



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY

FAKULTA CHEMICKÁ
FACULTY OF CHEMISTRY

ÚSTAV CHEMIE POTRAVIN A BIOTECHNOLOGIÍ
INSTITUTE OF FOOD SCIENCE AND BIOTECHNOLOGY

**VÝŽIVA A MOZKOVÁ NEURODEGENERATIVNÍ
ONEMOCNĚNÍ**

NUTRITION AND CEREBRAL NEURODEGENERATIVE DISEASES

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE
BACHELOR'S THESIS

AUTOR PRÁCE
AUTHOR

Michaela Šálková

VEDOUCÍ PRÁCE
SUPERVISOR

Mgr. Dana Vránová, Ph.D.

BRNO 2016



**FAKULTA
CHEMICKÁ**

Vysoké učení technické v Brně
Fakulta chemická
Purkyňova 464/118, 612 00 Brno

Zadání bakalářské práce

Číslo bakalářské práce: **FCH-BAK1062/2015** Akademický rok: **2015/2016**
Ústav: Ústav chemie potravin a biotechnologií
Studentka: **Michaela Šálková**
Studijní program: Chemie a technologie potravin (B2901)
Studijní obor: Potravinářská chemie (2901R021)
Vedoucí práce: **Mgr. Dana Vránová, Ph.D.**

Název bakalářské práce:

Výživa a mozková neurodegenerativní onemocnění

Zadání bakalářské práce:

1. Vyhledat dostupnou literaturu k zadanému tématu
2. Popsat, jaké jsou současné poznatky o výživě mozku a zda jsou vědecké důkazy o vlivu výživy na rozvoj neurodegenerativních onemocnění mozku
3. Zhodnotit získané teoretické poznatky formou diskuse

Termín odevzdání bakalářské práce: 20. 5. 2016

Bakalářská práce se odevzdává v děkanem stanoveném počtu exemplářů na sekretariát ústavu a v elektronické formě vedoucímu bakalářské práce. Toto zadání je přílohou bakalářské práce.

Michaela Šálková
Studentka

Mgr. Dana Vránová, Ph.D.
Vedoucí práce

prof. RNDr. Ivana Márová, Csc.
Ředitel ústavu

V Brně, dne 31. 1. 2016

prof. Ing. Martin Weiter, Ph.D.
Děkan fakulty

ABSTRAKT

Tato bakalářská práce má formu rešerše a jejím tématem je studium vlivu výživy na rozvoj neurodegenerativních onemocnění. Práce je rozdělena na čtyři části. V první části je popsána struktura a fyziologie lidského mozku, v druhé části jsou popsány esenciální nutrienty, které mozek potřebuje pro správné fungování. Třetí část je zaměřena na neurodegenerativní onemocnění, jejich epidemiologii a patofyziologii a dále se zabývá jednotlivými nutrienty, které by mohly fungovat v prevenci nebo by se mohly podílet na patofyziologii daného onemocnění. Onemocnění, kterými se tato práce zabývá, jsou různé druhy demence, Alzheimerova choroba, Parkinsonova choroba a deprese. Cílem práce bylo vyhledat dostupnou literaturu, která se zabývá uvedenou problematikou a provést diskuzi získaných poznatků.

ABSTRACT

This bachelor's thesis is literary research and its topic is focused on the effect of nutrition on the development of neurodegenerative diseases. The thesis is divided into four parts. The first part deals with the structure and physiology of the human brain. In the second part are described all essential nutrients which the brain needs to maintain its functions. The third part focuses on neurodegenerative diseases and their epidemiology and pathophysiology. In this part are also examined nutrients which could be possibly useful in the prevention or which could be involved in the pathophysiology of the disease. Explored diseases include dementia, Alzheimer's disease, Parkinson's disease and unipolar depression. The aim of this thesis was to find accessible literature focused on this topic and make a discussion.

KLÍČOVÁ SLOVA

Výživa mozku, neurodegenerativní onemocnění, demence, Alzheimerova choroba, deprese, Parkinsonova choroba, prevence

KEY WORDS

Brain nutrition, neurodegenerative disorders, dementia, Alzheimer's disease, depression, Parkinson's disease, prevention

ŠÁLKOVÁ, M. *Výživa a mozková neurodegenerativní onemocnění*. Brno: Vysoké učení technické v Brně, Fakulta chemická, 2016. 49 s. Vedoucí bakalářské práce Mgr. Dana Vránová, Ph.D.

PROHLÁŠENÍ

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a že všechny použité literární zdroje jsem správně a úplně citovala. Bakalářská práce je z hlediska obsahu majetkem Fakulty chemické VUT v Brně a může být využita ke komerčním účelům jen se souhlasem vedoucího bakalářské práce a děkana FCH VUT.

.....
podpis studenta

PODĚKOVÁNÍ

Chtěla bych tímto poděkovat paní Mgr. Daně Vránové, Ph.D. za trpělivost, cenné rady a připomínky, které mi velmi pomohly při tvorbě této práce.

OBSAH

1. Úvod.....	7
2. Stavba a fyziologie mozku	8
2.1. Základní struktura nervového systému.....	8
2.2. Fungování nervového systému a struktura mozku	9
3. Mozek a jeho výživa	10
3.1. Sacharidy	10
3.2. Bílkoviny	11
3.3. Lipidy.....	12
3.4. Vitaminy	14
3.5. Biologicky aktivní látky	16
3.6. Minerální prvky	17
3.7. Polyfenolické přírodní látky	18
4. Neurodegenerativní onemocnění a výživa	19
4.1. Demence	19
4.1.1. Kyselina listová.....	20
4.1.2. Vitaminy E a C	21
4.1.3. Lipidy	22
4.1.4. Závěr.....	22
4.2. Alzheimerova choroba.....	22
4.2.1. Vitaminy D a E.....	23
4.2.2. Niacin a tryptofan.....	24
4.2.3. Melatonin	24
4.2.4. Polynenasycené mastné kyseliny	24
4.2.5. Cholesterol	25
4.2.6. Zinek.....	26
4.2.7. Polyfenoly	26
4.2.8. Extrakt z ginkgo biloby	28
4.2.9. Účinné složky koření.....	28
4.2.10. Střevní mikroflóra.....	30
4.2.11. Závěr.....	31
4.3. Parkinsonova nemoc.....	32
4.3.1. Vitaminy E a D.....	32
4.3.2. Vitaminy skupiny B	33
4.3.3. Železo	33
4.3.4. Melatonin	34
4.3.5. Polyfenoly	34

4.3.6.	Kofein a niacin	35
4.3.7.	Střevní mikroflóra	35
4.3.8.	Účinné složky koření.....	36
4.3.9.	Závěr.....	36
4.4.	Deprese	37
4.4.1.	Mastné kyseliny.....	37
4.4.2.	Kyselina listová	38
4.4.3.	Zinek.....	38
4.4.4.	Účinné složky koření.....	39
4.4.5.	Střevní mikroflóra	39
4.4.6.	Závěr.....	40
5.	Závěr.....	40
6.	Seznam použitých zdrojů	41
7.	Seznam použitých zkratk.....	49

1. ÚVOD

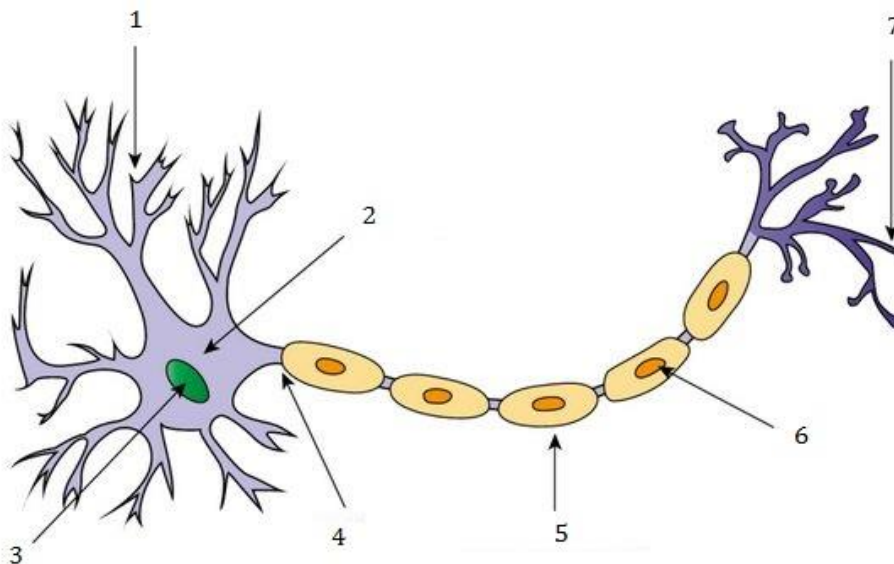
Neurodegenerativní onemocnění jsou v současné době velmi sledovaným problémem. Každý rok přibývá nových případů demencí [1] a účinná léčba těchto smrtelných onemocnění zatím neexistuje. Tyto nemoci s sebou mimo jiné přináší také obrovskou ekonomickou zátěž. Proto se vědecké týmy zabývají výzkumem těchto nemocí, hledáním mechanismů, možných příčin a rizikových faktorů jejich vzniku. Mezi známé rizikové faktory, které nelze ovlivnit, patří vyšší věk a genetické predispozice. K potenciálně ovlivnitelným rizikovým faktorům patří životní styl, výživa, sociální a ekonomické faktory. Právě vliv výživy je častým předmětem výzkumů posledních let. K prozkoumání tohoto vlivu v praxi slouží preklinické (většinou na zvířatech nebo buněčných kulturách), klinické a epidemiologické studie. U již nemocných jedinců bývá často nalezen deficit či nadbytek určitých nutrientů a právě na tyto nutrienty se studie nejčastěji zaměřují, protože by mohly být klíčem ke zmenšení rizika vzniku neurodegenerativních onemocnění.

Neurodegenerativní onemocnění se podle biochemického hlediska dělí na 5 skupin. Jsou to amyloidopatie, frontotemporální lobární degenerace, synukleinopatie, onemocnění s opakováním tripletů a prionová onemocnění (podrobněji viz kapitola 4). Tato práce se zabývá pouze čtyřmi vybranými onemocněními: různými druhy demencí, Alzheimerovou chorobou, Parkinsonovou nemocí a depresí. Deprese se typicky neřadí mezi neurodegenerativní onemocnění, protože zde nedochází k hromadění proteinu v mozku jako u ostatních onemocnění. Nicméně ale již byly u deprese potvrzeny degenerativní změny mozku a existují poznatky o možném ovlivnění stravou, proto do této práce byla zařazena.

2. STAVBA A FYZIOLOGIE MOZKU

2.1. Základní struktura nervového systému

Základní stavební jednotkou mozku je nervová buňka neboli neuron (obrázek 1). Od ostatních buněk lidského těla se liší svým složitým tvarem. Z každého neuronu vystupují kratší výběžky nazývané dendrity a jeden dlouhý výběžek, axon. Axon se na svém konci dělí na několik větví, které se napojují na dendrity nebo těla jiných neuronů. Oblast spojení mezi větvením axonu a jiným neuronem se nazývá synapse. Kromě velkého množství různých druhů neuronů jsou v mozku přítomny i gliové buňky. Funkcí gliových buněk je ochrana a zajištění výživy neuronů a udržování stálého iontového prostředí. Hlavní typy gliových buněk v centrálním nervovém systému jsou astrocyty, mikroglie, ependymové buňky a oligodendrocyty. V periferním nervovém systému se gliové buňky dělí na Schwannovy buňky a amficyty (satelitní buňky). Oligodendrocyty a Schwannovy buňky jsou charakteristické tvorbou myelinové pochvy kolem axonů. Mikroglie a astrocyty jsou významné, protože tvoří imunitní systém nervového systému. Při zánětu, poranění nebo onemocnění CNS jsou schopny exprimovat antigeny, fagocytovat škodlivé látky, produkovat cytokiny a uvolňovat enzymy a jejich inhibitory. [2, 3]



Obr. 1: Stavba neuronu: 1 – dendrity, 2 – tělo neuronu, 3 – jádro, 4 – axon, 5 – myelinová pochva, 6 – oligodendrocyt / Schwannova buňka, 7 – synapse [4]

Buněčná stavba těla neuronu se významně neliší od jiných buněk. Obsahuje plazmatickou membránu, jádro s jadérkem, neuroplazmu a další organely. Specifické je velké množství mitochondrií a přítomnost Nisslovy substance, která produkuje neuronové proteiny. Další specifitou je silně vyvinuté endoplazmatické retikulum s množstvím ribozomů, což je dané intenzivní potřebou proteosyntézy. Membrány neuronů jsou tvořeny lipidy, steroly, proteiny, glykolipidy a lipoproteiny. Lipidová část membrán obsahuje především fosfolipidy, glykolipidy, sfingomyelin, kardiolipin a cholesterol, přičemž zastoupení těchto složek se liší podle typu membrány. Proteiny mají transportní a rozpoznávací funkce, slouží jako pumpy, nosiče, iontové kanály, receptory, enzymy apod.

Axony tvoří svazky vláken, v nichž se nenachází žádná těla nervových buněk. Tyto svazky společně tvoří bílou hmotu, díky bílé barvě myelinu, který je obklopuje. Nad bílou hmotou se nachází šedá mozková kůra tvořená těly neuronů. [2, 3, 5]

2.2. Fungování nervového systému a struktura mozku

Nervový systém se dělí na dvě části. První je centrální nervový systém (CNS), který se dále člení na mozek, mozkový kmen a míchu. Druhá část zahrnuje periferní nervový systém, tedy nervy přenášející informace z a do CNS. Skládá se ze tří systémů: autonomního nervového systému, enterálního nervového systému a somatického nervového systému. [4]

Nervový systém je řídicím systémem organismu. Jeho základní funkcí je rychlý a přesný přenos informací z receptorů, následně jejich zpracování a vyslání nových signálů k efektorům. Přenos elektrického signálu (akčního potenciálu) je úkolem axonu. Axon má na svém konci presynaptické zakončení, jehož funkce je ukládání a uvolňování neurotransmiterů. Místo, kde dochází k přenosu signálu mezi neurony, se nazývá synapse. Ta je tvořena třemi částmi – presynaptickou částí, synaptickou štěrbinou a postsynaptickou částí. V presynaptické části dochází k uvolnění neurotransmiteru a odpověď vzniká jak v presynaptické části (zpětná vazba), tak v postsynaptické části (transdukce signálu). Neurotransmitery (přenašeče) jsou specifické látky, které jsou schopny zprostředkovat přenos nervové aktivity humorální cestou. Dle funkce se neurony dělí na excitační, inhibiční a modulační. Neurotransmiterem excitačním bývá glutamát, inhibičními neurotransmitery jsou kyselina γ -aminomáselná (GABA) a glycin. Na modulaci se podílejí dopamin, serotonin, acetylcholin, histamin a jiné.

Pro komunikaci mozku s vnějším prostředím je významná hematoencefalitická bariéra (blood-brain barrier – BBB), která zajišťuje přísun důležitých látek (např. glukózy, aminokyselin, iontů) a odsun odpadních látek. Některé látky do mozku přes tuto bariéru projít nemohou, má tedy také ochrannou funkci. [2, 5]

Základní funkční jednotkou nervové soustavy je reflex, což je odpověď na dráždění receptorů. Jeho části jsou receptor, aferentní dráha, centrum, eferentní dráha a efektor. Dohromady tyto části tvoří reflexní oblouk. Principem reflexní činnosti je tedy působení podnětu, který vzbudí určitou odpověď. [2, 5]

Mozek se dělí na tři hlavní části: přední mozek, střední mozek a zadní mozek. Přední mozek pokrývá mozková kůra (kortex). Ta je velmi zřasená a obsahuje 4 hlavní laloky: čelní, týlní, spánkový a temenní lalok. Každý lalok je pak rozdělen na oblasti zvané závity. **Čelní lalok** se podílí na uvažování, pohybu, emocích a určitých aspektech řeči. Obsahuje většinu neuronů citlivých na dopamin v mozkové kůře. **Temenní lalok** je významný pro integrování senzorických informací a podílí se i na pohybu a orientaci. **Týlní lalok** je sídlem zrakových funkcí a **spánkový lalok** primárním sídlem sluchu. Je tedy důležitý pro interpretaci významu řeči. Kromě toho je ve spánkovém laloku umístěn i hipokampus, který je nezbytný pro tvorbu dlouhodobé paměti. [4]

Bazální ganglia představují soubor jader neuronů spojených s mozkovou kůrou, talamem a mozkovým kmenem. Podílejí se na mnoha funkcích, především ale na motorice, kognitivních funkcích, emocích a učení. Funkčně do systému bazálních ganglií patří významná motorická jádra ncl. ruber a substantia nigra. **Limbický systém** je evolučně stará struktura, jejíž součástí je talamus, hypotalamus, amygdala a hipokampus. Je hlavním centrem emocí a důležitý je také pro tvorbu vzpomínek. [2, 4]

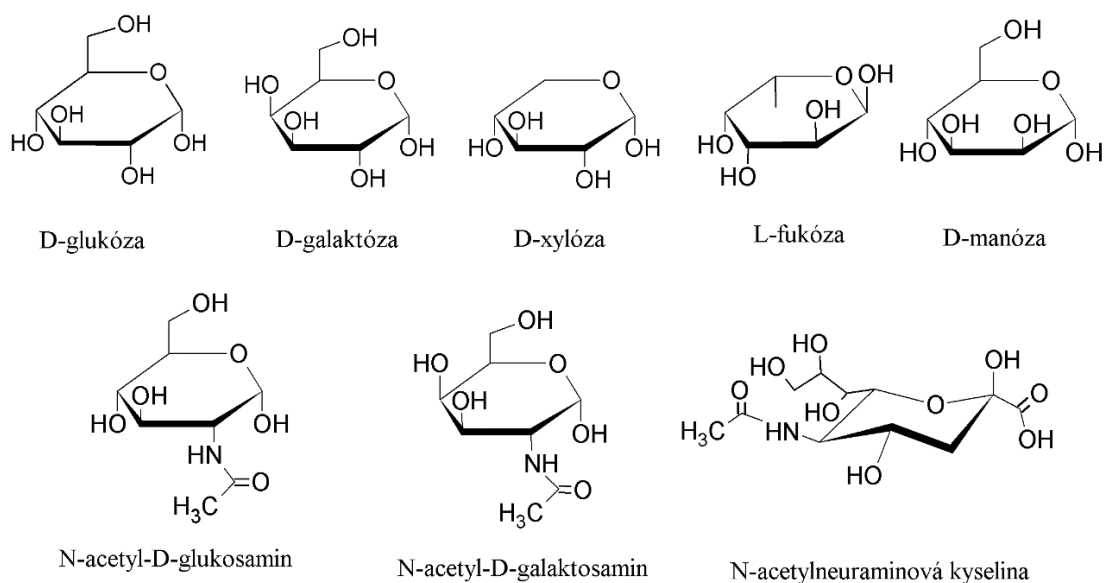
Název **mozkový kmen** se používá pro společné označení středního mozku, Varolova mostu a prodloužené míchy. Zmíněné struktury jsou zodpovědné za základní životní funkce, jako je dýchání nebo tepová frekvence. **Mozeček** je nezbytný pro vykonání plynulého a cíleného pohybu a pro určení jeho směru, délky a trvání. Zapojuje se i do procesu učení a paměti. [2, 4]

3. MOZEK A JEHO VÝŽIVA

Pro správné fungování lidského mozku je nutná kombinace pohybu, dostatečného odpočinku, přísunu tekutin a především kvalitní a vyvážené stravy. Mozek, jako všechny ostatní orgány, vyžaduje látky přijímané z potravy, které se nazývají makronutrienty a mikronutrienty. Mezi makronutrienty patří sacharidy, bílkoviny a lipidy. Mikronutrienty nazýváme vitaminy a minerální látky. Dalšími důležitými sloučeninami jsou polyfenolické a biologicky aktivní látky, které plní funkci antioxidantů. Mozek potřebuje nutrienty pro tvorbu nových buněk, pro udržení své struktury a také pro vykonávání specializovaných funkcí.

3.1. Sacharidy

Sacharidy hrají důležitou roli ve vývoji a správné funkci nervové soustavy. Pro správné fungování lidského mozku je důležitých osm sacharidů: glukóza, manóza, N-acetylglukosamin, galaktóza, xylóza, fukóza, N-acetylneuraminová kyselina a N-acetylgalaktosamin (obrázek 2). Primární úlohou těchto sacharidů je tvorba glykokonjugátů (glykoproteinů, glykolipidů a proteoglykanů). Glykokonjugáty se nacházejí na povrchu buněk, v buněčných membránách a slouží jako buněčné receptory klíčové pro přenos biochemických signálů. Proteoglykany fungují jako strukturální prvky, které zprostředkovávají interakci neuronů s extracelulárním prostředím. Podílejí se na klíčových procesech vývoje mozku jako je neurogenese, tvorba synapsí nebo synaptická plasticita.



Obr. 2: Struktury sacharidů důležitých pro lidský mozek

Sacharidy mohou také významně ovlivňovat náladu i kognitivní funkce. Například fukóza, která je součástí mateřského mléka, ovlivňuje vývoj nervové soustavy, schopnost učení a paměť. N-acetylneuraminová kyselina je nezbytná pro vývoj nervové soustavy, tvorbu paměti, synaptogenezi a plasticitu synapsí. Dále galaktóza, ve formě galaktolipidů, je nezbytná pro správnou stavbu myelinu, který je nepostradatelný pro rychlé a účinné vedení elektrických impulzů. Kromě toho jsou sacharidy přítomné i v membránách neuronů a podílejí se na komunikaci mezi neurony.

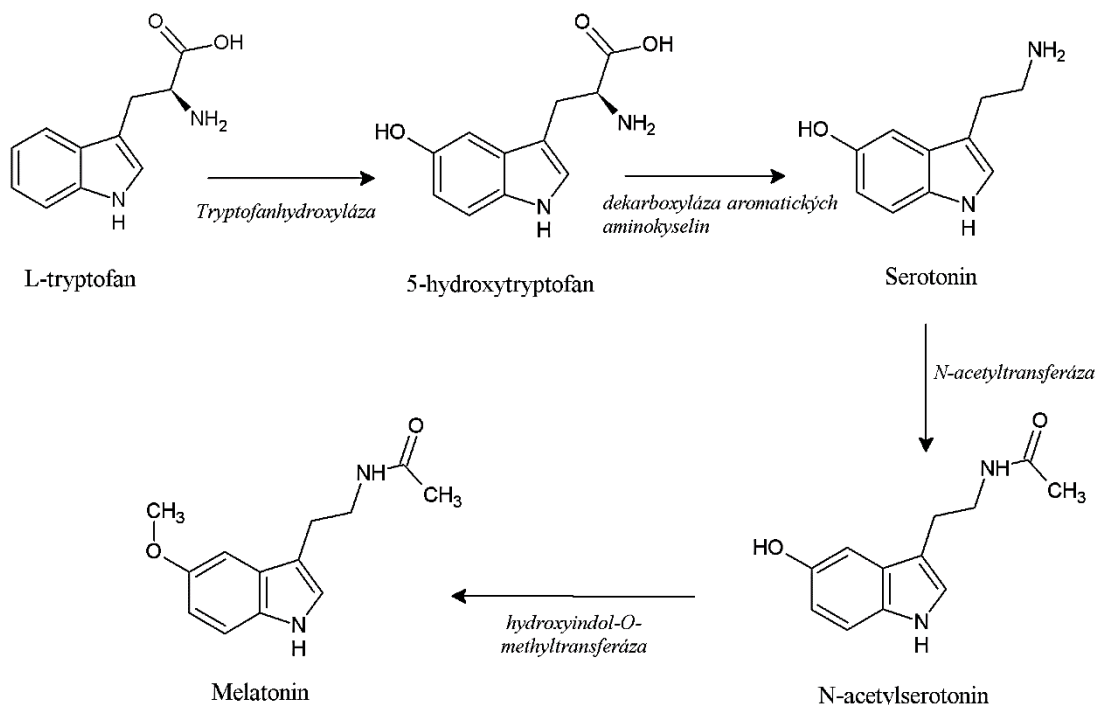
Sacharidy rovněž slouží jako zdroj energie. Pro lidský mozek je hlavním zdrojem energie glukóza. Dostatek glukózy pozitivně ovlivňuje kognitivní a inteligenční výkonnost. Přisun glukózy musí být pomalý a nepřetržitý. Navíc při odbourávání glukózy vzniká acetyl-CoA, který je nezbytný pro syntézu neurotransmiteru acetylcholinu podílejícím se na tvorbě paměti. [6, 7]

3.2. Bílkoviny

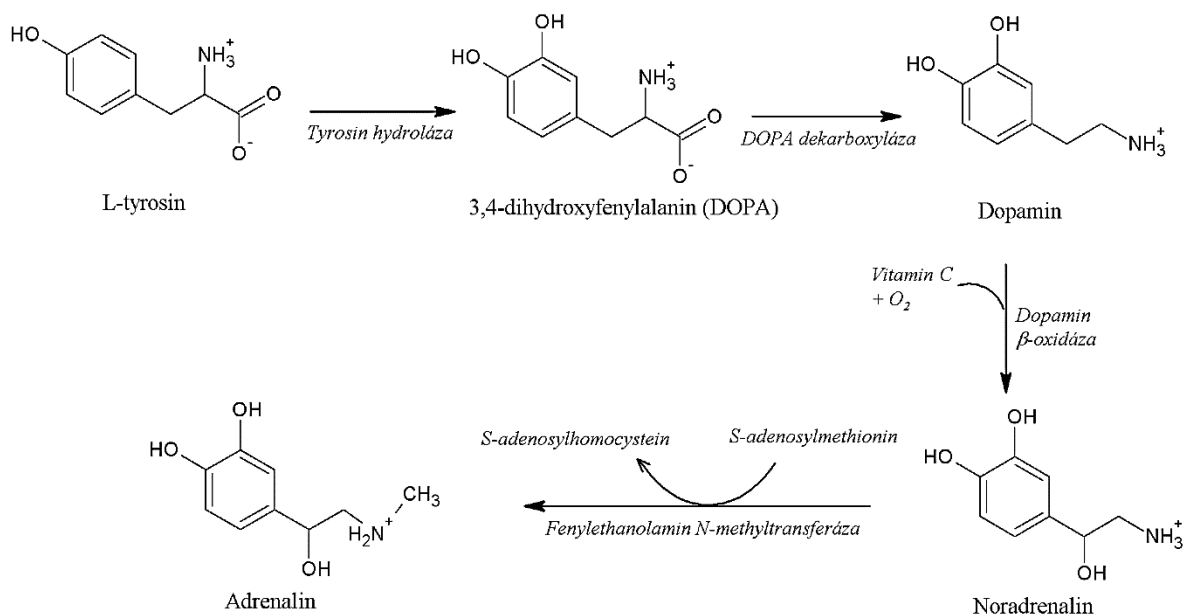
Lidský mozek potřebuje dostatečný přísun bílkovin, ze kterých získává aminokyseliny důležité pro syntézu vlastních bílkovin a dále pro syntézu neurotransmiterů. Například aromatická aminokyselina tryptofan je prekursorem pro serotonin; tyrosin a fenylalanin jsou substráty pro syntézu katecholaminů (dopamin, noradrenalin a adrenalin).

Serotonin je neurotransmitter, který ovlivňuje mnohé procesy, jako je spánek, nálada, vnímání bolesti a chuť k jídlu. Nedostatek tryptofanu a tím pádem i serotoninu vede k úzkostným poruchám a depresím. Serotonin je také prekurzorem pro hormon melatonin. Melatonin, chemicky N-acetyl-5-methoxytryptamin, je syntetizován acetylací a následnou methylací serotoninu (obrázek 3). Zhoršená produkce melatoninu může s přibývajícím věkem vést k poruchám spánku a vzniku chronických nemocí souvisejících s oxidativním poškozením. Melatonin také funguje jako antioxidant téměř ve všech buňkách lidského těla. Adrenalin je syntetizován sérií enzymově katalyzovaných reakcí s dopaminem a noradrenalinem jako intermediáty (obrázek 4). Dopamin je přenašeč důležitý pro vykonávání pohybu a podílí se na tvorbě emocí. Adrenalin a noradrenalin jsou důležité především pro stresové reakce.

Důležitá je biologická hodnota přijímaných bílkovin ze stravy, plnohodnotné bílkoviny musí obsahovat všech 8 esenciálních aminokyselin. Celkově mají živočišné bílkoviny větší biologickou hodnotu než rostlinné. [8, 9]



Obr. 3: Syntéza serotoninu a melatoninu [9]



Obr. 4: Přeměna tyrosinu na katecholaminy [10]

3.3. Lipidy

Lipidy jsou estery vyšších karboxylových kyselin a alkoholů. Tyto hydrofobní sloučeniny se dělí na jednoduché a složené lipidy. K jednoduchým lipidům patří triacylglyceroly, které jsou nejčastěji složkou lidské potravy. Skládají se z glycerolu a mastných kyselin. Složené lipidy kromě karboxylových kyselin a alkoholu obsahují i další složky. Například sem patří glykolipidy obsahující glykosidicky vázaný zbytek sacharidu nebo fosfolipidy, které obsahují zbytek kyseliny fosforečné. K lipidům patří i jejich doprovodné látky isoprenoidy, mezi které řadíme například cholesterol.

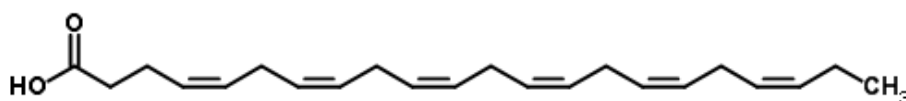
Triacylglyceroly se v lidském těle štěpí na mastné kyseliny, které jsou důležitými složkami biologických membrán, slouží k udržení jejich struktury a funkce. Významné jsou také pro signalizaci či modulaci genové exprese. Kyseliny linolová a α -linoleová patří mezi esenciální MK, které jsou nezbytné pro normální funkci buněk. Slouží jako prekurzory pro polyenasycené mastné kyseliny (PUFA, viz obrázek 5), jako jsou kyseliny dokosa-hexaenová (DHA, obrázek 6), eikosapentaenová (EPA, obrázek 7) a arachidonová (AA, obrázek 8), které jsou zapojeny v procesech ovlivňujících fluiditu buněčné membrány a aktivitu enzymů. Všechny buňky v mozku jsou velmi bohaté na obsah PUFA a v největším množství se zde nachází právě dokosahexaenová kyselina. DHA je významnou složkou mozkových fosfolipidů. Vysoká množství DHA bývají nalezena v synaptických vezikulech a mitochondriích. AA a EPA slouží jako prekurzory pro biosyntézu eikosanoidů (prostaglandiny, leukotrieny a tromboxany), které mají široké spektrum biologických funkcí. Dalšími mastnými kyselinami přítomnými v mozku jsou ω -9 mastné kyseliny reprezentované olejovou a nervonovou kyselinou. Nervonová kyselina vzniká elongací řetězce kyseliny olejové a je důležitá pro biosyntézu myelinu. [8, 11, 12]

ω-6 kyselina		ω-3 kyselina
linolová		α-linolenová
(C 18:2 Δ ^{9,12})	Δ ⁶ -desaturasa	(C 18:3 Δ ^{9,12,15})
γ-linolenová	↓	oktadekatetraenová
(C 18:3 Δ ^{6,9,12})	elongasa	(C 18:4 Δ ^{6,9,12,15})
eikosatrienová	↓	eikosatetraenová
(C 20:3 Δ ^{8,11,14})	Δ ⁵ -desaturasa	(C 20:4 Δ ^{8,11,14,17})
arachidonová	↓	eikosapentaenová EPA
(C 20:4 Δ ^{5,8,11,14})	elongasa	(C 20:5 Δ ^{5,8,11,14,17})
adrenová	↓	dokosapentaenová
(C 22:4 Δ ^{7,10,13,16})	Δ ⁴ -desaturasa	(C 22:5 Δ ^{7,10,13,16,19})
dokosapentaenová	↓	dokosahexaenová DHA
(C 22:5 Δ ^{4,7,10,13,16})		(C 22:6 Δ ^{4,7,10,13,16,19})

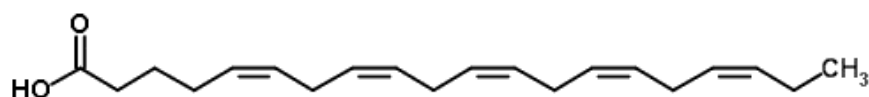
Obr. 5: Biosyntéza polynenasycených mastných kyselin [13]

Jak už bylo zmíněno, přítomnost PUFA ovlivňuje fluiditu membrán neuronů a tím i přenos signálu mezi neurony a synaptickou plasticitu. Ta se podílí na schopnosti učení, tvorbě paměti a dalších kognitivních procesech. Navíc mastné kyseliny také mohou ovlivňovat membránové receptory, iontové kanály a enzymy. Jedním membránovým receptorem, jehož aktivita bývá často ovlivněna, je Na⁺/K⁺-ATPáza. Nedostatek PUFA může vést ke snížení aktivity tohoto receptoru. [11]

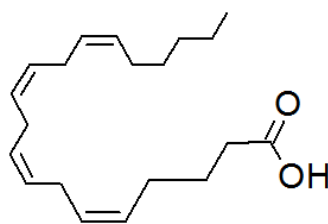
Hlavní potravinový zdroj triacylglyceridů obsahujících PUFA jsou rostlinné oleje. Zdrojem ω-3 mastných kyselin jsou například sójový, řepkový a lněný olej. Dalším výborným zdrojem ω-3 a především DHA jsou mořské ryby jako například losos, makrela, sled' nebo sardinky. Slunečnicový, sezamový, olivový a světlicový olej jsou bohaté zase na ω-6 mastné kyseliny. Doporučovaný poměr ω-6 a ω-3 kyselin ve stravě by měl být 5- 10:1. [14, 15, 16]



Obr. 6: Dokosahexaenová kyselina [17]

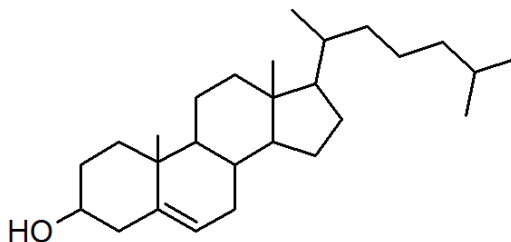


Obr. 7: Eikosapentaenová kyselina [18]



Obr. 8: Arachidonová kyselina

Důležitou doprovodnou látkou lipidů je *cholesterol*. Cholesterol (obrázek 9) se řadí mezi steroly a z chemického hlediska se jedná o sekundární alkohol s perhydro-1,2-cyklopentano-fenanthrenovým skeletem. V mozku bývá přítomno největší množství cholesterolu ze všech orgánů. Tvoří esenciální složku buněčných membrán, je nezbytný pro vývoj, udržení plasticity a funkcí neuronů a také pro syntézu synapsí. Funguje i jako prekurzor pro biosyntézu mnoha sloučenin jako jsou steroidní hormony nebo žlučové kyseliny. Steroidní hormony regulují metabolismus vody a minerálů, glukoneogenezi a také odpověď na stresové podněty. Cholesterol může v těle být syntetizován z acetyl-CoA nebo přijímán ze stravy. Zvláště důležité je udržení homeostázy cholesterolu, změna jeho koncentrace v mozku i v jiných orgánech může mít vážné následky. [13, 19, 20, 21]



Obr. 9: Cholesterol

3.4. Vitaminy

Ve vodě rozpustné vitaminy thiamin (B₁), riboflavin (B₂), niacin (B₃), pyridoxin (B₆), kyselina listová (B₉), kobalamin (B₁₂) a vitamin C a nerozpustné vitaminy E, D a K jsou nezbytné pro fungování CNS.

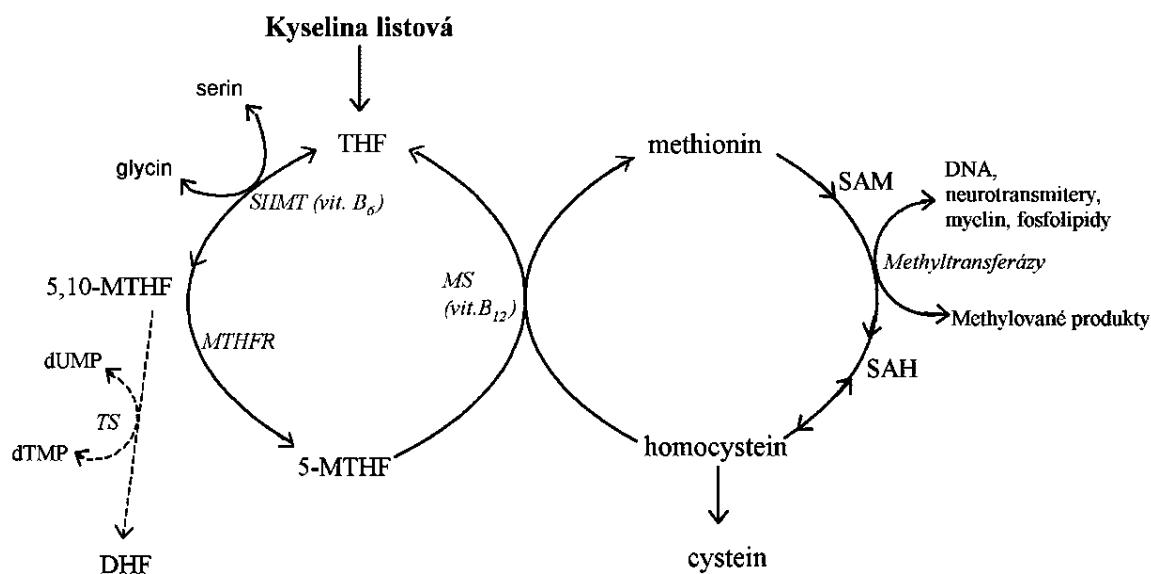
Thiamin je nezbytný pro metabolismus sacharidů, zvláště pak glukózy a tím zajišťuje produkci energie. Podílí se i na vedení nervových impulsů. Denní příjem thiaminu by měl být 1,5 až 2 mg. Thiamin se nachází v kvasnicích, obilovinách, luštěninách, v mase a mléce. Při nedostatku thiaminu dochází ke křečím, podrážděnosti a při akutním nedostatku se může vyskytnout i nemoc beri-beri (poruchy nervového a kardiovaskulárního systému). Thiamin má také schopnost modulovat kognitivní výkonnost, zvláště u starších lidí. [20, 23]

Riboflavin je důležitým antioxidantem, který chrání mozek před oxidativním stresem. Je součástí flavoproteinových enzymů, které katalyzují velké množství redoxních reakcí. Denní potřebná dávka tohoto vitamínu je 1,5 až 2 mg. Dobrým zdrojem je mléko, listová zelenina, kvasnice a maso.

Niacin může být přijímán ze stravy nebo syntetizován z aminokyseliny tryptofanu. Pod pojmem niacin rozumíme kyselinu nikotinovou a její amid. Mnoho studií ukazuje na to, že niacin je důležitý pro myelinizaci a růst dendritů. Hraje důležitou roli v syntéze a opravách DNA a pravděpodobně také slouží jako antioxidant v mitochondriích mozku. Doporučená denní dávka niacinu je 18 mg. Jeho bohatými potravinovými zdroji jsou maso a játra. Projevem nedostatku niacinu je pelagra, stav charakterizovaný demencí, průjemem a dermatitidami. [24, 25]

Pyridoxin se vyskytuje jako pyridoxamin, pyridoxol nebo pyridoxal. Je důležitý pro využití glykogenu ze svalů a jater. Glykogen je zásobní polysacharid, který je využíván například při hladu nebo v období mezi jídly, aby se udržela přiměřená hladina glukózy v krvi, mozků a nervovém systému. Pro uvolnění glukózy z glykogenu je potřebný enzym glykogen fosforyláza, která je vitamin B₆ dependentní. Pyridoxin je také kofaktorem pro syntézu některých neurotransmiterů, například adrenalinu a noradrenalinu. Denní dávka pyridoxinu by měla být 1,4 až 2 mg a hlavními zdroji jsou kvasnice, pšeničné klíčky, sója, játra a maso. [26]

Kyselina listová je sloučenina složená z pteridinového kruhu, na který je navázán zbytek od kyseliny 4-aminobenzoové a kyseliny glutamové. Pod pojmem kyselina listová se rozumí asi 100 různých sloučenin a v potravinách se nachází směs mono- a polyglutamátů. Vstřebávají se především v tenkém střevě, kde se nejdříve enzymaticky rozštěpí a vzniklý monoglutamylfolát se redukuje na aktivní formu tetrahydrofolát (THF). THF je přenašečem jednonukleotidových skupin ve velkém množství enzymatických reakcí. Tyto reakce jsou důležité pro syntézu deoxythymidinu, základní stavební částice DNA, dále pro metabolismus některých aminokyselin, například vzájemné přeměny serinu na glycin nebo přeměny homocysteinu na methionin či cystein. Kyselina listová je také nezbytná pro syntézu S-adenosylmethioninu (SAM), hlavního donoru methylové skupiny pro širokou škálu reakcí. V mozku je SAM klíčový pro syntézu neurotransmiterů (serotoninu, dopaminu, noradrenalinu a acetylcholinu), hormonů (melatoninu), membránových fosfolipidů a myelinu (obrázek 10). Denní příjem kyseliny listové by měl být 200-400 µg a hlavními zdroji tohoto vitamínu jsou listová zelenina (špenát, brokolice, květák), luštěniny, obiloviny, vnitřnosti a ořechy. Při nedostatku dochází ke zvýšení homocystémie a riziku vzniku aterosklerózy. Kritický je nedostatek kyseliny listové u těhotných žen, kde může docházet k poruchám vývoje nervové soustavy plodu. [27, 28, 29]



Obr. 10: Význam kyseliny listové v přenosu jednonukleotidových funkčních skupin. Použité zkratky: THF – tetrahydrofolát, 5,10-MTHF – 5,10-methyltetrahydrofolát, 5-MTHF – 5-methylhydrofolát, DHF – dihydrofolát, SAM – S-adenosylmethionin, SAH – S-adenosylhomocystein, SHMT – serin-glycin hydroxymethyltransferáza, MTHFR – methyltetrahydrofolát reduktáza, MS – methionin syntáza, TS – thymidylátsyntáza, dUMP – deoxyuridilát, dMTP – deoxythimidylát [27]

Kobalamin obsahuje ve své struktuře korinový kruh s centrálním iontem kobaltu. Nachází se převážně v potravinách živočišného původu a je také syntetizován střevními bakteriemi. Tento vitamin je spojen s cyklem kyseliny listové, kde hraje klíčovou roli v transmethylačních reakcích (obrázek 10). Denní příjem činí pouze 3 µg, při přebytku se ukládá v játrech, kde zásoby mohou vydržet i několik let. Zvýšené koncentrace methylmalonové kyseliny

a homocysteinu jsou považované za citlivé metabolické markery nedostatku vitamínu B₁₂. Příznaky nedostatku zahrnují demyelinizaci neuronů s postižením zadních provazců míšních, poruchy vidění, mravenčení a znečitlivění končetin, ztrátu paměti a demenci. Nízký příjem vitamínu B₁₂ ve stravě, zejména u těhotných žen a starších lidí, je spojen s neurologickými poruchami. [29, 30]

Vitamin C (kyselina askorbová) se podílí především na hydroxylačních reakcích. Je nezbytný pro transformaci dopaminu na noradrenalin, účastní se biosyntézy prostaglandinů, absorpce iontových forem železa. Stimuluje transport chloridových a sodných iontů a dále se uplatňuje také v metabolismu cholesterolu. Doporučená denní dávka je 50-70 mg a bohatými zdroji vitamínu C je ovoce, zelenina a brambory. Významné jsou také jeho antioxidační vlastnosti. Reaguje s volnými radikály a funguje jako ochrana labilních forem kyseliny listové. [23, 31, 32]

Vitamin E chrání mozek před účinky stárnutí, obzvláště ve spojení se selenem. Pod pojmem vitamin E rozumíme směs substancí, kam patří tokoferoly a deriváty tokotrienolu, z nichž nejúčinnější je α -tokoferol. Je významným antioxidantem, který chrání buněčné membrány před lipoperoxidací a tím přispívá k udržení stability buněčných struktur mozku. Doporučená denní dávka je 0,15 až 2 mg na kg tělesné hmotnosti. Dobrymi zdroji tohoto vitamínu jsou rostlinné oleje, vejce, obilné klíčky, vnitřnosti a mléko. Jeho nedostatek může vést ke vzniku kardiovaskulárních chorob a mimo jiné i ke vzniku Alzheimerovy choroby. [23, 31, 32]

Vitamin K hraje důležitou roli ve vývoji a fungování centrální nervové soustavy. Tento vitamin je nezbytný pro syntézu a metabolismus sfingolipidů, základní složky myelinové pochvy a membrán neuronů. Sfingolipidy jsou důležité pro buněčnou signalizaci. V roce 1993 byl také objeven Gas6 vitamin K dependentní protein, který je zapojen v mitogenezi, chemotaxi, růstu neuronů a gliových buněk. Navíc Gas6 moduluje i funkce gliových buněk. Podobně jako u vitamínu E má vitamin K několik forem. Jsou to fylochinon (vitamin K₁), který se vyskytuje v rostlinných potravinách, menachinony (vitamin K₂), které jsou produktem střevní mikroflóry a syntetické menadiony (K₃), které v zažívacím traktu přechází na K₂. Potravinovým zdrojem tohoto vitamínu jsou játra, luštěniny a listová zelenina. [34]

Vitamin D chrání neurony v hipokampu a moduluje transport glukózy do mozku. Dále se také podílí na metabolismu vápníku a fosforu. Nejdůležitějšími kalciferoly jsou ergokalciferol (vitamin D₂) a cholekalciferol (vitamin D₃). Člověk je schopen tento vitamin syntetizovat při působení UV záření, ale při nedostatečném pobytu na slunci je třeba jej doplňovat stravou. Denní potřeba vitamínu činí 5 až 10 μ g a jeho dobrými zdroji jsou rybí tuk, játra, mořské ryby, žloutek a máslo. [23, 31, 33]

3.5. Biologicky aktivní látky

Biologicky aktivní látky mají pro organismus význam i jako stavební a energetické zdroje. Bývají přijímány ze stravy, ale lidské tělo si je částečně dokáže i samo syntetizovat. Mezi biologicky aktivní látky, které mají pozitivní účinek na mozek, patří cholin, kyselina α -lipoová a koenzym Q10.

Cholin je aminoalkohol, který má několik důležitých funkcí. Především je součástí neurotransmiteru acetylcholinu a fosfolipidů v buněčných membránách (fosfatidylcholinu a sfingomyelinu). Jeho dobrými potravinovými zdroji jsou vejce, maso, mléko, obilné klíčky a arašidy. Cholin lze v organismu také částečně syntetizovat z methioninu za přítomnosti vitaminů skupiny B. Nedostatek cholinu může vést k poruchám paměti a koordinace a bývá spojován se vznikem Alzheimerovy choroby a jiných onemocnění provázených poruchami paměti. [35, 36]

Kyselina α -lipoová a její redukovaná forma, dihydrolipoová kyselina (DHLK), jsou považovány za významné univerzální antioxidanty. Jsou významné hlavně tím, že jsou schopny deaktivovat volné radikály ve vodném i nepolárním prostředí. Dokáží také regenerovat jiné

antioxidanty (vitaminy C a E) a chelatovat volné ionty kovů. Antioxidační vlastnosti kyseliny α -lipoové a DHLK by mohly podle některých preklinických studií mít pozitivní vliv na onemocnění způsobená oxidativním stresem, například na různé typy neurodegenerativních onemocnění (Stoll et al., 1993; Greenamyre et al., 1994). [37]

Koenzym Q10 (ubichinon) patří mezi benzochinony. Písmeno Q v jeho názvu značí chinonovou skupinu v jeho chemické struktuře a 10 je počet isoprenylových jednotek. Je rozpustný v tucích a v těle ho lze i syntetizovat. Pro syntézu základního kruhu slouží aminokyseliny tyrosin nebo fenylalanin a dále je nutná přítomnost acetyl-Coa, ze kterého se tvoří isoprenylové jednotky. Koenzym Q10 vykazuje antioxidační účinky, ochraňuje buňky především před peroxidací lipidů a spolu s vitamínem E funguje jako prevence poškození lipidů v membránách a v plazmě. Ubichinon také významně ovlivňuje mitochondriální enzymy (komplexy I, II a III), protože hraje důležitou roli v transportu elektronů a protonů. Tyto enzymy jsou potřebné pro oxidativní fosforylaci a jsou tedy nezbytné pro syntézu ATP. Dobrymi potravinovými zdroji ubichinonu jsou vepřové srdce, ryby, květák, sójové boby a batáty. Nedostatek koenzymu Q10 v neuronech je v současnosti zkoumán v souvislosti s rizikem vzniku Parkinsonovy nemoci. [38, 39]

3.6. Minerální prvky

Dostatečný přísun **železa** je nezbytný především v době vývoje mozku. Jeho deficit se může projevat na dvou rozdílných úrovních. Na jedné straně sníženou účinností zásobování kyslíku do mozku a na druhé straně sníženou produkcí energie v mozku, protože nedostatek železa snižuje aktivitu enzymu cytochromu c oxidázy v určitých oblastech mozku. Deficit železa v průběhu embryogeneze také narušuje myelinaci. Při vážném nedostatku železa během vývoje mozku dítěte po narození dochází ke kognitivním deficitům, které přetrvávají i po 10 letech léčby železem (Lozoff et al., 2000).

Dobře využitelným zdrojem železa je maso, zatímco v rostlinných potravinách je vázané ve špatně vstřebatelné formě. Obsah železa ve stravě bývá mnohem větší než množství absorbované, z masa bývá využito asi 30 % a z rostlinných produktů jen kolem 5 %. Vstřebatelnost železa zvyšuje až dvojnásobně současný příjem kyseliny askorbové. [23]

Zinek je stopový prvek, jehož největší koncentrace se nacházejí právě v mozku. Je důležitý pro vývoj, strukturu a funkce mozku. Velké množství zinku je přítomno také v chuťových pohárcích a je proto nezbytný pro vnímání a interpretaci chuti. Tento kov hraje roli v mnoha biologických procesech, například v metabolismu DNA, imunitě, neurotransmisi, neurogenезi, a růstu neuronů. Významnou roli hraje zinek v regulaci procesu apoptózy neboli řízené buněčné smrti. Nedostatek zinku v mozku vede ke zhoršení kognitivních funkcí a také k poruchám učení, paměti a pozornosti. Dále také nedostatek zinku může narušit zásobování mozku polynenasycenými mastnými kyselinami. Část zinku v mozku (10–15 %) je přítomna v synaptických vezikulech a deficit tedy může vyvolat i změny chování. Škodlivé účinky má ale i nadbytek zinku, je proto důležité udržení jeho homeostázy. [23, 40, 41]

Jód je přímo zapojený ve fungování mozku a inteligenci. Tento stopový prvek se v lidském těle nachází ve velmi malých množstvích (15-20 mg). Nejdůležitější funkcí jódu je jeho podíl na složení hormonů štítné žlázy. Vývoj lidského mozku probíhá především v prenatálním období a pak pokračuje až do věku 3 let. Nedostatek jódu nebo hormonů štítné žlázy v tomto období vyvolává nejen zpomalení metabolické aktivity všech buněk, ale také trvalé změny ve vývoji mozku, které se projevují nevratnou mentální retardací. [23]

Hořčík v těle má dvě funkce, strukturální a metabolickou. Váže se na některé kompartmenty v buňkách (např. jádro, mitochondrie) a tím je stabilizuje. Uvnitř buněk je hořčík zodpovědný za aktivaci enzymů a transportních proteinů. Hořčík ovlivňuje i přísun kyslíku, produkci energie (syntézu ATP) a rovnováhu elektrolytů. Funguje také jako kofaktor více jak 300 enzymatických reakcí. Zásoby hořčíku jsou skladovány především v kostech a kosterní

svalovině, zbytek je rozptýlený po celém organismu, ale nejvíce právě v nervovém systému. [23, 42]

Selen je součástí struktury většiny glutathion peroxidáz. Tyto enzymy jsou důležité pro své antioxidační účinky a ochranou buněk před volnými radikály. Selen může také ovlivňovat imunitní systém a hraje roli v odstraňování těžkých kovů a xenobiotik z organismu. Selen se nachází v některých druzích hub, mořských plodech, slávkách, ústřicích, vejcích a rybách. [23, 43]

3.7. Polyfenolické přírodní látky

Polyfenoly jsou látky, které mají významné antioxidační účinky a bývají spojovány se snížením rizika vzniku demence a zlepšením kognitivních schopností v průběhu normálního stárnutí. Vyskytují se hlavně v čaji, červeném víně, kakau a kávě. Jejich význam je především v neuroprotektivních účincích – ochraně neuronů proti poškození neurotoxiny, schopnosti potlačovat záněty nervových tkání, zlepšit paměť a schopnost učení. [44]

Největší skupinou polyfenolů jsou **flavonoidy**. Jsou odvozeny od heterocyklické sloučeniny flavanu, bývají substituovány hydroxyskupinami a methoxyskupinami. Jednotlivé deriváty se liší pouze stupněm oxidace a substituce. Flavonoidy se dělí do šesti skupin: *flavony* (luteolin, apigenin), které se nacházejí v petrželi a celeru; *flavanoly* (katechin, epikatechin, epigallokatechin), které se hojně vyskytují v zeleném čaji, červeném víně a čokoládě; *flavonoly*, kam patří dominantní flavonoid ve výživě člověka – kvercetin, který se ve vysokých koncentracích nachází v běžných potravinách jako je cibule, jablko, brokolice, červené víno a zelený a černý čaj; *antokyanidiny* jsou červená barviva, které můžeme najít v třešních, švestkách a rybízu; *flavanony* (naringenin, hesperetin a jejich glykosidy), které se vyskytují v citrusových plodech a víně; *isoflavonoidy* (daidzen, genistein), jejich zdrojem jsou luštěniny, především sója a produkty z ní. [44, 45]

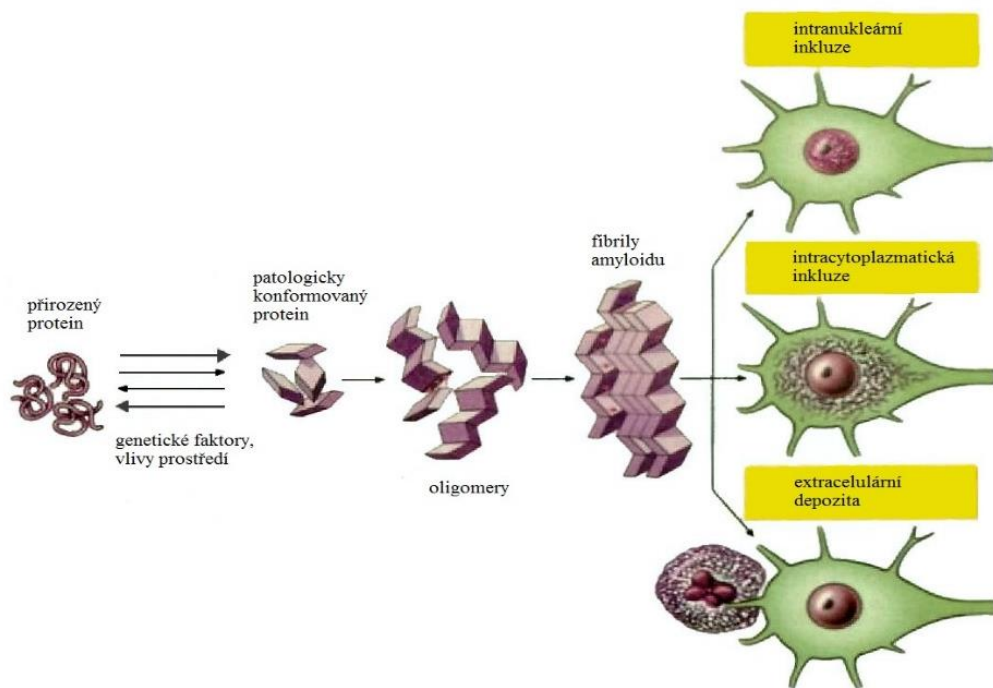
Do další skupiny polyfenolů patří **fenolické kyseliny** a **stilbeny**. Kávová kyselina, která je nejrozšířenější fenolickou kyselinou, se nachází v borůvkách, kiwi, švestkách a jablkách. Hlavním stilbenem je látka zvaná resveratrol a lze ji najít především ve víně, hroznech a ořechách. [44]

4. NEURODEGENERATIVNÍ ONEMOCNĚNÍ A VÝŽIVA

Neurodegenerací se rozumí stav, při kterém dochází k postupnému odumírání specifických skupin neuronů. V mozku dochází k ukládání proteinu (obrázek 11) specifického pro dané onemocnění v kombinaci s mechanismy apoptózy. Depozita proteinu se stávají pro neurony toxickými a spouštějí kaskádu dalších procesů vedoucích k zániku neuronů. Tyto procesy jsou spojené s porušeným energetickým metabolismem v mitochondriích, které jsou největším producentem reaktivních forem kyslíku (ROS). Většina těchto onemocnění má také svoji dědičnou hereditární formu. [46]

Nejčastějším tříděním neurodegenerativních onemocnění je třídění podle biochemického hlediska, tedy podle specifického patologického proteinu. Toto třídění dělí neurodegenerace do 5 skupin, jsou to amyloidopatie, frontotemporální lobární degenerace, synukleinopatie, onemocnění s opakováním tripletů a prionová onemocnění. Frontotemporální lobární degenerace se dále dělí podle Mackenzieho (2011) na tautopatie, ubikvitinopatie a nedávno do této skupiny přibyl ještě protein TDP-43. Charakteristickou amyloidopatií je Alzheimerova choroba. Zástupcem synukleinopatií je Parkinsonova choroba a typickým onemocněním s opakováním tripletů je zase Huntingtonova choroba. Nejčastějším lidským prionovým onemocněním je Creutzfeldtova-Jakobova nemoc. [47]

Co je spouštěcím faktorem těchto neurodegenerativních procesů není zatím jisté. Někteří vědci se domnívají, že důležitým faktorem je životní styl. Při zkoumání vlivu stravy byly u již diagnostikovaných pacientů zjištěny deficity či nadbytky určitých nutrientů. Zda je tento jev příčinou rozvoje neurodegenerativních onemocnění nebo jejich důsledkem zůstává předmětem zkoumání. Tato část práce shrnuje dosavadní poznatky zabývající se tímto tématem.



Obr. 11: Schéma obecného principu vzniku neurodegenerativních onemocnění [46]

4.1. Demence

Existuje mnoho různých forem a příčin vzniku demence. K hlavním typům demence patří vaskulární demence, demence s Lewyho tělísky (abnormální agregace proteinu vznikajícího uvnitř nervových buněk) a skupina onemocnění, které přispívají k frontotemporální demenci (degenerace frontálních a temporálních laloků mozku).

Demence je onemocnění, při kterém dochází ke zhoršování kognitivních funkcí. Postihuje především starší lidi, ale není normální součástí stárnutí. Ovlivněna bývá paměť, myšlení, orientace, schopnost učení, řeč a úsudek. Celosvětově trpí touto nemocí 47,5 milionu lidí a každý rok přibude kolem 7,7 milionu nových případů. Odhaduje se, že se toto číslo bude stále zvyšovat a v roce 2050 se očekává až 135,5 milionu nemocných. V České republice bylo v roce 2011 ambulantně léčeno 17 955 pacientů s diagnózou demence, z nichž dvě třetiny tvořily ženy. V lůžkových zařízeních bylo hospitalizováno 4 976, z toho 65 % s diagnózou vaskulární demence a zbývajících 35 % s diagnózou neurčené demence. V letech 2007–2011 vzrostl počet hospitalizací o více než čtvrtinu, z toho nejvíce vzrostl počet nemocných s Alzheimerovou chorobou (o skoro 54%) a s neurčenou demencí (o čtvrtinu). Pacientů s vaskulární demencí bylo víc o 6 %. [1, 48]

Riziko vzniku demence závisí na několika faktorech, důležitou roli hraje genetická predispozice, úroveň vzdělání, fyzická aktivita a pravděpodobně také výživa. [49]

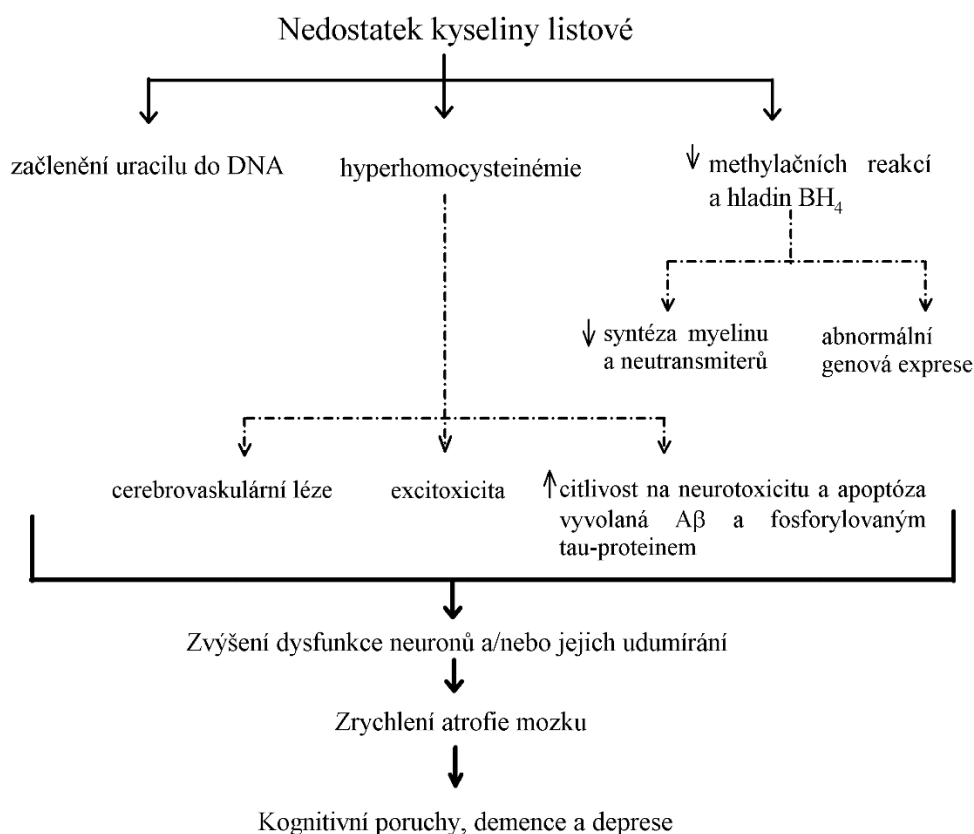
4.1.1. Kyselina listová

Mírný až subklinický deficit kyseliny listové bývá běžný především u starších lidí. Studie, kterou provedl Ravaglia et al. (2005) ukázala, že z 816 zdravých jedinců s nízkými koncentracemi kyseliny listové v séru a hyperhomocysteinémií byla v průběhu studie 112 jedincům diagnostikována demence. Fakt, že nižší hladina kyseliny listové v séru je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj demence, potvrdila také studie provedená Fischerem et al. (2008). Existuje několik hypotéz vysvětlujících mechanismus neurodegenerativních změn v důsledku nedostatku kyseliny listové. Mezi nejčastěji zmiňované hypotézy patří již zmíněné zvýšené hladiny homocysteinu, snížený výskyt methylačních reakcí a začlenění uracilu do DNA (obrázek 12).

Hyperhomocysteinémie je podle některých studií pokládána za nejvýznamnější rizikový faktor pro rozvoj demence u jedinců s nedostatkem kyseliny listové. Testy byly ale zatím provedeny pouze na zvířecích modelech nebo na buněčných kulturách, proto existují jenom předpokládané mechanismy ovlivnění vzniku demence. Jedním mechanismem je vyvolání lézí a následkem toho vyvolání oxidativního stresu v částech mozku důležitých pro učení a paměť, což vede až k jejich atrofii. Dalším možným mechanismem je excitoxita vyvolaná zvýšenou koncentrací metabolitu homocysteinu, který příliš stimuluje N-methyl-D-aspartátové (NMDA) receptory, což vyvolává nadměrný influx vápníku a generaci ROS. Posledním mechanismem je zvýšená citlivost neuronů na neurotoxické vlivy a apoptóza způsobená akumulací β -amyloidu a hyperfosforylovaného tau-proteinu.

Snížení výskytu methylačních reakcí závislých na S-adenosylmethionu (SAM) je dalším možným mechanismem. Tento stav vede k hypomethylaci DNA a v důsledku toho ke změnám nestability, transkripce a expresí genů zapojených ve vývoji CNS a patogenezi ACH. Dalším dopadem je demyelinizace a snížená syntéza fosfolipidů v neuronech, což může mít negativní dopad na šíření nervových impulsů. Dále také může dojít k hypomethylaci metabolitů zapojených v biosyntéze neurotransmiterů, což má za následek poruchy jejich produkce.

Kyselina listová hraje důležitou roli také v přeměně uracilu na thymin. Pokud je kyseliny nedostatek, může docházet k záměně deficitního thyminu za uracil. Začlenění uracilu do DNA má za následek přetržení vlákna a následnou apoptózu neuronů. Kromě DNA jádra bývá nedostatkem kyseliny listové zasaženo i mitochondriální DNA neuronů, což vede ke zvýšení hladiny oxidativního stresu.



Obr. 12: Možné mechanismy působení nedostatku kyseliny listové na neurodegenerativní změny v mozku a na rozvoj demence a deprese [27]

Ačkoli bylo již potvrzeno, že nedostatek kyseliny listové hraje důležitou roli v rozvoji demence, při suplementaci kyseliny listové a dalších B vitaminů nebylo dosaženo konzistentních výsledků. Zatímco některé studie potvrdily preventivní účinky suplementace a zpomalení kognitivního úpadku u již diagnostikovaných jedinců, další studie tyto účinky nepotvrdily a některé ukázaly i na zhoršení stavu u pacientů s demencí. Proto je nezbytné provedení dalších studií. [27]

4.1.2. Vitaminy E a C

Antioxidanty jako vitamin E a C hrají důležitou roli v regulaci oxidativního stresu prostřednictvím udržování homeostázy mitochondrií.

Pozitivní výsledky klinických studií přinesla například studie provedená Masakim et al., která prokázala 88% snížení výskytu vaskulární demence po podávání vitaminů C a E. Jedinci, kteří tyto vitaminy užívali dlouhodobě, navíc měli výrazně lepší výsledky kognitivních testů než kontrolní jedinci neužívající vitaminy. Dále také Maxwell et al. potvrdil ve své studii s účastníky nad 65 let, že suplementace vitaminů C a E snižuje kognitivní úpadek a také riziko vzniku vaskulární demence. Snížení rizika u jiných demencí včetně Alzheimerovy choroby ale pozorováno nebylo. Na druhou stranu Kalmijn et al. ve své studii nenašel žádnou souvislost mezi příjmem těchto vitaminů a kognitivním úpadkem. Podobně také Gray et al. zjistil, že vitaminy C a E, užívané společně nebo jednotlivě, nesnižují riziko vzniku demence. Výsledky studií jsou tedy zatím bohužel rozporuplné, pro potvrzení nebo vyvrácení pozitivních účinků je nutné provedení dalších studií. [50]

4.1.3. Lipidy

Při studiích vlivu lipidů na demenci bývají nejčastěji studovány mastné kyseliny. Ačkoli mnoho studií prokázalo pozitivní účinek na kognitivní funkce při větším příjmu ω -3 mastných kyselin, studie zaměřené na riziko vzniku demence jsou rozporuplné. Mezi studie s nepříznivými výsledky patří studie provedená v Rotterdamu (Devon et al., 2009) s 5395 účastníky ve věku nad 55 let, která nenašla žádnou souvislost mezi konzumací ryb a rizikem vzniku demence. Stejně výsledky přinesla i kanadská studie (Kröger et al., 2009) s účastníky nad 65 let, která zkoumala celkové ω -3 MK, DHA a EPA. V další studii byla dokonce nalezena zvýšená hladina ω -3 MK u nemocných s demencí (Laurin et al., 2005).

V několika dalších studiích pozitivní efekt nalezen byl. Riziko vzniku vaskulárního typu demence silně souvisí s celkovým příjmem tuku, s nasycenými tuky a cholesterolem. U konzumace ryb, tedy zdroje ω -3 mastných kyselin, byla nalezena inverzní spojitost s rozvojem demence (Kalmijn et al., 1997). Další studie ukázala na snížení rizika demence o 28 % při konzumaci ryb více jak dvakrát do týdne v porovnání s konzumací pouze jednou měsíčně (Huang et al., 2005). Pravidelná konzumace olejů bohatých na ω -3 mastné kyseliny také vykazuje snížení výskytu všech druhů demence. Naopak konzumace olejů bohatých na ω -6 MK nekompensovaná konzumací ω -3 kyselin z olejů či ryb souvisí se zvýšením rizika vzniku demence. Důležité je tedy dodržování správného poměru mezi konzumací ω -3 a ω -6 mastných kyselin. [51, 52, 53, 54]

4.1.4. Závěr

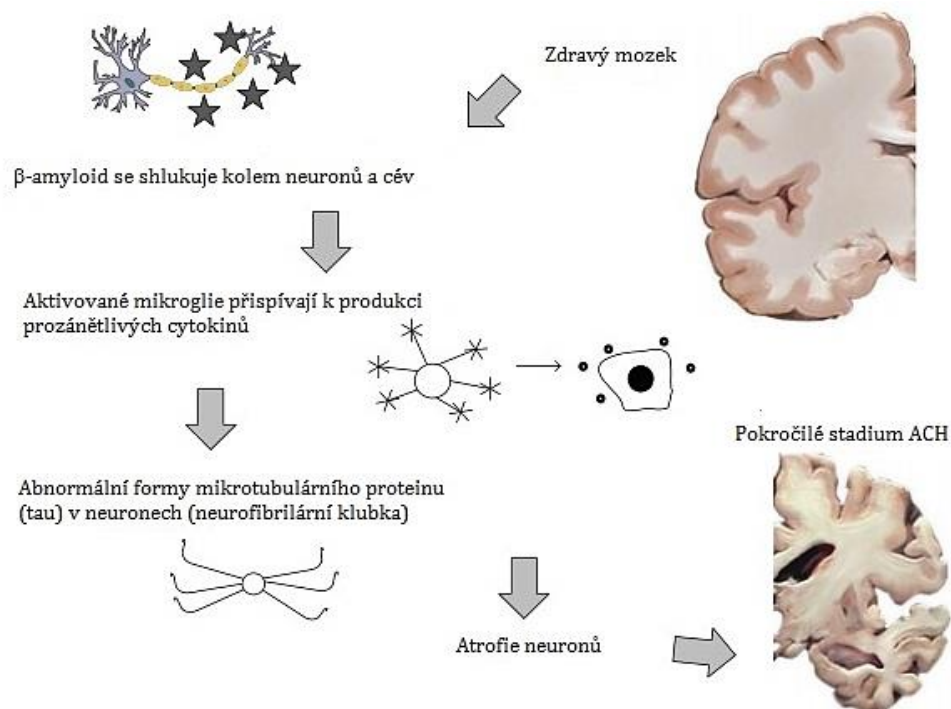
Studií, které se zabývají méně častými druhy demencí a jejich souvislostí s výživou, zatím bohužel není mnoho. Možný preventivní účinek na vznik demencí byl u několika klinických studií nalezen u vitaminů E, C a kyseliny listové. Nejpriznivější výsledky byly nalezeny ve vztahu k ω -3 mastným kyselinám. Pro možné snížení rizika rozvoje demence je příznivá častá konzumace ryb a také je nutné dodržovat správný poměr ω -6 a ω -3 mastných kyselin, který by neměl být větší než 5- 10:1 (viz podkapitola 3.3). Pro vaskulární typ demence je snížení rizika vzniku spojeno s nižší konzumací nasycených tuků a cholesterolu. Definitivní výživové doporučení, které by bylo efektivní pro prevenci demence, ale stanovit nelze a je nezbytné provedení většího množství klinických výzkumů.

4.2. Alzheimerova choroba

Alzheimerova choroba (ACH) je nejčastější formou demence. Toto neurodegenerativní onemocnění se v počáteční fázi projevuje poruchami paměti a postupně vede ke zmatenosti a ztrátě většiny rozumových schopností. Nemoc častěji postihuje ženy než muže a ve věku kolem 65 let se riziko výskytu nemoci zvyšuje exponenciálně. Doba přežití od prvních příznaků nemoci se pohybuje od 7 do 10 let. V roce 2011 bylo v ČR s demencí u Alzheimerovy choroby ambulantně léčeno 14 932 pacientů, z toho 67 % bylo žen. Ze všech pacientů bylo v daném roce téměř 31 % léčeno poprvé v životě. V lůžkových zařízeních bylo v tomto roce s diagnózou ACH hospitalizováno 3 517 pacientů.

Průběh nemoci bývá často rozdělován do třech stádií. Pro první stádium je typické zapomínání, změny nálad, chování a problémy s komunikací. V druhém stádiu se výrazně zhoršují kognitivní funkce a nemocný již potřebuje pomoc s různými každodenními činnostmi. Třetí fáze se už projevuje úplnou ztrátou kognitivních schopností a ztrátou schopnosti komunikace. V současné době existuje pouze symptomatická léčba, která je účinná pouze v raných až středně pokročilých stádiích nemoci. [1, 19, 46]

U nemocných jedinců se amyloidový prekurzorový protein (APP) štěpí pomocí β - a γ -sekretázy, místo jejího fyziologického štěpení α -sekretázou. Následkem toho vzniká obtížně degradovatelný β -amyloid ($A\beta$), protein složený z 39–43 aminokyselin, který se hromadí v tzv. senilních amyloidních plácích. Dalším histopatologickým projevem ACH je tvorba nerozpustných neurofibrilárních klubek z hyperfosforylovaného tau proteinu (viz Obr. 13). V mozku postižených jedinců se objevují i sekundární projevy jako oxidativní stres, peroxidace lipidů, excitotoxicita glutaminergních neuronů a spuštění apoptické kaskády. Tyto změny souvisejí s cholinergními deficity a poruchami funkcí mitochondrií. Zmíněné plaky a klubka se akumulují v mozku, což vede k destrukci neuronů a postupné mozkové atrofii. [11, 19, 46, 55]



Obr. 13: Schéma patofyziologických změn v mozku při Alzheimerově chorobě [56]

4.2.1. Vitaminy D a E

Vitamin D by mohl fungovat jako prevence neurodegenerací, protože se podílí na neurogenezi, homeostázi vápníku, detoxikaci a odstraňování β -amyloidu. Deficit vitamínu D je běžný u starších lidí a to většinou jak z důvodu nedostatečného pobytu na slunci, tak nedostatečnou výživou. Nemá tedy překvapením, že většina studií opět ukazuje na nižší hladinu 25-hydroxyvitamínu D (25-[OH]D) u pacientů s ACH v porovnání se zdravými jedinci stejného věku.

Při studiích spojitosti vitamínu D a kognitivních funkcí byl zjištěn horší výkon při kognitivních testech spojený s nedostatkem (< 50 nmol/l) vitamínu D (Wilkins et al., 2006 a Pryzbesky et al., 2007). Etgan et al. zjistil, že účastníci studie s nízkou hladinou vitamínu D, měli zvýšené riziko vzniku kognitivních poruch v porovnání s normální hladinou vit. D. Dále studie ukázaly, že prahová hodnota 25(OH)D spojená s kognitivními funkcemi je 10 ng/ml. Lidé s koncentracemi 25(OH)D menšími než 10 ng/ml mají větší riziko vzniku kognitivních poruch v porovnání s jedinci s vyššími koncentracemi 25(OH)D. Autoři francouzské studie, provedené se staršími ženami, našli významnou souvislost mezi vyšším příjmem vitamínu D a nižším rizikem vzniku ACH (Annweiler et al., 2012). Ovšem existují i studie, které tyto zjištění nepotvrzují. Například u další studie opět se ženami nad 65 let nebyla pozorována žádná

souvislost mezi podáváním vitamínu D a vznikem kognitivních poruch (Rossom et al., 2012). Je tedy nezbytné provedení dalších výzkumů, které by prokázaly souvislost mezi nedostatkem vitamínu D a incidencí ACH. [57, 58, 59]

Stejně jako u jiných demencí, by vitamin E mohl být přínosný v prevenci ACH a to díky ochraně buněk před oxidativním stresem. Studie, provedená v Nizozemsku s účastníky ve věku nad 55 let, zkoumala vliv příjmu antioxidantů ve stravě. Bylo zjištěno, že vysoký příjem kombinace vitaminů E a C byl spojen s nižším rizikem vzniku ACH (Engelhart et al., 2002). Některé další epidemiologické studie ukázaly oddálení rozvoje ACH u jedinců, kteří přijímali vitamin E z výživových doplňků nebo ve stravě, jiné ale nenašly žádnou souvislost. Opět jsou tyto studie omezeny mnohými limity a je nutné uskutečnit další výzkumy. [60]

4.2.2. Niacin a tryptofan

U nemocných postižených ACH byly v několika provedených studiích nalezeny nižší hladiny niacinu než u zdravých kontrolních jedinců. V návaznosti na toto zjištění provedli Morris et al. studii s 815 jedinci, kterým byly prováděny kognitivní testy v tříletých intervalech. 131 účastníkům byla v průběhu studie diagnostikována ACH. Tato studie ukázala, že příjem niacinu má inverzní spojitost s rozvojem ACH. Zkoumán byl celkový niacin (z potravin a z výživového doplňku), niacin pouze ze stravy a také tryptofan, prekursor niacinu. Protektivní účinek byl potvrzen u všech tří kategorií. Ochranný účinek vyššího příjmu niacinu pak byl silnější po přidání multivitaminu a antioxidantů (vitamin C, E nebo β -karoten), které pravděpodobně také mají protektivní účinek. [25]

4.2.3. Melatonin

Jak již bylo zmíněno v kapitole 3.2, melatonin je významným antioxidantem. Je schopen přímo vychytávat hydroxylové radikály, reaktivní formy dusíku a rovněž různé organické radikály. Navíc také zvyšuje antioxidační potenciál buněk prostřednictvím stimulace aktivity superoxid dismutázy, katalázy, glutathion peroxidázy a glutathion reduktázy a zvýšením hladiny glutathionu. Kromě těchto protizánětlivých účinků a ochrany mitochondrií se objevují důkazy, že melatonin má antiamyloidogenní a antiapoptické účinky, které by mohly hrát důležitou roli v procesu neurodegenerace. Zvířecí modely ACH potvrzují, že podávání melatoninu v raných stádiích nemoci má nejvýraznější účinky na potlačení tvorby A β plaků, prokázáno bylo i snížení oxidativního poškození mozkových tkání. Účinky melatoninu se zdají být pouze preventivní, neboť není schopen odstranit již vzniklá plaková depozita, ani snížit oxidativní poškození u zvířat s rozvinutější formou ACH. Preklinických studií na zvířecích modelech bylo provedeno mnoho a jejich výsledky se zdají příznivé pro možnou prevenci ACH. Bohužel ale nejsou dostupné epidemiologické studie, které by potvrdily stejný účinek i na lidech. [9]

4.2.4. Polynenasycené mastné kyseliny

Dokosahexaenová kyselina by mohla mít pozitivní účinek ze všech druhů demencí především na Alzheimerovu chorobu a to díky několika mechanismům. Především omezuje produkci a hromadění A β a dále potlačuje několik signálních drah vyvolaných A β , včetně dvou kináz, které fosforylují tau-protein a podporují tvorbu neurofibrilárních klubek.

Studie provedená Kalmijnem et al., 1997 potvrzuje, že zvýšený příjem ryb ve stravě souvisí se sníženým rizikem vzniku ACH. Účastníci další studie (Morris et al., 2003), kteří konzumovali ryby jednou a vícekrát za týden, měli až o 60 % menší riziko vzniku ACH než ti, kteří ryby nekonzumovali vůbec nebo výjimečně. Snížení rizika bylo spojené s celkovým příjmem ω -3 mastných kyselin, stejně tak i u DHA. Souvislost mezi EPA a rozvojem ACH ale nalezena nebyla. Třetí studie ukázala na snížení rizika vzniku o 41 % u účastníků, kteří konzumovali víc jak dvě porce ryb týdně v porovnání s těmi, kdo jedli ryby méně jak jednou

za měsíc (Huang et al., 2005). Další studie zaměřená na konzumaci zeleniny, ovoce, ryb a olejů bohatých na ω -3 MK potvrdila snížení rizika vzniku ACH (Barberger-Gateau et al., 2007). V několika dalších studiích byla nalezena souvislost mezi větší hladinou ω -6 mastných kyselin v krvi a zvýšeným rizikem vzniku ACH, což souvisí s poměrem ω -6/ ω -3. Zvýšený poměr ω -6/ ω -3 ve stravě znamená zvýšené riziko vzniku ACH. [54]

Podobně jako u případů ostatních demencí, několik studií tyto příznivé výsledky nepotvrdilo. Například již zmíněná studie s 5395 účastníky ve věku nad 55 let (Devore et al., 2009) stejně jako u demence nenašla žádnou souvislost mezi ω -3 a rizikem ACH. Jedinci s vysokou konzumací tučných ryb měli podobné riziko jako ti, kteří ryby nejedli vůbec. Také při zkoumání celkového příjmu ω -3 MK, DHA nebo EPA ve studii, která měla 665 účastníků ve věku nad 65 let, nebyla nalezena žádná souvislost s ACH (Kröger et al., 2009). [51, 52]

Protože neurodegenerativní onemocnění jsou typická zvýšenou přítomností radikálů a oxidativního stresu, měly by být mastné kyseliny přijímány společně s antioxidanty, které je ochrání před oxidací. V opačném případě by se například DHA mohlo přeměnit v oxidovanou formu vykazující toxické účinky. Doporučuje se kombinace vitaminů E a C nebo α -lipoová kyselina. [54]

4.2.5. Cholesterol

Cholesterol přítomný v mozku je převážně syntetizovaný de novo a BBB účinně zabraňuje perifernímu cholesterolu vstupovat do mozku. Malé množství je produkováno astrocyty a oligodendrocyty. Tento cholesterol je transportován pomocí apolipoproteinu E a potom vyloučen do extracelulárního matrixu. Cholesterol se poté váže na lipoproteinový receptor o nízké hustotě, který je na membráně nervové buňky. Tento cholesterol podporuje růst dendritů a tvorbu synapsí.

Hypercholesterolemie by mohla být významným faktorem pro vznik ACH. V preklinických studiích bylo zjištěno, že cholesterol by mohl způsobovat zvýšení propustnosti BBB a tím i akumulaci neurotoxinů v mozku (Jiang et al., 2012). Kromě toho bylo v jedné studii zjištěno, že kofein byl schopen zbránit změnám v propustnosti BBB způsobených cholesterolem (Chen et al., 2008). Porušená funkce BBB v důsledku narušuje i strukturu a funkci CNS a může hrát klíčovou roli v progresi ACH. V nedávno provedené studii byla zjištěna dyslipidémie a porušená BBB u pacientů s ACH (Chan et al., 2012). Strava obsahující velké množství cholesterolu tedy nezvyšuje jen hladinu cholesterolu v plazmě, ale zvyšuje i propustnost BBB, což umožňuje vstup periferního cholesterolu do CNS. V mozku pak dochází k patologickým změnám a pravděpodobně i vzniku ACH.

Cholesterol se také podílí na metabolismu $A\beta$, pravděpodobně prostřednictvím změn ve vlastnostech buněčných membrán. Cholesterol se hromadí v lipidových raftech membrán, kde se nachází γ -sekretáza. Zvýšení množství membránového cholesterolu podporuje vazbu APP do lipidových raftů a zde se z něj tvoří toxický $A\beta$. Pokud množství cholesterolu poklesne, APP je hydrolyzován mimo lipidové rafty α -sekretázou a nedochází k vzniku $A\beta$. Kromě produkce $A\beta$ je zvýšené množství cholesterolu zodpovědné i za konverzi rozpustného netoxického amyloidu v agregovanou a toxickou formu.

Studie z roku 2013 ukázala, že hladina cholesterolu v plasmě byla asi o 10 % vyšší u pacientů s ACH v porovnání se zdravými jedinci (Popp et al.). Epidemiologická studie s 1 449 náhodně vybranými účastníky ve věku 65 do 79 let potvrdila, že cholesterol je nezávislým rizikovým faktorem pro vznik ACH (Kivipelto et al., 2002; Solomon et al., 2007). Helzner et al. (2009) zjistil, že kognitivní schopnosti se u pacientů s vysokou hladinou cholesterolu zhoršují rychleji oproti pacientům s normálními hladinami. Další výzkumy byly provedeny na pacientech užívajících statiny, léky na snížení cholesterolu. U těchto jedinců bylo prokázáno zmírnění rizika vzniku ACH (Pregelj, 2008; Longenberger a Shah, 2011). Statiny by také mohly mít vliv na zmírnění progresu ACH při začátku užívání statinů v raných stádiích nemoci (Lin et al.,

2015). Cholesterol je tedy důležitý pro funkce mozku, ale jen pokud se jedná o jeho biosyntetizovanou formu. Pokud je porušena jeho homeostáza, což je způsobeno nadbytkem periferního cholesterolu, který narušuje funkci BBB, následky pro mozek mohou být fatální. Toto zjištění by mohlo být důležité jak v prevenci ACH, tak i v její léčbě pomocí léků snižujících hladinu cholesterolu. [61]

4.2.6. Zinek

Porušení homeostázy zinku hraje důležitou roli v progresi ACH, neboť zinek podporuje agregaci A β . Některá data ukazují na změny v metabolismu Zn u ACH. Ke změnám dochází také v distribuci zinku v mozku. Části mozku s hustou sítí A β depozitů jsou velmi bohaté na obsah zinku, kdežto úseky s menším množstvím depozitů jsou na zinek chudší. Další studie naznačují, že zvýšené hladiny extracelulárního Zn²⁺ mohou dokonce iniciovat tvorbu A β depozitů a vést k formaci senilních plaků. Kromě zvýšené hladiny zinku může být škodlivý i nedostatek zinku. Jak již bylo zmíněno, zinek je významný pro prevenci apoptózy a také pro ochranu před poškozením způsobeným oxidativním stresem. Dostupná data naznačují, že za deficit nebo nadbytek zinku v mozku je zodpovědný hipokampus. Hipokampus hraje důležitou roli v paměti, učení a neurogenезi, proto může být dopad dyshomeostázy zinku na tyto procesy kritický. Toto zjištění potvrzuje studie (Yang et al., 2013), která zjistila, že vysoká dávka zinku způsobila poruchy paměti a učení. [40, 62]

Ačkoli úloha zinku ve formaci a agregaci A β je dokázána již několika studiemi (např. Bush et al., 1994, Liu et al. 1999, Religa et al., 2006) a předpokládá se, že hraje důležitou roli v patogenezi ACH, jeho role v prevenci ACH zatím příliš zkoumána nebyla. [40]

4.2.7. Polyfenoly

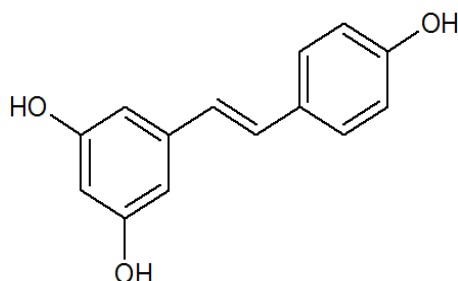
Letenneur et al. provedl koherentní studii zaměřenou na prozkoumání vlivu antioxidantů na kognitivní funkce a demenci. Studie se účastnila komunita lidí ve věku nad 65 let. Po dobu 10 let byla sledována výživa respondentů, především množství flavonoidů ve stravě a jejich kognitivní schopnosti byly hodnoceny pomocí tří psychometrických testů. Studie potvrdila, že vysoký příjem flavonoidů ze stravy je spojen s lepšími kognitivními schopnostmi. Po dalších deseti letech podali pozorovaní jedinci s menším příjmem flavonoidů výrazně horší výkon na psychometrických testech. [63]

V další studii, kterou provedl Nurk et al. byl zkoumán vztah mezi třemi běžnými potravinami obsahujícími flavonoidy (víno, čokoláda a čaj) a kognitivní výkonností. Studie měla 2031 účastníků (70-74 let, 55 % ženy) a všichni byli opět podroběni kognitivním testům. Účastníci, kteří konzumovali buď víno, čaj nebo čokoládu, měli výrazně lepší výsledky kognitivních testů než ti, kteří ani jednu potravinu nekonzumovali. Další skupina testovaných konzumovala všechny tři zkoumané potraviny a tato skupina měla nejlepší výsledky testů. U čokolády a vína závisel efekt na dávce. Maximální efekt u čokolády byl přibližně při příjmu 10 g za den a u vína 75-100 ml za den. [64]

Další studie prokázaly, že borůvkový a jahodový extrakt významně zlepšuje motorické a kognitivní poruchy způsobené stárnutím na zvířecích modelech. Podobný pozitivní účinek byl potvrzen také u brusinek, šťávy z hroznového vína odrůdy Concord, ostružin a vlašských ořechů. Polyfenoly z ovoce obsažené ve stravě ale pouze mírně snižovaly markery oxidativního stresu, což naznačuje, že tyto látky by mohly působit i jinak než pouze jako antioxidanty. Mezi další možné mechanismy patří přímý efekt na přenos signálů a tím i zlepšení komunikace neuronů, schopnost pufrovat přebytek vápníku, posílení neuroprotektivních proteinů a redukce stresových signálů. Vedle toho ještě anthokyaniny obsažené v borůvkách mohou vstupovat do mozku a jejich koncentrace koreluje s kognitivní výkonností. [65]

Příznivé účinky by mohl vykazovat i přírodní polyfenol resveratrol (obrázek 14). Nachází se v mnoha rostlinách a jejich plodech, které jsou běžnou součástí lidské stravy. Například jsou

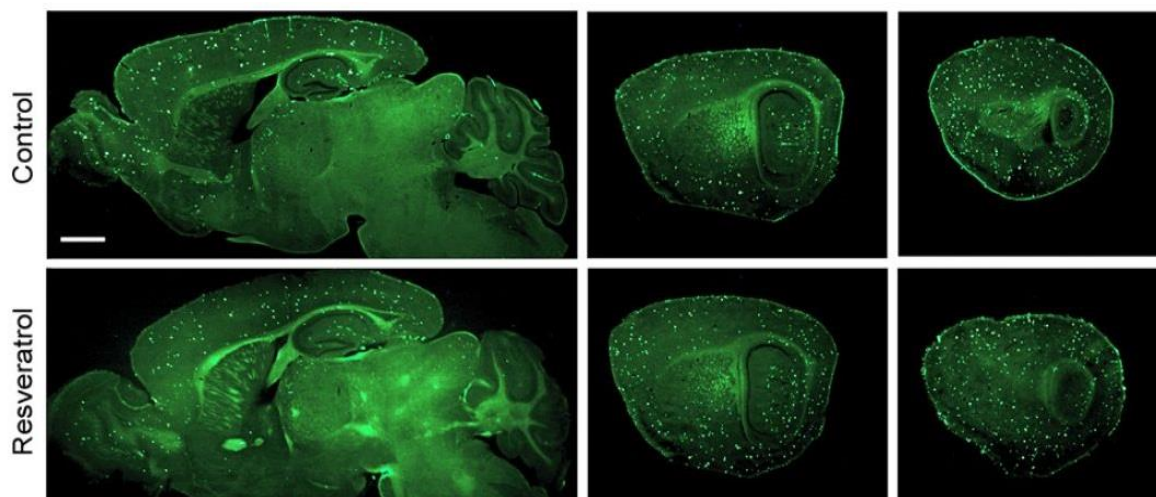
to vinné hrozny a z nich vyrobené víno, maliny, některé druhy zeleniny a ořechy (např. arašíd a pistácie). Zajímavostí je, že resveratrol a další polyfenolické látky obsahuje ve velkém množství především červené víno, což je výsledkem rozdílného postupu výroby červeného a bílého vína. Resveratrol se nachází ve slupkách a semenech révy. Červené víno se před lisováním maceruje a právě při tomto procesu dochází k uvolňování resveratrolu a dalších látek ze slupek do šťávy. Obsah resveratrolu v červených vínech je přibližně $1,9 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$ a v bílých vínech $0,13 \text{ mg} \cdot \text{l}^{-1}$. [66]



Obr. 14: Resveratrol

S. Karuppagounder et al. provedl preklinickou studii na zvířecích modelech, kterým byla podávána určitá dávka resveratrolu po dobu 45 dní. Resveratrol ani jeho konjugované metabolity nebyly v mozku myši nalezeny. Místo toho byl pozorován úbytek depozit amyloidních plaků (obrázek 15). Zároveň také ale došlo ke snížení množství glutathionu v mozku a zvýšení množství cysteinu, což může být spojeno s úbytkem amyloidních plaků. Tato studie tedy podporuje myšlenku, že by časná stádia neurodegenerativních chorob mohla být oddálena nebo zmírněna pomocí resveratrolu a podobných látek získaných ze stravy. [67]

U resveratrolu byly již prokázány mnohé pozitivní účinky, například antioxidační, protizánětlivé a kardioprotektivní. Vykazovat by mohl i neuroprotektivní účinky, ačkoliv mechanismus není zatím známý. Tento neuroprotektivní efekt byl dokázán u velkého množství studií na zvířatech a buněčných kulturách. Průkazné studie, které by potvrdily stejný efekt i na lidech, ale chybí. Jedním z problémů klinických studií na lidech je špatná biodostupnost resveratrolu. [68]



Obr. 15: Srovnání mozku myši, jejichž strava obsahovala resveratrol a kontrolních myši bez podávání resveratrolu. K indikaci depozit amyloidu byl použit roztok Thioflavinu S, amyloid při kontaktu s tímto roztokem fluoreskuje jasně zelenou barvou pod fluorescenčním mikroskopem. Z obrázku je patrné, že resveratrol snížil imunoreaktivitu Thioflavinu. [67]

4.2.8. Extrakt z ginkgo biloby

Standardizovaný extrakt z listů stromu ginkgo biloby nazývaný EGb761 patří k nejčastěji používaným přírodním léčivům na podporu paměti. Několik preklinických studií potvrdilo jeho neuroprotektivní efekt, což bylo podnětem ke zkoumání vlivu extraktu na Alzheimerovu chorobu. EGb761 extrakt obsahuje 24 % flavonoidových glykosidů (kvercetin, kaempferol, isorhamnetin a další), 6 % terpenoidů (z toho 3,1 % jsou ginkgolidy a 2,9 % bilobalidy) a 5–10 % procent organických kyselin. Za aktivní látky jsou považovány flavonoidy a terpenoidy, zatímco organické kyseliny přispívají k rozpustnosti extraktu ve vodě.

Mechanismus účinku tohoto extraktu spočívá především v jeho antioxidační aktivitě a schopnosti vychytávat volné radikály. Kromě toho extrakt pravděpodobně i zvyšuje aktivitu antioxidačních enzymů. Tyto antioxidační účinky se přisuzují zejména flavonoidové frakci extraktu, která je schopná vychytávat ROS, chelatovat kovové ionty a zvyšovat množství antioxidačních proteinů, jako je superoxid dismutáza nebo glutathion reduktáza.

EGb761 byl při pokusech na buněčných kulturách schopen předejít poruchám mitochondrií způsobených A β a zredukovat intracelulární produkci ROS. Tento efekt byl pozorován u ginkgolidu B, ale ne například u kvercetinu. Flavonoidová a terpenová frakce jsou patrně částečně zodpovědné také za antiapoptické vlastnosti extraktu. EGb761 by rovněž mohl inhibovat formaci A β vláken a to například prostřednictvím zmíněné chelatace kovových iontů, které ovlivňují agregaci A β . [69]

Autoři systematické studie (Hashiguchi et al., 2015) shrnující výsledky studií za posledních 20 let dospěli k závěru, že dávka 240 mg extraktu ginkgo biloby za den je účinnou léčbou ACH. Až na dvě studie, kde ale byla použita menší dávka extraktu, došlo u většiny účastníků ke zlepšení kognitivních funkcí. Naproti tomu jsou ale výsledky studií zabývajících se preventivními účinky extraktu nekonzistentní a většinou nepotvrzují souvislost mezi užíváním ginkgo biloby a rizikem vzniku ACH. [70]

4.2.9. Účinné složky koření

Když bylo zjištěno, že výskyt neurodegenerativních onemocnění je častější v západních zemích, než v těch asijských, začala být zkoumána možná příčina této nižší prevalence. Ukázalo se, že velký vliv by mohla mít strava. Kromě četnější konzumace ryb by mohla být příčinou i častější konzumace koření. Tato podkapitola se zabývá účinnými látkami nalézajícími se v koření, které by mohly poskytovat ochranný účinek před ACH.

Kurkumin, který bývá součástí kari koření, má významné antioxidační a protizánětlivé účinky, poskytuje tedy ochranu proti neurotoickým a genotoickým látkám. Kurkumin může ovlivnit Alzheimerovu chorobu pomocí několika mechanismů. V neuronech je přítomen receptor p75NTR, který je receptorem pro β -amyloid. A β se váže na p75NTR, aktivuje nukleární faktor kappa-B (NF- κ B) a vyvolá buněčnou smrt. Při pokusech na buňkách neuroblastomu kurkumin inhiboval aktivaci NF- κ B a zabránil odumírání buněk. V další podobné studii byl prokázán inhibiční efekt kurkuminu na tvorbu amyloidních vláken z A β v závislosti na dávce. Kurkumin také destabilizoval již vytvořená amyloidní vlákna. Struktura molekuly kurkuminu naznačuje možnost, že by se mohl vázat na A β . Při pokusech na zvířecím modelu, kurkumin prošel do mozku přes BBB a skutečně se na plaky navázal. U starších zvířat s rozsáhlou akumulací A β byl kurkumin schopen snížit množství A β v mozku. Yang et al. tedy prokázal, že se kurkumin váže přímo na A β a tím zabraňuje agregaci a formaci amyloidních vláken. Tyto studie tedy přinášejí možnost, že by v budoucnu kurkumin mohl být používán jako prevence nebo léčba ACH.

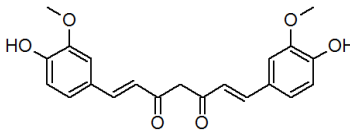
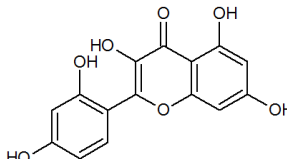
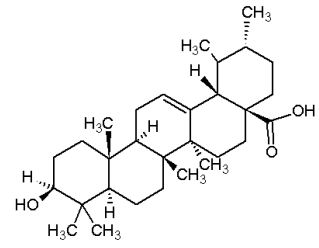
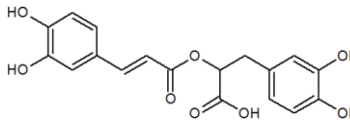
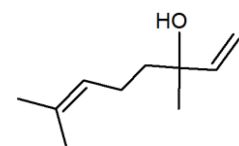
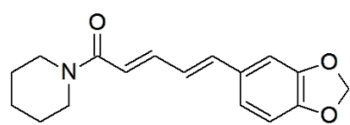
Podobný efekt na A β jako kurkumin má také **extrakt ze starého česneku**. Ten se připravuje tak, že se česnek nakrájený na plátky uchovává v 15–20% ethanolu po dobu 20 měsíců. Tato procedura se provádí proto, aby se snížil obsah allicinu a aby se zvýšila aktivita jiných sloučenin

jako je S-allylcystein, S-allylmercaptocystein, allixin, saponiny a selen, které jsou stabilnější než allicin, biodostupnější a mají značné antioxidační účinky. Peng et al. ve své studii zjistil, že tento extrakt potlačuje tvorbu ROS a chrání buňky před apoptózou vyvolanou A β . [71] [72]

Další látkou s pozitivním efektem na ACH je **piperin**, alkaloid obsažený v černém pepři. Při podávání piperinu v dávkách 5, 10 a 20 mg \cdot kg⁻¹ tělesné váhy bylo zjištěno, že všechny dávky piperinu významně zlepšily poruchy paměti a zmírnily neurodegeneraci v hipokampu (Chonpathompikunlert et al.). [71]

V dalších studiích byly u **šalvěje**, **anděliky**, **zázvoru**, **morinu** a **skořice** objeveny protektivní účinky na buňky neuronů proti toxicitě vyvolané A β . U **linaloolu** a **ursolové kyseliny** byla také prokázána schopnost inhibice acetylcholinesterázy, enzymu rozkládajícího neurotransmitter acetylcholin. [71]

Tabulka 1: Přehled některých koření, která by mohla mít účinek na Alzheimerovu chorobu [71]

Koření	Účinná látka	Účinek	Chemická struktura
Kurkuma	Kurkumin	Inhibice tvorby A β vláken a zabránění jejich agregaci Narušení A β vláken	
Mandle	Morin	Narušení amyloidních vláken	
Bazalka	Ursolová kyselina	Inhibice acetylcholinesterázy	
Šalvěj	Rozmarýnová kyselina	Protektivní účinky proti neurotoxicitě vyvolané A β	
Koriandr	Linalool	Inhibice acetylcholinesterázy	
Černý pepř	Piperin	Zlepšení poruch paměti a neurodegenerace	
Zázvor	Extrakt	Zabránění agregaci A β Inhibice aktivity butyrylcholinesterázy	
Skořice	Extrakt	Zabránění agregaci A β	
Andělík	Extrakt	Ochrana proti poškození paměti Zabránění agregaci A β	
Česnek	Extrakt	Omezení apoptózy způsobené A β	

4.2.10. Střevní mikroflóra

V poslední době se objevují studie zabývající se vlivem stravy na střevní mikroflóru a její vliv na spouštění zánětlivých procesů, na vznik obezity a chronických onemocnění. Důsledkem porušené mikroflóry může být endotoxemie, neboli vysoká hladina endotoxinů v plazmě. Endotoxiny jsou součástí vnější membrány gramnegativních bakterií, například čeledi *Pseudomonadaceae* a *Enterobacteriaceae*. Mikroflóra řídí střevní homeostázu pomocí mnoha procesů. Interaguje se střevními buněčnými receptory a aktivuje důležité nitro-buněčné signální dráhy, které ovlivňují přežití buněk, apoptózu, replikaci a zánětlivou odpověď. [73]

Střeva jsou ze 70–90 % osídlena striktními anaeroby a 10–30 % tvoří fakultativní anaeroby a aeroby. V roce 2011 byla zveřejněna studie, podle které může být střevní mikroflóra rozdělena podle příslušnosti do jedné ze tří hlavních skupin. Tyto skupiny se nazývají enterotypy a vyznačují se přítomností velkého množství bakterií rodu *Bacteroides*, *Prevotella* nebo *Ruminococcus*. Bylo zjištěno, že příslušnost do skupiny ovlivňuje dlouhodobá skladba stravy. Strava bohatá na bílkoviny a živočišné tuky způsobuje přítomnost převážně rodu *Bacteroides* ve střevě, zatímco například přítomnost rodu *Prevotella* indikuje stravu složenou ze sacharidů. [73]

Bylo zjištěno, že komunikační dráhy mezi gastrointestinálním traktem (GIT) a centrální nervovou soustavou zahrnují autonomní nervovou soustavu, enterickou nervovou soustavu, neuroendokrinní systém a imunitní systém. V GIT hojně se vyskytující gramnegativní bakterie rodu *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* jsou schopné metabolizovat glutamát za produkce kyseliny γ -aminomáselné. Poruchy funkce tohoto neurotransmiteru bývají spojovány s úzkostmi, depresemi, poruchami synaptogeneze a kognitivními poruchami včetně ACH.

Dále také mikrobiom interaguje s NMDA receptorem, který reguluje plasticitu synapsí a kognitivní funkce. Například NMDA neurotoxin β -N-methylamino-L-alanin (BMAA), který byl nalezen ve větším množství v mozku pacientů s ACH, je pravděpodobně vytvářen cyanobakteriemi střevního mikrobiomu. Stres, onemocnění trávicího traktu nebo podvýživa mohou ještě více zvýšit výskyt BMAA, který může ve výsledku přispět k neurologickým poruchám. Další neurotoxiny, které produkují cyanobakterie lidského mikrobiomu, jsou saxitoxin a anatoxin- α . BMAA je také spojen s nesprávným skládáním proteinu, což je typický znak amyloidového peptidu v senilních placích. Studie zabývající se symbiotickým spojením mezi mikrobiomem a CNS tedy naznačují potenciální možnost mikrobiální léčby neurologických.

Prospěšné bakterie žijící v zažívacím traktu, běžně nazývané probiotika, jsou v poslední době zařazovány do jídelníčku kvůli pozitivním efektům na lidské zdraví. Jejich hlavní význam je ve fermentaci komplexních sacharidů a absorpci, také jsou významným zdrojem některým esenciálních vitaminů, především skupiny B a K. Dále se uplatňují jako konkurenti patogenních mikroorganismů, metabolizují a neutralizují karcinogeny ve stravě a v neposlední řadě příznivě modulují imunitní odpověď hostitelského organismu k obraně před infekcemi a onemocněními. [74]

Není zcela jasné, jakým způsobem ovlivňuje střevní mikrobiom mozkové funkce, ale pravděpodobně zde bude zapojeno více mechanismů. Střevní bakterie mají velkou metabolickou kapacitu a produkují některé metabolity, které se dostávají do krve a jsou schopny projít přes hematoencefalickou bariéru. Objevuje se stále více důkazů, že tyto mikroby produkují neurotransmitery, jako je GABA nebo serotonin, modulují imunitní systém, produkují bioaktivní látky a energetické metabolity.

Látka, nejčastěji produkovaná bakteriemi v tlustém střevě, je sůl odvozená od kyseliny máselné – butyrát. Butyrát vzniká rozkladem vlákniny pomocí bakterií tlustého střeva. Mikrobiom butyrát také sám využívá a dále slouží jako primární zdroj energie pro kolonocyty. Potraviny s vysokým obsahem vlákniny, které umožňují bakteriím produkci butyrátu a jejich

prospívání, zahrnují rezistentní škroby (celozrnné výrobky a luštěniny) a fruktooligosacharidy (banány, cibule, chřest).

Butyrát sodný (NaB) vykazuje významný efekt na zlepšení paměti a učení. Na zvířecích modelech Alzheimerovy choroby NaB obnovuje histonovou acetylaci, jejíž snížení a následné poruchy transkripce bývají charakteristické pro neurodegenerativní onemocnění.

Butyrát má dvě hlavní role v metabolismu a v aktivitě mitochondrií. Za prvé může sloužit jako substrát pro výrobu energie. Jak už bylo zmíněno, kolonocyty využívají butyrát jako primární zdroj energie a spotřebují přibližně 70 % vyrobeného ATP. Ačkoli se zdá, že tyto procesy probíhající v tlustém střevě nesouvisí s činností mozku, je třeba uvážit obrovské energetické požadavky mozku a fakt, že se porušení energetické homeostázi objevuje v mnoha neurodegenerativních onemocněních. Příkladem může být snížená schopnost využití glukózy v mozku pacientů v raných fázích ACH. Existuje hypotéza, že kdyby v mozku bylo dostatečné množství butyrátu, mohl by sloužit jako zdroj energie podobně jako ve střevě a energetická homeostáze by byla obnovena. Bohužel zatím nebyla provedena žádná studie, která by zjistila, jaké koncentrace by mohly ovlivnit fyziologii mozku. [75]

Nedávno byla provedena studie na zvířecím modelu, která ukázala, že nepřítomnost střevních bakterií způsobuje snížení propustnosti BBB. Při kolonizaci střeva bakterií produkující butyrát došlo k obnovení propustnosti BBB na normální hodnoty (Braniste et al, 2014). Tato studie tedy ukazuje na důležité propojení střev, butyrátu a mozku.

Vysoký obsah vlákniny ve stravě má pozitivní vliv na mikrobiom, zvyšuje produkci butyrátu a má pozitivní efekt na paměť a kognitivní funkce. Například děti, které konzumují stravu s vysokým obsahem vlákniny, vykazují lepší kognitivní schopnosti než děti, jejichž strava běžně neobsahuje velké množství vlákniny. V budoucnu by mohly mít mikrobiom a butyrát velké uplatnění v prevenci nebo léčbě mnohých onemocnění spojených s funkcí mozku. [75]

4.2.11. Závěr

Dostupné klinické a epidemiologické studie naznačují, že vysoký příjem polynenasycených mastných kyselin (především ω -3 skupiny), vitamínu D a niacinu by mohl mít příznivé účinky v prevenci Alzheimerovy choroby. Dalším důležitým kritériem se zdá být dostatečná konzumace tryptofanu pro biosyntézu neurotransmiterů, melatoninu a niacinu a také vyšší příjem vlákniny ve stravě pro podporu střevního mikrobiomu. V prevenci ACH jsou také velmi důležité antioxidanty, které by mohly zmírňovat oxidativní stres. V redukci tohoto rizikového faktoru by mohly fungovat polyfenolické látky, vitamin E, extrakt z ginkgo biloby a některé účinné látky obsažené v kořeni (kurkumin, piperin, S-allylcystein, linalool, alixin, morin, S-allylmercaptocystein a další). Dalším možným doporučením pro snížení rizika rozvoje ACH je přiměřeně nízký přísun cholesterolu a zinku.

Ačkoli se většina preklinických studií na zvířecích modelech shoduje na ochranných účincích zmíněných antioxidantů před volnými radikály a u všech nutrientů byl nalezen příznivý mechanismus působení, klinické studie přicházejí s nejasnými výsledky. Tento rozpor je způsoben mnohými metodologickými omezeními těchto studií.

V poslední době se ukazuje, že není důležité sledovat jednotlivé nutrienty samostatně, ale především jejich kombinace ve stravě. Nejpříznivější spojení nutrientů se zdá být v tzv. středomořské stravě charakterizované vysokým příjmem zeleniny, luštěnin, ovoce a obilnin. Dále je pro ni typický vysoký příjem nenasycených mastných kyselin, především ve formě olivového oleje, nízký příjem nasycených mastných kyselin, častá konzumace ryb a naopak méně častá konzumace mléčných výrobků (převážně jenom sýry a jogurty) a masa. Dalším typickým znakem je pravidelná konzumace ethanolu ve formě vína. [76] Naopak tzv. západní strava, která je častá v USA a některých evropských zemích, může mít negativní dopad na incidenci Alzheimerovy choroby. Tento typ stravy je typický vysokým příjmem nasycených mastných kyselin a jednoduchých cukrů. [77]

4.3. Parkinsonova nemoc

Parkinsonova nemoc (PN) je neurodegenerativní onemocnění, při kterém dochází k výraznému předčasnému odumírání dopaminergních neuronů především v části mozku zvané substantia nigra, konkrétně v jeho části nazývané pars compacta. Výsledkem je deficit dopaminu a jiných neuromediátorů v bazálních gangliích. V mozku pacientů se podobně jako u ACH nacházejí intracelulární inkluze, které obsahují patologicky konformovaný protein α -synuklein. Tento protein obsahuje 140 aminokyselin a také hydrofobní složku non-amyloid-beta, která je zodpovědná za agregaci α -synukleinu. Léčba tohoto onemocnění je hlavně symptomatická, dostupná léčiva buď zvyšují koncentrace dopaminu anebo přímo stimulují dopaminové receptory. [46, 78]

Parkinsonova choroba je po ACH druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění. Častěji toto onemocnění postihuje muže než ženy a riziko rozvoje choroby roste téměř exponenciálně s věkem. PN se projevuje typickou poruchou hybnosti, parkinsonským syndromem skládajícím se z bradykineze, svalové rigidity, klidového třesu a postižení posturálních reflexů. K základním motorickým příznakům patří akineze (porucha startu pohybu), hypokineze (omezení rozsahu pohybu) a příbuzné projevy bradykineze (zpomalení pohybu). [78, 79]

Důležitou roli v patogenezi PN hrají opět mitochondrie a oxidativní stres. Oba druhy buněčné smrti, apoptóza a nekróza, jsou zapojené v destrukci dopaminergních neuronů a mitochondrie a oxidativní stres hrají klíčovou roli právě v iniciování těchto buněčných smrtí. Oxidativní stres PN zahrnuje zvýšenou tvorbu ROS, peroxidaci lipidů, poškození mitochondriální DNA a inaktivaci klíčového enzymu mitochondriálního citrátového cyklu v dopaminergních buňkách. Toxický oxidativní stres v mitochondriích dopaminergních buněk je způsobený mimo jiné zvýšenou přítomností železa v substantia nigra. Železo se hojně vyskytuje v mitochondriích a v důsledku oxidativního stresu dochází k jeho uvolnění, které katalyzuje produkci ROS. [80]

4.3.1. Vitaminy E a D

Když bylo zjištěno, že oxidativní stres a peroxidace lipidů má výrazný vliv na vznik PN, začal být zkoumán vliv vitamínu E jako významného antioxidantu. Bohužel výsledky studií jsou zatím nekonzistentní. Některé studie ukazují na ochranný účinek tohoto vitamínu před vznikem PN, zatímco jiné nenašly žádnou korelaci mezi podáváním vitamínu E a vznikem PN. Tak například při pokusech na zvířecích modelech vitamín E nedokázal ochránit neurony před toxicitou vyvolanou MPTP (Gong et al., 1991), zatímco jiná studie zjistila zvýšení toxicity MPTP při deficitu vitamínu E (Odunze et al., 1990). [80, 81]

Mezi klinické studie s příznivými výsledky patří Golbe et. al., který našel inverzní souvislost mezi konzumací potravin bohatých na vitamín E (ořechy, švestky atd.) a PN. Podobnou inverzní souvislost potvrdila i další studie (de Rijk et al, 1997), navíc byl tento efekt závislý na dávce vitamínu E. Další dvě studie došly k závěru, že strava bohatá na vitamín E významně snižuje riziko vzniku PN (Miyake et. al, 2011), stejný efekt ale nebyl pozorován při užívání vitamínu E prostřednictvím výživových doplňků (Zhang et al., 2002). Bohužel i několik dalších výzkumů nenašlo žádnou souvislost mezi vitamínem E a Parkinsonovou nemocí, nejznámější z nich je DATATOP (Deprenyl and tocopherol antioxidative therapy of parkinsonism). [81, 82]

Protektivní účinky by mohl mít i vitamin D. Preklinické studie prokázaly zmírnění dopadu působení toxicity na dopaminergní neurony po podávání nízkých dávek vitaminu D (Shinpo et al., 2000; Wang et al., 2001). Léčba mužů s PN ve věku 47 let vysokými dávkami vitaminu D (4 000 IU denně) vedla k oddálení tremoru a rigidity, zatímco ostatní symptomy zůstaly beze změny. Autoři systematické studie zahrnující výzkum z posledních 12 let dospěli k závěru, že pacienti s nedostatkem vitaminu D (hladina 25(OH)D <75 nmol/l) mají zvýšené riziko vzniku PN. Pacienti s deficitem pod 50 nmol/l měli riziko vzniku zvýšené až dvojnásobně (Zheng et al., 2014). Chybí ale studie, které by potvrdily preventivní účinek vysokých dávek vitaminu D. [83, 84]

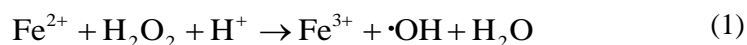
4.3.2. Vitaminy skupiny B

Vitaminy skupiny B by mohly ovlivňovat PN prostřednictvím regulace hladiny homocysteinu. Zvýšené hladiny homocysteinu mají neurotoxický efekt a mohou vést k odumírání dopaminergních buněk. Pro zpětnou regeneraci homocysteinu jsou nezbytné právě vitaminy B jako kofaktory. Vysoký příjem vitaminů B tedy snižuje hladinu homocysteinu a může vykazovat preventivní účinek na vznik PN. Konkrétně byl v této souvislosti zkoumán pyridoxin, kyselina listová a kobalamin.

Studie ukazují na to, že hladiny kyseliny listové u nemocných postižených PN se výrazně neliší od kontrolních jedinců, zatímco hladiny vitaminu B₁₂ jsou nižší u jedinců s PN. Vyšší příjem vitaminu B₆ ve stravě by mohl snižovat riziko vzniku PN, u zbývajících dvou vitaminů ale nebyla nalezena významná spojitost s možností prevence PN. Předpokládá se, že kromě snižování hladiny homocysteinu, by vitamin B₆ mohl také inhibovat oxidativní stres prostřednictvím své antioxidační aktivity. Dalším možným mechanismem účinku je role pyridoxinu v syntéze dopaminu. Efekt pyridoxinu potvrzuje studie provedená v Nizozemsku (de Lau et al., 2006). Se stejným výsledkem přišla i studie z Japonska (Murakami et al., 2010), navíc zde byl zkoumán i riboflavin, který ovšem nevykazoval žádné účinky na snížení rizika vzniku PN stejně jako kyselina listová a kobalamin. Naproti tomu studie uskutečněná v Německu (Hellenbrand et al., 1996) zjistila, že vyšší příjem kyseliny listové, pyridoxinu a kobalaminu je spojen se sníženým rizikem vzniku PN. Účinek pyridoxinu je tedy velmi slibný, zatímco u ostatních B vitaminů bude potřeba dalších studií, které by jejich efekt definitivně vyvrátily, případně potvrdily. [85, 86]

4.3.3. Železo

K jedné z patologických změn v mozku pacientů s PN patří zvýšená akumulace železa v substantia nigra. Hypotéza železa u PN říká, že Fentonova reakce (viz rov. (1)) vyvolává produkci hydroxylových radikálů a železitých iontů. Hydroxylové radikály jsou pro neurony silně toxické, protože způsobují peroxidaci lipidů a následnou smrt buněk. Kromě toho železo také indukuje akumulaci α -synukleinu.



Klinická studie se 126 pacienty s PN a 432 kontrolními jedinci našla výraznou souvislost mezi příjmem železa ve stravě a zvýšeným rizikem vzniku PN (Johnson et al., 1999). Při posuzování účinků železa společně s konzumací živočišných tuků nebyla nalezena žádná významnější asociace mezi železem a PN, zato vysoký příjem živočišných tuků, doprovázený nízkou saturací transferinu, byl velmi silně spojen s PN. Hladina transferinu je indikátorem zásoby železa, nižší hladiny transferinu tedy mohou ukazovat na větší množství volného atomárního železa schopného vyvolat oxidativní stres (Checkoway a Nelson, 1999).

Železo může být přijímáno ve třech formách – jako hemové železo (červené maso), nehemové železo (ze zeleniny) nebo ve formě výživových doplňků. Zatímco příjem

nehemového železa byl spojen s rizikem PN, hemové železo nemělo žádný účinek na progresi nemoci. Suplementace železa byla spojena s PN pouze u mužů (Logroscino et al., 2008).

Naproti tomu studie z Japonska, po úpravě zkreslujících faktorů, našla ochranný účinek před PN díky vyššímu příjmu železa ve stravě. Tento výsledek naznačuje, že železo interaguje s ostatními výživovými faktory a je třeba je brát v úvahu (Miyake et al., 2011).

Preklinické studie ale také poukazují na to, že zvýšená akumulace železa v mozku nemusí být pouze důsledkem zvýšeného příjmu ve stravě, ale kombinací několika faktorů. Významnou roli hrají i genetické a environmentální faktory. [84, 87]

4.3.4. Melatonin

Při studiích účinků melatoninu na PN bylo zjištěno, že melatonin snižuje zvýšenou hladinu intracelulárního Ca^{2+} , pravděpodobně také chrání dopaminergní buňky před degenerací a předchází fragmentaci DNA. Mimoto melatonin snižuje i hladinu oxidativního stresu.

Při zkoumání neuroprotektivních účinků byly použity zvířecí modely a do mozků či buněčných kultur byl vpraven 6-hydroxydopamin (6-OHDA) nebo 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP). Tyto látky jsou neurotoxiny a běžně se používají pro studium účinků různých terapeutických látek na PN. Výsledkem pokusu na MPTP modelu bylo potlačení lipidové peroxidace působením melatoninu a schopnost zabránění odumírání neuronů. Podobně pozitivní efekt měl i pokus s 6-OHDA, melatonin zabránil jeho neurotoxickým účinkům a zmírnil senzorká a motorická poškození. [9]

Obdobně jako u ACH, ani u Parkinsonovy nemoci nejsou dostupné žádné epidemiologické studie, které by zkoumaly účinek melatoninu na PN. Výsledky studií na zvířatech a na kulturách buněk ale vypadají velmi slibně, měly by tedy být provedeny výzkumy, které by ukázaly, zda má melatonin stejné účinky i na lidech.

4.3.5. Polyfenoly

Polyfenoly zeleného čaje a jeho hlavní složka, epigalokatechin-3-galát, mají široké spektrum pozitivních účinků. K nejvýznamnějším patří jeho antioxidační vlastnosti. Již bylo prokázáno, že polyfenoly v zeleném čaji fungují jako silné antioxidanty proti DPPH radikálům, superoxidovému radikálu a hydroxylovým radikálům. Dalším významným účinkem je chelatace volných iontů kovů, například Cu^{2+} nebo Fe^{3+} . Některé polyfenoly jsou schopné inhibovat také peroxidaci lipidů a to prostřednictvím chelatace železnatých iontů. Flavonoidy pravděpodobně též zvyšují expresi γ -glutamylcysteinsyntetázy, což je enzym důležitý pro syntézu glutathionu, který chrání buňky před oxidativním stresem. Díky této schopnosti mohou některé polyfenoly vykazovat větší účinnost než klasické antioxidanty jako vitamin E nebo C. Zelený čaj sice neobsahuje příliš velké množství těchto polyfenolů, ale obsahuje je ve velmi stabilní formě.

Provedené studie ukázaly, že konzumace tří šálků zeleného čaje denně po dobu deseti let může snížit riziko vzniku PN o 28 %. (Tan et al., 2003). V další studii provedené v roce 2002 byl prokázán protektivní účinek dlouhodobého pití dvou šálků zeleného čaje denně (Checkoway et al.). Bohužel studie zabývající se účinky polyfenolů mají zatím velká omezení, není dobře známý metabolismus těchto látek, biodostupnost, účinná dávka, interakce s jinými látkami v potravě, což může být důvodem, proč mnoho těchto studií přichází s negativními nebo nekonzistentními výsledky. Ačkoli by tedy tyto sloučeniny mohly najít uplatnění v prevenci mnohým onemocněním, prozatím jsou jejich účinky předmětem debat a je potřeba provést mnoho dalších studií. [88, 89]

4.3.6. Kofein a niacin

V preklinických studiích se ukázalo, že podávání kofeinu týden po začátku progresu PN, zabránilo ztrátě dopaminergních neuronů v substantia nigra, což ukazuje na možnou roli kofeinu v oddálení degenerace neuronů (Li et al., 2008; Morelli et al., 2012; Sonsalla et al., 2012). Kromě toho také studie naznačují, že kofein reguluje neurozánětlivé odpovědi a produkci oxidu dusnatého (NO), což mohou být spouštěče patologických procesů, jako je odumírání buněk (Yaday et al., 2012; Salvemini et al., 2013). Tyto studie také říkají, že kofein může být účinný i jako blokátor adenosinových receptorů, což by mohlo sloužit jako symptomatická léčba PN. [90]

V klinických studiích bylo zjištěno, že u lidí, kteří pravidelně pijí kávu, je výskyt PN nižší než u lidí, kteří kávu nepijí vůbec (Ross et al., 2000). Dvě velké studie z let 2001 a 2003 také potvrdily, že konzumace 1–2 šálků kávy denně nebo kofeinu z jiných zdrojů, snižuje riziko vzniku PN (Ascherio et al.). Stejný účinek byl pozorován u konzumace koly, ale nikoli u konzumace kávy bez kofeinu (Checkoway et al., 2002). Další studie ukázala na snížení rizika vzniku PN o 22 % díky konzumaci 3 šálků kávy denně (Tan et al., 2003). Silný protektivní účinek byl nalezen i u konzumace černého čaje (Tan et al., 2003; Checkoway et al., 2002).

Káva obsahuje kromě kofeinu také niacin, neuroprotektivní účinek kávy by tedy mohl být odůvodněn i přítomností této látky. Dvě epidemiologické studie prokázaly snížení rizika vzniku PN, díky zvýšenému příjmu niacinu (Hellenbrand et al. 1996; Ueki and Otsuka 2004). Musí být ovšem uváženo i fakt, že kofein zvyšuje hladinu homocysteinu v plazmě, což je spojeno se zvýšeným rizikem vzniku PN. [84, 89]

4.3.7. Střevní mikroflóra

Při prvních výzkumech, které se zabývaly vlivem mikroflóry na PN, byla zjištěna menší přítomnost bakterií čeledi *Prevotellaceae* ve střevech pacientů s PN v porovnání se zdravými kontrolními jedinci a vyšší výskyt bakterií patřících do čeledi *Enterobacteriaceae* u jedinců s posturální nestabilitou a problémy s chůzí v porovnání s těmi, u nichž převažují potíže s třesem. Pozorována byla i korelace mezi koncentrací *Enterobacteriaceae* a závažností motorických poruch. [91]

Neurodegenerace související s α -synukleinem v enterické nervové soustavě (ENS) bývá častým projevem PN. Tento jev je spojen s chronickou zácpou a patofyziologickými změnami střevní stěny. Střevní mikrobiom ovlivňuje aktivitu enterických neuronů a pravděpodobně ovlivňuje i sekreci α -synukleinu. Vědci se domnívají, že neuropatologie spojená s α -synukleinem se šíří z ENS do CNS pomocí bloudivého nervu. Bloudivý nerv je nezbytný pro komunikaci mezi střevní mikroflórou a mozkem, mikroflóra také ovlivňuje aktivitu aferentních vláken bloudivého nervu. Tato zjištění mohou být vysvětlením jak střevní mikrobiom souvisí s neuropatologií v ENS a CNS.

Rod *Prevotella* je spojen se stravou bohatou na mastné kyseliny a také s vysokou kapacitou pro biosyntézu thiaminu a kyseliny listové. Snížený výskyt tohoto enterotypu může souviset se sníženými hladinami těchto vitaminů u pacientů s PN, suplementace těchto vitaminů a mastných kyselin tedy může mít pozitivní účinky. [92]

Ačkoliv bylo zatím provedeno malé množství studií, všechny ukazují, že pacienti s PN mají zvýšenou propustnost střevní stěny a zvýšené množství markerů naznačujících změněnou propustnost střev (Julio-Pieper et al., 2014). Provedené preklinické a klinické studie tedy nasvědčují tomu, že spojení mezi střevním mikrobiomem a PN, může být slibnou oblastí dalších výzkumů. [93]

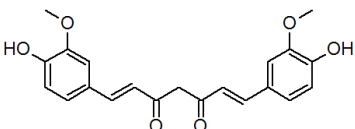
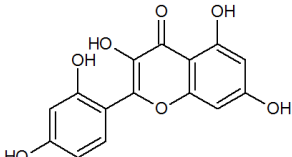
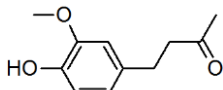
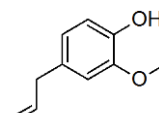
4.3.8. Účinné složky koření

Z účinných látek v koření je v preklinických studiích v souvislosti s PN nejčastěji zkoumán **kurkumin**. Při pokusech na buněčných kulturách byl kurkumin schopen zmírnit toxicitu vyvolanou α -synukleinem a inhibovat produkci ROS (Wang et al., 2010). V další studii kurkumin snížil tvorbu agregátů α -synukleinu a zvýšil rozpustnost agregátů (Pandey et al., 2008). Léčba kurkuminem také významně zlepšila přežití neuronů v substantia nigra při použití MPTP modelu PN (Yu et al., 2010).

Zingeron, který je přítomen v koření zázvoru, také vykazuje pozitivní účinky na PN. Zingeron byl v preklinických studiích schopen předejít snižování množství dopaminu (Kabuto et al., 2005). Tyto účinky se přisuzují schopnosti zingeronu zvyšovat aktivitu superoxid dismutázy a vychytávat superoxidové radikály. Stejný efekt na snižování dopaminu vykazoval i **eugenol**, látka získávaná z hřebíčku (Kabuto et al., 2007). Neuroprotektivní účinek by mohl mít i **morin**. [71]

Přestože provedené preklinické studie na zvířecích modelech a buněčných kulturách přicházejí s příznivými výsledky, studie provedené na lidech zatím chybí. Je tedy nezbytné výzkumy zrealizovat a zjistit, jestli tyto látky mají stejné účinky i na lidský mozek.

Tabulka 2: Přehled účinných látek z koření a jejich účinek na modelech PN

Koření	Účinná látka	Účinek	Chemická struktura
Kurkuma	Kurkumin	Omezení tvorby ROS Omezení apoptózy u buněčných kultur	
Mandle	Morin	Zmírnění ztráty životaschopnosti buněk a omezení jejich apoptózy	
Zázvor	Zingeron	Prevence proti snižování množství dopaminu	
Hřebíček	Eugenol	Ochrana před vznikem PN	

4.3.9. Závěr

V možné prevenci Parkinsonovy choroby se ukazuje vhodný dostatečný příjem vitaminů D a B₆. Důležitá je také konzumace stravy bohaté na antioxidanty, pro ochranu neuronů před volnými radikály a oxidativním stresem. Toho může být dosaženo prostřednictvím konzumace polyfenolů ve formě zeleného čaje a potravin bohatých na vitamin E (švestky, ořechy, mléko atd.). Neuroprotektivní účinek byl objeven i u kofeinu, který může být dosažen pitím kávy nebo černého čaje. Prospěšný by mohl být i zvýšený přísun melatoninu a některých účinných látek z koření (zingeron, eugenol, morin a kurkumin), ale zatím nebyly provedeny žádné epidemiologické studie, které by tyto účinky potvrdily. Další oblastí, kam by se v budoucnu mohly ubírat studie zaměřené na prevenci PN, je střevní mikrobiom.

Nejasná zůstává souvislost mezi přísunem železa ve stravě a rizikem vzniku PN. Některé studie ukázaly, že konzumace železa má svůj podíl na vzniku PN, což by ale mohlo být

zkreslené v důsledku nedostatečné metodologie. Navíc hromadění železa v mozku nemusí být způsobeno pouze vysokým příjmem ve stravě, důležitou roli hrají i další faktory.

Z nalezených studií vyplývá, že výživa nejspíše nepatří k hlavním rizikovým faktorům vzniku PN a její vliv je menší než například u Alzheimerovy choroby. Důležitější se zdají být faktory environmentální a genetické. Je ale nutné provedení dalších studií, které by učinily jasný závěr, zda uvedené nutrienty a složky stravy jsou nebo nejsou významné pro rozvoj Parkinsonovy choroby.

4.4. Deprese

Deprese nepatří mezi typické neurodegenerativní onemocnění, některé studie ale prokázaly poruchy neurogeneze, neuroplasticity a odumírání neuronů u pacientů s depresí, což je typické pro neurodegenerativní onemocnění, proto je součástí této práce.

Deprese je celosvětově rozšířené onemocnění, postiženo je kolem 350 milionu lidí. Toto onemocnění se projevuje poruchami nálady, charakterizují jej depresivní nálady, sebevražedné myšlenky, ztráta zájmu a radosti z různých aktivit. Tento stav trvá více jak dva týdny a je doprovázen dalšími symptomy. V nejhorší formě může deprese skončit až sebevraždou. Ročně takto umírá více jak 800 000 lidí a sebevražda je druhá nejčastější příčina smrti lidí ve věku 15 až 29 let. Ačkoli existuje efektivní léčba tohoto onemocnění, více jak polovina případů zůstává z různých důvodů neléčena. Na vzniku nemoci se pravděpodobně podílejí faktory genetické, biologické a psychosociální. Mezi biologické faktory patří deficit neurotransmiterů serotoninu, dopaminu a noradrenalinu. Tento deficit je předmětem výzkumů, neboť by mohl být ovlivněn výživou. [94, 95]

4.4.1. Mastné kyseliny

Jedna studie (Wolfe et al., 2009) se zabývala příjmem kyseliny olejové, ω -9 mononenasycené mastné kyseliny (MUFA). Výsledky naznačují významnou inverzní souvislost mezi příjmem kyseliny olejové a depresivní náladou u žen, s 50% snížením rizika u účastnic v tercilu s nejvyšším příjmem. Bohužel depresivní nálady byly vyhodnocovány pouze na konci studie a příjem kyseliny olejové byl stanoven na počátku studie podle stravy účastníků za 24 hodin, což je nedostatečné pro určení dlouhodobého příjmu. Další studie (Kyrozis et al., 2009) zkoumala celkový příjem MUFA a našla významnou negativní souvislost mezi příjmem MUFA a výsledky na geriatrické škále deprese. V této práci byl opět měřen příjem MUFA pouze na začátku studie, a ačkoli byly na počátku vyřazeni účastníci již užívající antidepressiva, není zaručeno, že žádný ze zbývajících účastníků netrpěl depresí. Tyto nedostatky mohly ovlivnit výsledky studie. Jednoznačný efekt kyseliny olejové a celkových MUFA tedy zatím není potvrzen v důsledku metodologických nedostatků uvedených studií. [96]

Další studie se zabývaly ω -3 mastnými kyselinami. Souvislost mezi ω -3 MK a depresí začala být zkoumána díky skutečnosti, že země s nízkou konzumací ryb mají vyšší výskyt depresivních poruch než země, kde jsou ryby konzumovány běžně, například v Japonsku. Dvě studie nenašly žádnou asociaci mezi příjmem ω -3 MK a depresí (Hakkarainen et al., 2004; Jacka et al., 2004), zatímco další dvě studie našly inverzní souvislost (Sanchez-Villegas et al., 2007; Astorg et al., 2008). U obou studií ale spojitost nebyla lineární, riziko bylo sníženo pouze při středně vysokém příjmu ω -3 MK. V první zmíněné studii byl tento příjem 1,17 g za den, což vedlo k redukcí rizika o 35 %. V druhé studii středně vysoký příjem odpovídal 0,16 % celkového energetického příjmu a výsledkem bylo snížením rizika vzniku deprese o víc jak 40 %. Pro určení příjmu ω -3 MK byl použit dotazník založený na četnosti konzumace ryb a mořských plodů. Větší přesnosti mohlo být dosaženo zahrnutím dalších zdrojů rostlinného původu. [96, 97]

Výsledky studie provedené Colangelem et al. (2009) naznačují, že EPA by mohla inverzně souviset s chronickými depresivními syndromy u žen. Tato souvislost byla lineární

a signifikantní pouze v pátém kvintilu příjmu EPA. Ve stejném kvintilu byl významný i příjem DHA v souvislosti s chronickými depresemi. Změny v koncentracích EPA a DHA v mozku mohou být příčinou porušení komunikace neurotransmiterů, což může mít za následek zhoršení deprese. Důležitý je také poměr AA a EPA, u vyššího poměru byla nalezena pozitivní korelace se symptomy deprese (Adams et al., 1996). Studie také potvrzují, že snížená konzumace ryb má negativní účinek na rozvoj depresí (Tanskanen et al., 2001, Silvers a Scott, 2002). [96, 97]

Celkový příjem PUFA byl zkoumán ve dvou studiích. Kyrozis et al. (2009) ve své studii zjistil, že vyšší příjem PUFA souvisí s vyšším depresivním skóre v geriatrické depresivní škále. Druhá studie ale nenašla žádnou souvislost mezi PUFA a depresí (Bots et al., 2008). Zkoumán byl také účinek linolové kyseliny. Výsledek studie naznačuje, že vyšší příjem linolové kyseliny zvyšuje riziko vážných depresivních symptomů u mužů (Wolfe et al., 2009). [96]

4.4.2. Kyselina listová

Nedostatek kyseliny listové je již delší dobu znám jako možný faktor pro rozvoj deprese. U pacientů trpících depresemi bývá často nalezeno hraniční až deficitní množství kyseliny listové v séru nebo v krvi. Uvažuje se nad tím, že deficit kyseliny listové by mohl mít za následek snížení hladiny SAM, což bývá spojováno s rozvojem depresivních symptomů. Důsledky deficitu kyseliny listové v mozku byly blíže popsány v podkapitole 4.1.1. U depresí je důležité, že nedostatek kyseliny listové kromě snížení hladiny SAM také snižuje dostupnost tetrahydrobiopterinu (BH₄). BH₄ je nutný pro hydroxylaci tyrosinu, fenylalaninu a tryptofanu, což představuje rychlost určující krok v syntéze neurotransmiterů dopaminu, noradrenalinu, serotoninu a také hormonu melatoninu. [27, 97, 98]

Astorg et al. (2008) ve své studii našel inverzní souvislost mezi kyselinou listovou a opakujícími se depresivními epizodami u mužů. Účastníci s příjmem kyseliny listové ve třetím tercilu měli riziko vzniku těchto opakujících se epizod snížené o 75 %. Bohužel po vyloučení účastníků, kteří již v minulosti trpěli depresí, výsledky již nebyly signifikantní. Příjem kyseliny listové byl přesně měřen pomocí nejméně šesti 24-hodinových záznamů stravy účastníků, ale pouze během prvních dvou let studie. Změny v příjmu kyseliny listové mezi druhým a osmým rokem tedy nejsou zaznamenány, což mohlo ovlivnit výsledky výzkumu. Druhá studie (Tolmunen et al., 2004) byla provedena pouze na mužích a průměrný příjem kyseliny listové byl 256 µg za den. Muži, jejichž příjem kyseliny listové byl pod tímto mediánem, měli větší riziko diagnostikování depresivní poruchy v porovnání s těmi, jejichž příjem byl nad mediánem. Příjem kyseliny listové byl v této studii měřen vhodně, ale pouze na počátku studie, výsledky tedy mohly být ovlivněny změnou stravovacích návyků v průběhu studie.

Existují tedy důkazy, že příjem kyseliny listové může být indikátorem vzniku deprese u mužů, ale výsledky jsou zatím omezeny metodologickými nedostatky. U žen žádná spojitost mezi kyselinou listovou a depresí nalezena nebyla. [96]

4.4.3. Zinek

Snížený příjem zinku ve stravě může být dalším faktorem, který zvyšuje riziko vzniku deprese. Vztah mezi nedostatkem zinku a symptomy deprese není přesně znám, ale existuje několik hypotéz mechanismů, které tento vztah vysvětlují. Jedním z možných mechanismů je ovlivnění imunitního systému. Zinek je nezbytný pro regulaci hormonů a buněčné imunitní odpovědi, což může hrát důležitou roli v patofyziologii deprese. Zinek je spojován se snížením zánětlivých markerů (např. C-reaktivní protein, interleukin-6 a faktor nádorové nekrózy TNF-α), které souvisejí se symptomy deprese. Druhým možným mechanismem je zvýšení aktivity hypotalamo-pituitárně-adrenální (stresové, HPA) osy při nedostatku zinku. Porušení funkce HPA hraje důležitou roli v depresivních poruchách a zvyšuje syntézu kortikosteroidních hormonů, jakou jsou katecholaminy a kortizol. Posledním možným mechanismem je

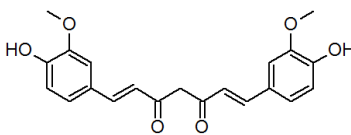
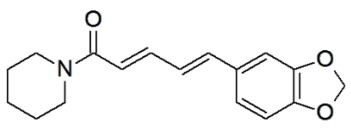
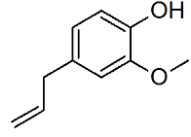
potenciální schopnost zinku modulovat depresi prostřednictvím ovlivnění funkce určitých přenašečových systémů, například zlepšením funkce serotonergního systému nebo inhibováním funkce NMDA receptorového komplexu. [99]

Studie, která se zabývala účinností suplementace zinku v prevenci deprese u žen, ukázala na zmenšení výskytu depresivních symptomů po podávání zinku v porovnání s podáváním placeba (Sawada a Yokoi, 2010). Další dvě studie ale žádnou spojitost mezi podáváním zinku a depresivními symptomy nenašly (Nguyen et al., 2008 a 2009). V těchto dvou studiích ale nebyl zkoumán pouze samostatný zinek, použit byl jako součást suplementace několika mikronutrienty. Mohlo tedy dojít ke snížení účinnosti zinku v důsledku interakce s jinými nutrienty. Ve studiích byl například užíván zinek společně se železem, které je známé omezením absorpce zinku. Některé studie také naznačují, že suplementace zinku jako doplňku antidepressivní léčby, může být prospěšná pro zmírnění depresivních symptomů (Siwek et al., 2009 a 2010; Nowak et al., 2003). [100]

4.4.4. Účinné složky koření

V souvislosti s depresí byl opět zkoumán vliv **kurkuminu**. U této látky byly nalezeny antidepressivní účinky u různých zvířecích modelů deprese. Mechanismus účinku není zatím zcela jasný, ale uvažuje se, že by kurkumin mohl působit jako inhibitor monoaminoxidázy a modulovat uvolňování serotoninu a dopaminu. Kromě toho kurkumin podporuje neurogenезi, hlavně v čelním laloku a hipokampu. Bohužel použití kurkuminu v klinické léčbě deprese je omezené a to hlavně z důvodu špatné vstřebatelnosti v GIT. Pokud byl ale podáván spolu s piperinem, který má schopnost zvyšovat biodostupnost, byla pozorována zvýšená antidepressivní účinnost a také přítomnost kurkuminu v mozku (Kulkarni et al., 2008). Další látky, které se nacházejí v koření, jako **apigenin**, **eugenol** a **piperin** by mohly mít podobné antidepressivní účinky. [71]

Tabulka 3: Přehled účinků látek z koření na depresi

Koření	Účinná látka	Účinek	Chemická struktura
Kurkuma	Kurkumin	Inhibice monoaminoxidázy a modulace uvolňování serotoninu a dopaminu	
Černý pepř	Piperin	Antidepressivní účinky	
Hřebíček	Eugenol	Účinky podobající se antidepressivům	
Zázvor	Olej	Účinky podobající se antidepressivům	

4.4.5. Střevní mikroflóra

Nerovnováha ve střevní mikroflóře může vést k produkci a šíření prozánětlivého endotoxinu (lipopolysacharidu). Tento endotoxin ovlivňuje centrální nervový systém a oblasti mozku, které jsou zodpovědné za řízení emocí, jako je například amygdala.

Při výzkumu zvířecích modelů bez přítomnosti střevní mikroflóry došlo po obnovení střevních bakterií ke zlepšení deprese a symptomů úzkosti. Podle další studie bylo zjištěno, že mikroflóra pacientů trpících depresemi a podobnými poruchami je typická přítomností většího

množství bakterií rodu *Alistipes* (Naseribafrouei et al., 2014). Navíc se ukazuje, že *Alistipes* je spojen s depresivními náladami, protože produkuje zánětlivé molekuly, které se mohou šířit krví v podmínkách změněné propustnosti střevní membrány (Bangsgaard et al., 2012; Naseribafrouei et al., 2014; Luna a Foster, 2015).

V budoucnu by tedy léčba depresí mohla být založena i na antibiotikách. Již byly provedeny úspěšné pokusy s kombinacemi antibiotik (Desbonnet et al.) a také s minocyklinem. V současné době se výzkumy nezabývají pouze odstraňováním nežádoucích druhů bakterií ze střevní mikroflóry, ale také aplikací prospěšných probiotik. Jejich pozitivní efekt spočívá v obnovení bariéry GIT, schopnosti ovlivňovat imunitní systém a zánětlivou odpověď.

Podávání *Lactobacillus casei* denně po dobu dvou měsíců mělo za výsledek vylepšení symptomů úzkosti (Rao et al). Pozitivní výsledky mělo také podávání kultury *L. rhamnosus*, stejně jako kombinace *L. helveticus* a *B. longum*. Bohužel ale některé studie nepřinesly očekávaný výsledek, například každodenní konzumace mléka obohaceného kulturou *L. casei* neměla žádný výrazný efekt na změnu nálady u zdravých jedinců. [94]

4.4.6. Závěr

Dostupné studie ukazují na to, že výživa by mohla být jedním z faktorů pro rozvoj deprese. Preventivní účinek by mohla mít zvýšená konzumace ω -3 mastných kyselin ve formě tučných mořských ryb a mořských plodů, důležité je také dodržování správného poměru ω -6 a ω -3 mastných kyselin ve stravě. Vhodný je dostatečný přísun zinku a zvýšená konzumace stravy bohaté na kyselinu listovou (listová zelenina, ořechy a luštěniny). Prospěšná by mohla být i konzumace některých druhů koření, které obsahují látky s možnými antidepresivními účinky (kurkumin, apigenin, eugenol a piperin) a také doplnění jídelníčku o probiotika.

Ukazuje se, že podobně jako u Alzheimerovy choroby, by mohla v prevenci deprese být účinná vhodná kombinace nutrientů ve formě středomořské stravy. Naopak častá konzumace průmyslově zpracovaných potravin (sladkosti, smažená jídla, uzeniny, produkty z bílé mouky atd.) s sebou přináší zvýšené riziko rozvoje deprese. [96]

Ačkoli výsledky studií uvedených v této práci vypadají nadějně, je potřeba provedení dalších klinických výzkumů, které by spojení zmíněných nutrientů s rozvojem deprese definitivně potvrdily.

5. ZÁVĚR

Tato práce se formou literární rešerše zabývala studiem vlivu výživy na rozvoj neurodegenerativních onemocnění.

- V první kapitole byla stručně popsána struktura nervové soustavy a její fyziologie.
- V druhé kapitole byly diskutovány jednotlivé makronutrienty a mikronutrienty, které mozek nezbytně potřebuje pro udržení své struktury a funkce.
- Třetí část práce obsahuje vybraná neurodegenerativní onemocnění, jejich charakteristiku a dále jednotlivé nutrienty, které jsou zkoumány v souvislosti se vznikem neurodegenerativních chorob.
- U každého onemocnění byly v rámci dílčího závěru shrnuty současné vědecké poznatky o možnostech ovlivnění tohoto onemocnění specifickými druhy nutrientů.

6. SEZNAM POUŽITÝCH ZDROJŮ

- [1] NECHANSKÁ, Blanka. Péče o pacienty léčené pro demence v ambulantních a lůžkových zařízeních ČR v letech 2007–2011. In: *Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR* [online]. Praha: ÚZIS ČR, ©2010–2016 [cit. 2016-05-08]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/rychle-informace/pece-pacienty-lecene-pro-demence-ambulantnich-luzkovych-zarizenich-cr-letech-2007-2011>
- [2] MYSLIVEČEK, Jaromír. *Základy neurověd*. Vyd. 1. Praha: Triton, 2003. ISBN 80-7254234-6.
- [3] GODAUX, Émile. *Mozek*. Vyd. 1. Praha: Levné knihy, 2007. Malá moderní encyklopedie (Levné knihy KMa). ISBN 978-80-7309-389-1.
- [4] AYERS, Susan a Richard DE VISSER. *Psychologie v medicíně*. Vydání 1. Praha: Grada Publishing, 2015. Psyché (Grada). ISBN 978-80-247-5230-3.
- [5] FIŠAR, Zdeněk. *Vybrané kapitoly z biologické psychiatrie*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2009. Psyché (Grada). ISBN 978-80-247-2737-0.
- [6] BEST, T., E. KEMPS a J. BRYAN. Effects of Saccharides on Brain Function and Cognitive Performance. *Nutrition Reviews*. 2005, **63**(12), 409-418. ISSN 00296643. Dostupné také z: <http://nutritionreviews.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1111/j.1753-4887.2005.tb00115.x>
- [7] MURREY, Heather a Linda HSIEH-WILSON. The Chemical Neurobiology of Carbohydrates. *Chemical Reviews*. 2008, **108**(5), 1708-1731. ISSN 0009-2665. Dostupné také z: <http://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/cr078215f>
- [8] BOURRE, J. Effects of Nutrients (in food) on the Structure and Function of the Nervous System: Update on Dietary Requirements for Brain. Part 2: Macronutrients. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2006, **10**(5), 386-399. Dostupné také z: http://www.bourre.fr/pdf/publications_scientifiques/260.pdf
- [9] SRINIVASAN, V (ed.). *Melatonin: Therapeutic value and neuroprotection*. Boca Raton: CRC Press, 2015, 533 s., [12]. ISBN 978-1-4822-2009-4.
- [10] WU, Guoyao. *Amino acids: biochemistry and nutrition*. Boca Raton: CRC Press, 2013, 481 s. ISBN 978-1-4398-6189-9.
- [11] KLUSÁČKOVÁ, Z. a A. SKOUMALOVÁ. Úloha mastných kyselin v rozvoji Alzheimerovy choroby. *Klinická biochemie a metabolismus: časopis České společnosti klinické biochemie*. Praha: Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, 1993, (3), 182-187. ISSN 1210-7921. Dostupné také z: <http://www.cskb.cz/res/file/KBM-pdf/2012/2012-3/KBM12-3-Klusackova-182.pdf>
- [12] YOUDIM, K., A. MARTIN a J. JOSEPH. Essential fatty acids and the brain: possible health implications. *International Journal of Developmental Neuroscience*. 2000, **18**(4-5), 383-399. ISSN 07365748. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0736574800000137>
- [13] VELÍŠEK, Jan. *Chemie potravin*. Vyd. 1. Tábor: OSSIS, 1999. ISBN 80-902-3914-5.
- [14] INNIS, Sheila. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Research*. 2008, (1237), 35-43. ISSN 00068993. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006899308021033>

- [15] SINGH, Meharban. Essential fatty acids, DHA and human brain. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2005, **72**(3), 239-242. ISSN 0019-5456. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/BF02859265>
- [16] SYDENHAM, E., A. DANGOUR a W.-S. LIM. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley, 1996. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005379.pub3>
- [17] Docosaehaenoic acid. In: *ChemSpider: Search and share chemistry* [online]. Royal Society of Chemistry, 2015 [cit. 2016-05-06]. Dostupné z: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.393183.html?rid=5d9900d9-0a8b-4ce1-9726-9ea8a3d14261>
- [18] Eicosapentanoic acid. In: *ChemSpider: Search and share chemistry* [online]. Royal Society of Chemistry, 2015 [cit. 2016-05-06]. Dostupné z: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.393682.html?rid=4004fb52-6064-4cc1-a3b1-6bc38cc1c243>
- [19] MATHEW, A., Y. YOSHIDA, T. MAEKAWA a D. SAKTHI KUMAR. Alzheimer's disease: Cholesterol a menace?. *Brain Research Bulletin*. 2011, **86**(1-2), 1-12. ISSN 03619230. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0361923011001870>
- [20] SHOBAB, L., G.-Y. HSIUNG a H. FELDMAN. Cholesterol in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*. 2005, **4**(12), 841-852. ISSN 14744422. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1474442205702489>
- [21] LUBANDA, Hana a Marek VECKA. Cholesterol – přítel či nepřítel?. *Chemické listy*. 2009, **103**, 40-51.
- [22] Vitamin B1. In: *Informační centrum bezpečnosti potravin* [online]. Praha: Ministerstvo zemědělství a Ústav zemědělské ekonomiky a informatiky, 2012 [cit. 2016-03-23]. Dostupné z: <http://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92155.aspx>
- [23] BOURRE, J. Effects of Nutrients (in food) on the Structure and Function of the Nervous System: Update on Dietary Requirements for Brain. Part 1: Micronutrients. *The Journal of Nutrition, Health and Aging*. 2006, **10**(5), 377-385. ISSN 12797707.
- [24] Niacin. In: *Informační centrum bezpečnosti potravin* [online]. Praha: Ministerstvo zemědělství a Ústav zemědělské ekonomiky a informací, 2012 [cit. 2016-04-21]. Dostupné z: <http://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92043.aspx>
- [25] MORRIS, M. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. *Journal of Neurology, Neurosurgery*. 2004, **75**(8), 1093-1099. ISSN 0022-3050. Dostupné také z: <http://jnnp.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2003.025858>
- [26] BENDER, David. Vitamin B6. *Nutrition and food science*. 1997, (4), 128-133. ISSN 346659. Dostupné také z: <http://search.proquest.com.ezproxy.lib.vutbr.cz/docview/217622988?accountid=17115>
- [27] ARAÚJO, J., F. MARTEL, N. BORGES, J. ARAÚJO a E. KEATING. Foliates and aging: Role in mild cognitive impairment, dementia and depression. *Ageing Research Reviews*. 2015, **22**, 9-19. ISSN 15681637. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163715000458>

- [28] STRÁNSKÝ, Miroslav a Lydie RYŠAVÁ. *Fyziologie a patofyziologie výživy*. 2., dopl. vyd. České Budějovice: Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, Zdravotně sociální fakulta, 2014, 273 s. ISBN 978-80-7394-478-0.
- [29] SCHNEIDERKA, P. Homocysteinémie a folatémie v éře fortifi kace folátem. *Klinická biochemie a metabolismus*. 2008, **16**(4), 228-231.
- [30] RATHOD, R., A. KALE a S. JOSHI. Novel insights into the effect of vitamin B12 and omega-3 fatty acids on brain function. *Journal of Biomedical Science*. 2016, **23**(1), ISSN 1423-0127. Dostupné také z: <http://www.jbiomedsci.com/content/23/1/17>
- [31] PÁNEK, Jan. *Základy výživy*. Vyd. 1. Praha: Svoboda Servis, 2002, 207 s. ISBN 80-863-2023-5.
- [32] VELÍŠEK, Jan. *Chemie potravin*. Vyd. 2. upr. Tábor: OSSIS, 2002. ISBN 80-866-5901-1.
- [33] SVAČINA, Štěpán. *Klinická dietologie*. Vyd. 1. Praha: Grada, 2008, 381 s. ISBN 978-80-247-2256-6.
- [34] FERLAND, G. Vitamin K and the Nervous System: An Overview of its Actions. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2012, **3**(2), 204-212. ISSN 2156-5376. Dostupné také z: <http://advances.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/an.111.001784>
- [35] Cholin. In: *Informační centrum bezpečnosti potravin* [online]. Praha: Ministerstvo zemědělství a Ústav zemědělské ekonomiky a informací, 2012 [cit. 2016-04-09]. Dostupné z: <http://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92405.aspx>
- [36] ZEISEL, S. a M. CAUDILL. Choline. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*. 2010, **1**(1), 46-48. ISSN 2156-5376. Dostupné také z: <http://advances.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/an.110.1010>
- [37] PACKER, L., E. WITT a H. TRITSCHLER. Alpha-lipoic acid as a biological antioxidant. *Free Radical Biology and Medicine*. 1995, **19**(2), 227-250. ISSN 08915849. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/089158499500017R>
- [38] FEDACKO, Jan. Coenzyme Q10 in Heart and Brain Diseases. *The Open Nutraceuticals Journal*. 2011, **4**(1), 69-87. ISSN 18763960. Dostupné také z: <http://benthamopen.com/ABSTRACT/TONUTRAJ-4-69>
- [39] OVERVAD, K., B. DIAMANT, L. HOLM, G. HOLMER, S. MORTENSEN a S. STENDER. Coenzyme Q10 in health and disease. *European Journal of Clinical Nutrition*. 1999, **53**(10), 764-770.
- [40] YUAN, Y, F. NIU, Y. LIU a N. LU. Zinc and its effects on oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurological Sciences*. 2014, **35**(6), 923-928. ISSN 1590-1874. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-014-1668-x>
- [41] LOEF, M., N. VON STILLFRIED a H. WALACH. Zinc diet and Alzheimer's disease: a systematic review. *Nutritional Neuroscience*. 2013, **15**(5), 2-12. ISSN 1028-415x. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1179/1476830512Y.0000000010>
- [42] KISTERS, K. a U. GRÖBER. Magnesium in health and disease. *Plant and Soil*. 2013, **368**(1-2), 155-165. ISSN 0032-079x. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s11104-013-1709-x>

- [43] RICHARD, Marie-Jeanne a Anne-Marie ROUSSEL. Micronutrients and ageing: intakes and requirements. *Proceedings of the Nutrition Society*. 1999, **58**(03), 573-578. ISSN 0029-6651. Dostupné také z: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0029665199000750
- [44] MEEUSEN, Romain. Exercise, Nutrition and the Brain. *Sports Medicine*. 2014, **44**(1), 47-56. ISSN 0112-1642. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s40279-014-0150-5>
- [45] Flavonoidy. In: *Informační centrum bezpečnosti potravin: Informační centrum Ministerstva zemědělství* [online]. Praha, 2012 [cit. 2016-02-24]. Dostupné z: <http://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/92217.aspx>
- [46] RUSINA, Robert a Radoslav MATĚJ. *Neurodegenerativní onemocnění*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta, 2014, 351 s. Aeskulap. ISBN 978-80-204-3300-8.
- [47] RADOSLAV, R. a R. RUSINA Neurodegenerativní onemocnění. *Lékařské listy*. 2013, (10), 6-7.
- [48] Dementia. In: *World Health Organization* [online]. Geneva: WHO, 2016 [cit. 2016-04-16]. Dostupné z: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
- [49] ANDĚL, Rostislav a Hana VAŇKOVÁ. Strategie v prevenci demence. *Česká geriatrická revue: odborný časopis České gerontologické a geriatrické společnosti*. Brno: Medica Publishing, 2003-2010, **2009**(2), 75-78. ISSN 1214-0732. Dostupné také z: http://www.geriatrickarevue.cz/pdf/gr_09_02_05.pdf http://www.geriatrickarevue.cz/pdf/gr_09_02_05.pdf
- [50] KOSEOGLU, Emel. What Are the Roles of Vitamins in Vascular Dementia?. *International Journal of Medical and Biological Frontiers*. Hauppauge: Nova Science Publishers, Inc., 2011, **17**(8), 871-890. ISSN 10813829.
- [51] DEVORE, E.E., F. GRODSTEIN, F. VAN ROOIJ, A. HOFMAN, B. ROSNER, M. STAMPFER, J. WITTEMAN a M. BRETELER. Dietary intake of fish and omega-3 fatty acids in relation to long-term dementia risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009, **90**(1), 170-176.
- [52] KROGER, E., R. VERREAULT, P.-H. CARMICHAEL, J. LINDSAY, P. JULIEN, E. DEWAILLY, P. AYOTTE a D. LAURIN Omega-3 fatty acids and risk of dementia: the Canadian Study of Health and Aging. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009, **90**(1), 184-192. ISSN 0002-9165. Dostupné také z: <http://www.ajcn.org/cgi/doi/10.3945/ajcn.2008.26987>
- [53] BARBERGER-GATEAU, P., C. RAFFAITIN, L. LETENNEUR, C. BERR, C. TZOURIO, J. DARTIGUES a A. ALPEROVITCH. Dietary patterns and risk of dementia: The Three-City cohort study. *Neurology*. 2007, **69**(20), 1921-1930. ISSN 0028-3878. Dostupné také z: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/01.wnl.0000278116.37320.52>
- [54] COLE, G., Q.-L. MA a S. FRAUTSCHY. Omega-3 fatty acids and dementia. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*. 2009, **81**(2-3), 213-221. ISSN 09523278. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0952327809000908>

- [55] CIBIČKOVÁ, L. a V. PALIČKA. Alzheimerova choroba, cholesterol a apolipoprotein E – nové souvislosti. *Klinická biochemie a metabolismus: časopis České společnosti klinické biochemie*. Praha: Česká lékařská společnost J.E.Purkyně, 2005, (3), 127-130. ISSN 1210-7921. Dostupné také z: <http://nts.prolekare.cz/cls/odkazy/kbm0503-127.pdf>
- [56] THOMAS, J., C. THOMAS, J. RADCLIFFE a C. ITSIOPOULOS. Omega-3 Fatty Acids in Early Prevention of Inflammatory Neurodegenerative Disease: A Focus on Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*. 2015, **2015**, 1-13. ISSN 2314-6133. Dostupné také z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/172801/>
- [57] ETGEN, T., D. SANDER, H. BICKEL, K. SANDER a H. FÖRSTL. Vitamin D Deficiency, Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2012, **33**(5), 297-305. ISSN 1421-9824. Dostupné také z: <http://www.karger.com/doi/10.1159/000339702>
- [58] SHEN, Liang a Hong-Fang JI. Vitamin D deficiency is associated with increased risk of Alzheimer's disease and dementia: evidence from meta-analysis. *Nutrition Journal*. 2015, **14**(1). ISSN 1475-2891. Dostupné také z: <http://www.nutritionj.com/content/14/1/76>
- [59] BUELL, Jennifer a Bess DAWSON-HUGHES. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing "D"ecline?. *Molecular Aspects of Medicine*. 2008, **29**(6), 415-422. ISSN 00982997. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299708000460>
- [60] USORO, Owoedimo a Shaker MOUSA. Vitamin E Forms in Alzheimer's Disease: A Review of Controversial and Clinical Experiences. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2010, **50**(5), 414-419. ISSN 1040-8398. Dostupné také z: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408390802304222>
- [61] XUE-SHAN, Z., P. JUAN, W. QI et al. Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. *Clinica Chimica Acta*. 2016, **456**, 107-114. ISSN 00098981. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0009898116300699>
- [62] SZEWCZYK, Bernadeta. Zinc homeostasis and neurodegenerative disorders. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2013, **5**(33). ISSN 1663-4365. Dostupné také z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2013.00033/abstract>
- [63] LETENNEUR, L, C PROUST-LIMA, A LE GOUGE, J. DARTIGUES a P BARBERGER-GATEAU. Flavonoid Intake and Cognitive Decline over a 10-Year Period. *American Journal of Epidemiology*. 2007, **165**(12), 1364-1371. ISSN 0002-9262. Dostupné také z: <http://aje.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/aje/kwm036>
- [64] NURK, E., H. REFSUM, C. DREVON, G. TELL, H. NYGAARD, K. ENGEDAL a A. SMITH Intake of Flavonoid-Rich Wine, Tea, and Chocolate by Elderly Men and Women Is Associated with Better Cognitive Test Performance. *Journal of Nutrition*. 2008, **139**(1), 120-127. ISSN 0022-3166. Dostupné také z: <http://jn.nutrition.org/cgi/doi/10.3945/jn.108.095182>
- [65] JOSEPH, J., G. COLE, E. HEAD a D. INGRAM. Nutrition, Brain Aging, and Neurodegeneration. *Journal of Neuroscience*. 2009, **29**(41), 12795-12801. ISSN 0270-6474. Dostupné také z: <http://www.jneurosci.org/cgi/doi/10.1523/JNEUROSCI.3520-09.2009>

- [66] FERNÁNDEZ-MAR, M.I., R. MATEOS, M.C. GARCÍA-PARRILLA, B. PUERTAS a E. CANTOS-VILLAR Bioactive compounds in wine: Resveratrol, hydroxytyrosol and melatonin. *Food Chemistry*. 2012, **130**(4), 797-813. ISSN 03088146. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814611011502>
- [67] KARUPPAGOUNDER, S., J. PINTO, H. XU, H.-L. CHEN, M. BEAL a G. GIBSON. Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Neurochemistry International*. 2009, **54**(2), 111-118. ISSN 01970186. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0197018608001708>
- [68] MA, T., M.-S. TAN, J.-T. YU a L. TAN. Resveratrol as a Therapeutic Agent for Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*. 2014, **2014**, 1-13. ISSN 2314-6133. Dostupné také z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/350516/>
- [69] SHI, C., J. LIU, F. WU a D. YEW. Ginkgo biloba Extract in Alzheimer's Disease: From Action Mechanisms to Medical Practice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2010, **11**(1), 107-123. ISSN 1422-0067. Dostupné také z: <http://www.mdpi.com/1422-0067/11/1/107/>
- [70] HASHIGUCHI, M., Y. OHTA, M. SHIMIZU, J. MARUYAMA a M. MOCHIZUKI. Meta-analysis of the efficacy and safety of Ginkgo biloba extract for the treatment of dementia. *Journal of Pharmaceutical Health Care and Sciences*. 2015, **1**(1). ISSN 2055-0294. Dostupné také z: <http://jphcs.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40780-015-0014-7>
- [71] KANNAPPAN, R., S. GUPTA, J. KIM, S. REUTER a B. AGGARWAL. Neuroprotection by Spice-Derived Nutraceuticals: You Are What You Eat!. *Molecular Neurobiology*. 2011, **44**(2), 142-159. ISSN 0893-7648. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s12035-011-8168-2>
- [72] MATHEW, B a R BIJU. Neuroprotective Effects of Garlic: A Review. *Libyan Journal of Medicine*. 2008, **3**(1), 23-33. ISSN 19932820. Dostupné také z: <http://www.libyanjournalofmedicine.net/index.php/ljm/article/view/4747>
- [73] BENGMARK, Stig. Gut microbiota, immune development and function. *Pharmacological Research*. 2013, **69**(1), 87-113. ISSN 10436618. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043661812001661>
- [74] BHATTACHARJEE, Surjyadipta a Walter LUKIW. Alzheimer's disease and the microbiome. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2013, (7153). ISSN 1662-5102. Dostupné také z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fncel.2013.00153/abstract>
- [75] BOURASSA, M., I. ALIM, S. BULTMAN a R. RATAN. Butyrate, neuroepigenetics and the gut microbiome: Can a high fiber diet improve brain health?. *Neuroscience Letters*. 2016, 1-8. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304394016300775>
- [76] SCARMEAS, N., Y. STERN, M.-X. TANG, R. MAYEUX a J. LUCHSINGER. Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*. 2006, **59**(6), 912-921. ISSN 03645134. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/ana.20854>
- [77] HSU, Ted a Scott KANOSKI. Blood-brain barrier disruption: mechanistic links between Western diet consumption and dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2014, **6**. ISSN 1663-4365. Dostupné také z: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnagi.2014.00088/abstract>

- [78] KALIA, Lorraine a Anthony LANG. Parkinson's disease. *The Lancet*. 2015, **386**(9996), 896-912. ISSN 01406736. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614613933>
- [79] RŮŽIČKA, Evžen. Parkinsonova nemoc. *Česká a Slovenská neurologie a neurochirurgie: časopis českých a slovenských neurologů a neurochirurgů*. (Minimonografie ČSSN 4/06). Praha: Nakladatelské a tiskové středisko ČLS JEP, 1993, **69102**(4). ISSN 1210-7859.
- [80] FARISS, M. Vitamin E therapy in Parkinson's disease. *Toxicology*. 2003, **189**(1-2), 129-146. ISSN 0300483x. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0300483X03001586>
- [81] RICCIARELLI, R., F. ARGELLATI, M. PRONZATO a C. DOMENICOTTI. Vitamin E and neurodegenerative diseases. *Molecular Aspects of Medicine*. 2007, **28**(5-6), 591-606. ISSN 00982997. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0098299707000143>
- [82] MIYAKE, Y., W. FUKUSHIMA, K. TANAKA et al. Dietary intake of antioxidant vitamins and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *European Journal of Neurology*. 2011, **18**(1), 106-113. ISSN 13515101. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1468-1331.2010.03088.x>
- [83] LV, Z., H. QI, L. WANG, X. FAN, F. HAN, H. WANG a S. BI. Vitamin D status and Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurological Sciences*. 2014, **35**(11), 1723-1730. ISSN 1590-1874. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s10072-014-1821-6>
- [84] AGIM, Zeynep a Jason CANNON. Dietary Factors in the Etiology of Parkinson's Disease. *BioMed Research International*. 2015, **2015**, 1-16. ISSN 2314-6133. Dostupné také z: <http://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/672838/>
- [85] SHEN, Liang. Associations between B Vitamins and Parkinson's Disease. *Nutrients*. 2015, **7**(9), 7197-7208. ISSN 2072-6643. Dostupné také z: <http://www.mdpi.com/2072-6643/7/9/5333/>
- [86] MURAKAMI, K., Y. MIYAKE, S. SASAKI et al. Dietary intake of folate, vitamin B6, vitamin B12 and riboflavin and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *British Journal of Nutrition*. 2010, **104**(05), 757-764. ISSN 0007-1145. Dostupné také z: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114510001005
- [87] SUGAWARA, T., N. KAWASHIMA a T. MURAKAMI. Kinetic study of Nafion degradation by Fenton reaction. *Journal of Power Sources*. 2011, **196**(5), 2615-2620. ISSN 03787753. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378775310018422>
- [88] EBRAHIMI, Azadeh a Hermann SCHLUESENER. Natural polyphenols against neurodegenerative disorders: Potentials and pitfalls. *Ageing Research Reviews*. 2012, **11**(2), 329-345. ISSN 15681637. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1568163712000074>
- [89] GAENSLEN, A., T. GASSER a D. BERG. Nutrition and the risk for Parkinson's disease: review of the literature. *Journal of Neural Transmission*. 2008, **115**(5), 703-713. ISSN 0300-9564. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s00702-007-0005-4>

- [90] RIVERA-OLIVER, Marla a Manuel DÍAZ-RÍOS. Using caffeine and other adenosine receptor antagonists and agonists as therapeutic tools against neurodegenerative diseases: A review. *Life Sciences*. 2014, **101**(1-2), 1-9. ISSN 00243205. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0024320514002215>
- [91] VIZCARRA, J., H. WILSON-PEREZ a A. ESPAY. The power in numbers: Gut microbiota in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2015, **30**(3), 296-298. ISSN 08853185. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.26116>
- [92] SCHEPERJANS, F., V. AHO, P. PEREIRA et al. Gut microbiota are related to Parkinson's disease and clinical phenotype. *Movement Disorders*. 2015, **30**(3), 350-358. ISSN 08853185. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1002/mds.26069>
- [93] JULIO-PIEPER, M., J. BRAVO, E. ALIAGA a M. GOTTELAND. Review article: intestinal barrier dysfunction and central nervous system disorders - a controversial association. *Alimentary Pharmacology*. 2014, **40**(10), 1187-1201. ISSN 02692813. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/apt.12950>
- [94] MANGIOLA, Francesca. Gut microbiota in autism and mood disorders. *World Journal of Gastroenterology*. 2016, **22**(1), 361-368. ISSN 1007-9327. Dostupné také z: <http://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v22/i1/361.htm>
- [95] Depression. In: *World Health Organization* [online]. Geneva: WHO, 2016 [cit. 2016-04-16]. Dostupné z: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/>
- [96] SANHUEZA, C., L. RYAN a D. FOXCROFT. Diet and the risk of unipolar depression in adults: systematic review of cohort studies. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 2013, **26**(1), 56-70. ISSN 09523871. Dostupné také z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-277X.2012.01283.x>
- [97] KOHATSU, Wendy. Nutrition and Depression. *EXPLORE: The Journal of Science and Healing*. 2005, **1**(6), 474-476. ISSN 15508307. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550830705004106>
- [98] MORRIS, D., M. TRIVEDI a A. RUSH. Folate and Unipolar Depression. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2008, **14**(3), 277-285. ISSN 1075-5535. Dostupné také z: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/acm.2007.0663>
- [99] YARY, Teymoor a Sanaz AAZAMI. Dietary Intake of Zinc was Inversely Associated with Depression. *Biological Trace Element Research*. 2012, **145**(3), 286-290. ISSN 0163-4984. Dostupné také z: <http://link.springer.com/10.1007/s12011-011-9202-y>
- [100] LAI, J., A. MOXEY, G. NOWAK, K. VASHUM, K. BAILEY a M. MCEVOY. The efficacy of zinc supplementation in depression: Systematic review of randomised controlled trials. *Journal of Affective Disorders*. 2012, **136**(1-2), 31-39. ISSN 01650327. Dostupné také z: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032711003533>

7. SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

AA – arachidonová kyselina

A β – β -amyloid

ACH – Alzheimerova choroba

BBB – hematoencefalitická bariéra

CNS – centrální nervový systém

DHA – dokosahexaenová kyselina

DHLK – dihydrolipoová kyselina

ENS – enterická nervová soustava

EPA – eikosapentaenová kyselina

MK – mastné kyseliny

MPTP – 1-methyl-4-fenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin

NMDA – N-methyl-D-aspartát

PN – Parkinsonova nemoc

PUFA – polynenasycené mastné kyseliny

ROS – reaktivní formy kyslíku

SAM – S-adenosylmethionin