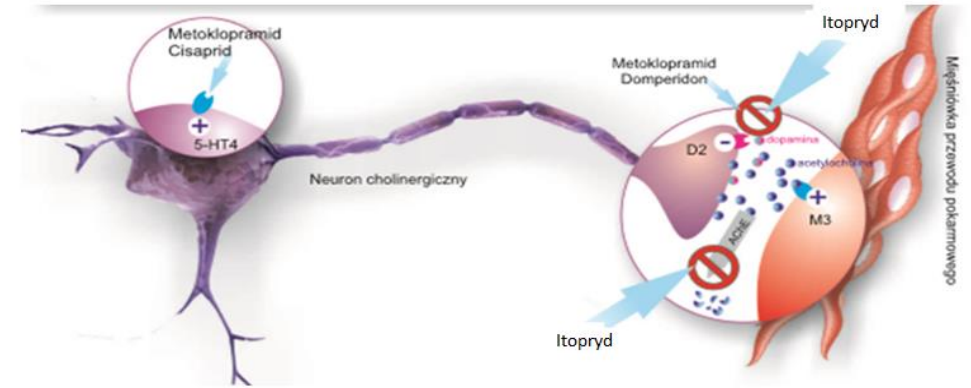
→ wzrost poziomu homocysteiny → obniżenie w pmr i mózgu kwasu omega3

# Najczęstsze schorzenia przewodu pokarmowego osób starszych

- GERD
- Dyspepsja
- IBS
- Zaparcia
- Dysfagia
- Nudności i wymioty
- Gastropareza



### Działanie leków prokinetycznych



ZGAGA

DYSKOMFORT

UCZUCIE  
PEŁNOŚCI

ZAPARCIA  
WZDĘCIA

NUDNOŚCI  
WYMIOTY

BÓL  
BRZUCHA

## DLACZEGO OSOBY STARSZE CZĘSTO SIĘGAJĄ PO PPI?

- Choroba refluksowa przełyku – IPP
- Dyspepsja – IPP
- IBS (zespół jelita drażliwego) – trimebutyna + często IPP
- NLPZ – IPP jako osłona
- Zakażenia H. pylori – antybiotyki + IPP
- Reklama – IPP dostępne bez recepty



## DLACZEGO OSOBY STARSZE NADUŻYWAJĄ PPI?

- Starsi pacjenci często doświadczają objawów z przewodu pokarmowego i przyjmują wiele leków
- PPI są najczęściej stosowaną klasą leków na świecie
- Np. w Niemczech PPI zapisywane są aktualnie 4 razy częściej niż przed 10 laty
- 40-60% zapisywanych PPI bez właściwego wskazania
- PPI są dostępne bez recepty

Original Investigation

# Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis

Willy Gomm, PhD; Klaus von Holt, MD, PhD; Friederike Thomé, MSc; Karl Broich, MD; Wolfgang Maier, MD; Anne Fink, MSc; Gabriele Doblhammer, PhD; Britta Haenisch, PhD

JAMANeurol.2016;73(4):410-416.doi:10.1001/jamaneurol.2015.4791  
Published online February 15, 2016

Figure 1. Flowchart of Patients Included for Analysis

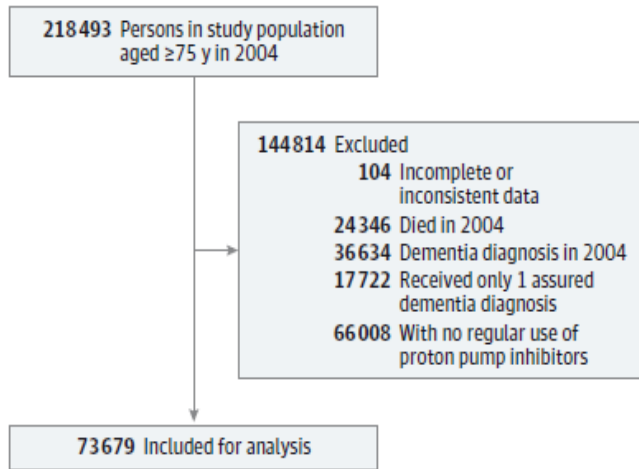
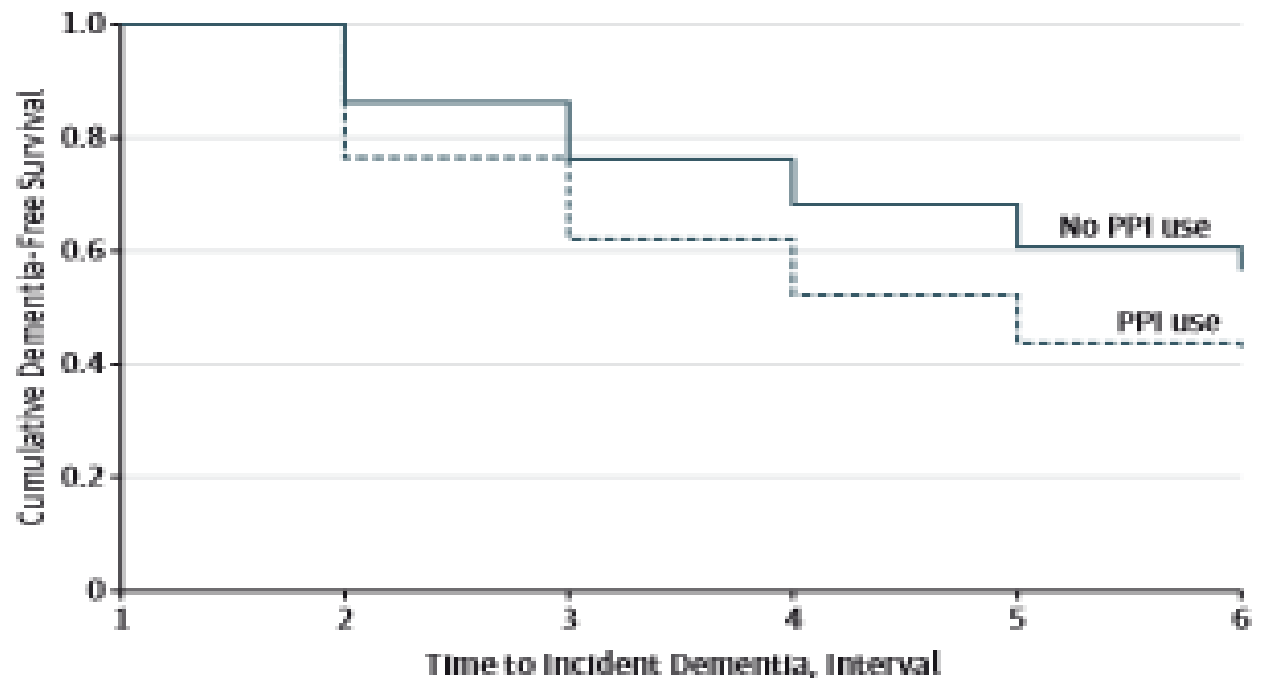


Figure 2. Dementia-Free Survival by Use of Proton Pump Inhibitors (PPIs)



Original Investigation

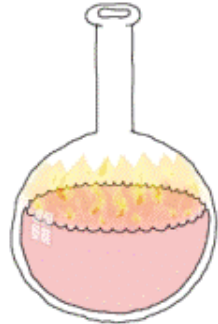
## Association of Proton Pump Inhibitors With Risk of Dementia A Pharmacoepidemiological Claims Data Analysis

Willy Gomm, PhD; Klaus von Holt, MD, PhD; Friederike Thomé, MSc; Karl Broich, MD; Wolfgang Maier, MD;  
Anne Fink, MSc; Gabriele Doblhammer, PhD; Britta Haenisch, PhD

JAMA Neurol. 2016;73(4):410-416. doi:10.1001/jamaneurol.2015.4791

Published online February 15, 2016

W ciągu 6-letniej obserwacji odnotowano, że osoby stosujące regularnie PPI miały istotnie statystycznie większe ryzyko demencji niż te bez leczenia PPI



Próby wyjaśnienia wzrostu ryzyka demencji po PPI:

- PPI pokonuje BBB i bezpośrednio działa na OUN i najpewniej wskutek wpływu na enzymy mózgowe powoduje zwiększoną kumulację beta-amyloidu
- PPI może zaburzać degradację beta amyloidu przez mikroglej przez hamowania zakwaszania lizosomów
- PPI zaburzając wchłanianie witaminy B12, powoduje jej niedobór, który z kolei jest wiązany z rozwojem zaburzeń poznawczych. Lam et. Al., 2013



# PROKINETYKI ALTERNATYWA DLA PPI

Leki prokinetyczne.

- Prokinetyki działają na większą część przewodu pokarmowego
- Znoszą wszystkie najczęstsze objawy ze strony przewodu pokarmowego

Aktualnie dostępne na rynku:

- Metoklopramid
- Cisaprid
- Itopryd
- Prukaloptyd (zarejestrowany tylko do leczenia zaparć)
- Uwaga: Trimebutyna nie jest typowym lekiem prokinetycznym – nie stosujemy w dyspepsji czynnościowej.

PPI są lekami bezpiecznymi i dobrze tolerowanymi pod warunkiem stosowania zgodnie z właściwymi wskazaniami do ich stosowania i czujnością, pod wnikliwą obserwacją kliniczną i **nie przewlekle**.

# PROKINETYKI

METOKLOPRAMID

CYZAPRYD

ITOPRYD

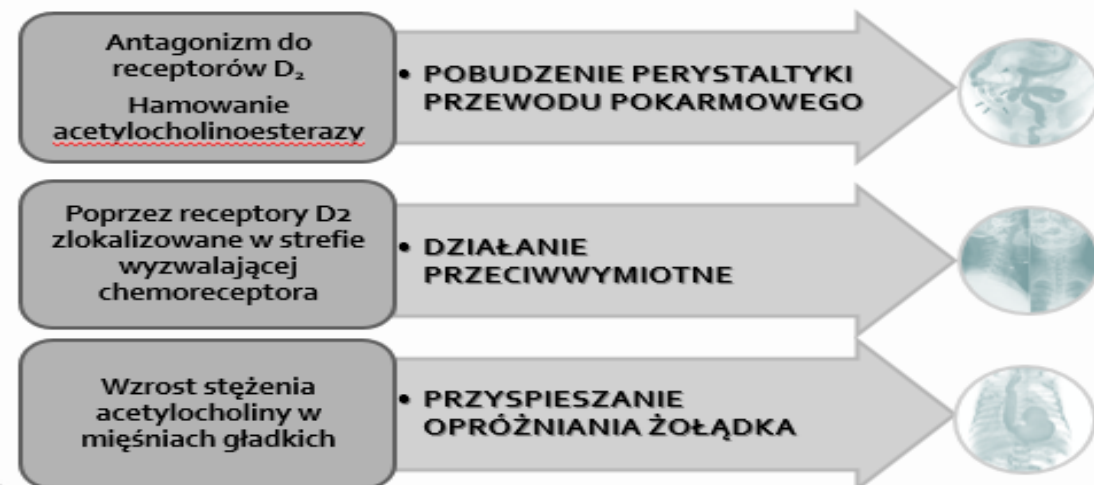
	METOKLOPRAMID	CYZAPRYD	ITOPRYD
RECEPTORY	D2, 5HT3,5HT4	5HT1, 5HT3,5HT4	D2 (TYLKO OBWODOWE)
WSKAZANIA	Nudności i wymioty	Ostra i ciężka gastropareza	Objawy żołądkowo-jelitowe czynnościowej niestrawności
DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE	Ciężkie powikłania neurologiczne	Groźne powikłania kardiologiczne - zgony	<b>BRAK DZIAŁAŃ NIEPOŻ. ZE STRONY OUN I UKŁ. KRAŻENIA</b>
OGRANICZENIA	Max czas leczenia 5 dni! <sup>6</sup>	Leczenie powinno być rozpoczęte w warunkach szpitalnych oraz ściśle monitorowane przez lekarza specjalistę	<b>BRAK OGRANICZEŃ</b>

Itopryd działa na cały przewód pokarmowy.



+ / ++ pokazują siłę działania Itoprydu na poszczególne części przewodu pokarmowego

## MECHANIZM DZIAŁANIA



RESEARCH ARTICLE

# Periodontitis and Cognitive Decline in Alzheimer's Disease

Mark Ide<sup>1</sup>, Marina Harris<sup>2</sup>, Annette Stevens<sup>3</sup>, Rebecca Sussams<sup>2,3</sup>, Viv Hopkins<sup>3</sup>, David Culliford<sup>4</sup>, James Fuller<sup>5</sup>, Paul Ibbett<sup>5</sup>, Rachel Raybould<sup>6</sup>, Rhodri Thomas<sup>6</sup>, Ursula Punter<sup>5</sup>, Jessica Teeling<sup>5</sup>, V. Hugh Perry<sup>5</sup>, Clive Holmes<sup>2,3\*</sup>

**1** Dental Institute, Kings College London, Guy's Hospital, London, United Kingdom, **2** University of Southampton, Faculty of Medicine, Clinical Experimental Science, Southampton, United Kingdom, **3** Memory Assessment and Research Centre, Moorgreen Hospital, Southampton, United Kingdom, **4** University of Southampton, Faculty of Health Sciences, NIHR CLAHRC Wessex Methodological Hub, Southampton, United Kingdom, **5** University of Southampton, Faculty of Natural and Environmental Science, Centre for Biological Sciences, Southampton, United Kingdom, **6** Medical Research Council Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Institute of Psychological Medicine and Clinical Neurosciences, Cardiff University, Cardiff, United Kingdom



PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0151081 March 10, 2016

- Wzrost poziomu przeciwciał przeciwko bakteriom przyzębia związany jest ze wzrostem poziomu ustrojowych czynników prozapalnych
- Pojawienie się osoczowych cytokin prozapalnych jest związane ze wzrostem częstości alzheimerowskich zaburzeń poznawczych.
- Periodontitis jest związany z narastaniem zaburzeń poznawczych w chorobie Alzheimera niezależnie od stanu wyjściowego, co może być zależne (mediowane) przez proces zapalny, oceniany w oparciu o markery stanu zapalnego (CRP, TNF $\alpha$ , IL10).

**Table 2. The relationship between the presence of periodontitis at baseline and cognitive change over the six month follow up period.**

Cognitive outcome	Periodontitis present (n = 20)	Periodontitis absent (n = 32)	Mean difference (95%CI), p value
Change in ADAS-COG, points (s.e.)	6.1 (1.2)	0.9 (1.2)	5.2 (1.7 to 8.8), p = 0.005; *4.9 (1.2 to 8.6), p = 0.01
Change in sMMSE, points (s.e.)	-2.5 (0.9)	-0.7 (0.4)	-1.8 (-3.6 to -0.03), p = 0.04; *-1.8 (-3.6 to 0.04), p = 0.06

s.e. = standard error of mean.

\* adjusted for baseline age, gender and cognitive score (ADAS-COG or sMMSE).



**Ostrożnie z suplementami diety!**

## BMAA

- Wytwarzana przez symbiotyczne cyjanobakterie
- Guam (Ocean Spokojny, Archipelag Mariański) - BMAA ulega bioakumulacji w kolejnych elementach sieci troficznej, 10,000-krotny wzrost stężenia BMAA pomiędzy organizmami stanowiącymi jeden łańcuch troficzny – ALS-PDC – 30% mieszkańców - związane z tradycyjną dietą, której głównym składnikiem są endemiczne nietoperze *Pteropus mariannus mariannus*. Podobne częste zachorowania występują też wśród Japończyków na wyspie Honsiu, a także wśród plemion Zachodniej Gwinei.
- „Slow toxin”
- Cyjanobakterie nie są organizmami specyficznymi dla wyspy Guam i jej ekosystemu, występują bardzo powszechnie na całym świecie.
- BMAA, a także podobne do niej substancje mogą nagromadzać się w różnych organizmach występujących w odmiennych ekosystemach

W świetle wyników aktualnych badań związku układu pokarmowego z procesami patologicznymi OUN, także otępieniem wydają się nie budzić wątpliwości.

Prowadzenie dalszych badań nad mikrobiomem jelitowym człowieka powinno przyczynić się do lepszego zrozumienia jego znaczenia dla chorób OUN, a także dla zachowania zdrowia.

W oparciu o dostępne wyniki badań już dziś należy zwrócić uwagę na substancje (także leki), którymi oddziałujemy na przewód pokarmowy w kontekście możliwych zmian jakie mogą one generować w OUN.

**Dziękuję za uwagę**

