



Benefits on cognition, function and brain atrophy of long-term multinutrient intervention in early Alzheimer's disease including Mild Cognitive Impairment (MCI)

ประโยชน์ของการใช้อาหารทางการแพทย์ที่ประกอบด้วยกลุ่มสารอาหารจำเพาะที่มีความจำเป็นต่อสมองแบบระยะยาวต่อความรู้คิด ความจำ การทำกิจวัตรประจำวัน และการฝ่อของสมองในผู้ป่วยอัลไซเมอร์ระยะเริ่มแรก รวมถึงผู้ที่มีภาวะปริซันบกพร่องเล็กน้อย

วันที่ 2 เมษายน 2564



วิทยากร:

รศ.พญ.วรพรรณ เสนานรงค์

สาขาวิชาประสาทวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์

คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล

โรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ (Alzheimer's disease; AD) เป็นหนึ่งในโรคที่เกิดจากความเสื่อมของระบบประสาท (neurodegenerative disorder) จากรายงานทางการแพทย์มากกว่า 30 รายงานแสดงผลการตรวจทางพยาธิวิทยาของโรค AD ว่ามีความผิดปกติในโครงสร้างที่สำคัญของสมองคือ มีการสูญเสียจำนวนและความสามารถในการทำงานของไซแนปส์ (synaptic loss) โดยความรุนแรงของความผิดปกติมีความสัมพันธ์กับความรุนแรงของภาวะ cognitive deficit

สารอาหารที่จำเพาะและมีความจำเป็นต่อโครงสร้างและการทำงานของสมอง ได้แก่ uridine, DHA, EPA, choline, vitamin B6, vitamin B12, folate, vitamin C, vitamin E และ selenium ทำหน้าที่เป็นสารตั้งต้นและโคแฟกเตอร์ (precursor and cofactor) มีระดับต่ำกว่าปกติทั้งในเลือดและสมองของผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ ในอดีตจนถึงปัจจุบันจึงได้มีความพยายามในการทำการรักษาเพื่อใช้อาหารเสริมโดยหวังว่าสภาวะและหน้าที่ของสมองจะดีขึ้น อย่างไรก็ตาม

การทดแทนด้วยสารอาหารดังกล่าวแบบให้เป็นตัวเดียว ๆ (single nutrient interventions) เช่น การเสริมโอเมก้า-3, วิตามิน B รวม, วิตามิน E, วิตามิน D2 ในผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ และผู้ที่มีภาวะปริซันบกพร่องเล็กน้อย (mild cognitive impairment; MCI) ไม่ได้พบประโยชน์ของการใช้สารอาหารเดี่ยว ๆ ต่อสภาวะและหน้าที่ของสมองด้าน cognition อย่างแท้จริง จึงได้มีการวิจัยและพัฒนาถึงคุณประโยชน์ในการใช้กลุ่มสารอาหารจำเพาะ “Fortasyn Connect” ซึ่งประกอบด้วย Precursors คือ uridine, choline, omega-3 fatty acids (DHA และ EPA) ซึ่งทำหน้าที่เป็นโครงสร้างหลักของสมอง และกลุ่ม cofactor คือ B6, B12, folate, vitamin C, E และ selenium ซึ่งทำหน้าที่ช่วยเพิ่มชีวปริมาณ (bioavailability) ของสารกลุ่ม precursor ทั้งนี้เพื่อส่งเสริมให้กระบวนการ Kennedy pathway ซึ่งเป็นกระบวนการที่สำคัญต่อการ biosynthesis ของ neuronal membrane เกิดได้สมบูรณ์ขึ้น (รูปที่ 1) ทำให้การสร้าง synaptic membrane ซึ่งมีความสำคัญสำหรับการเชื่อมโยงการติดต่อ

สื่อสารของเซลล์สมองมีสภาพและหน้าที่ที่ดีขึ้น จากการศึกษาเพิ่มเติมพบว่าการให้สารอาหารใน Fortasyn Connect ร่วมกัน

ทำให้มีการสร้างสาร phospholipid และก่อให้เกิด M1 receptor function เพิ่มขึ้นได้ดีกว่าการให้สารอาหารเพียงตัวใดตัวหนึ่ง (รูปที่ 2)

Insight behind the innovation: Dietary precursors & cofactors control of synaptic membrane synthesis

The Kennedy pathway for the biosynthesis of the neuronal membrane

Membranes are main constituents of synapses

Precursors: Uridine, Choline, and DHA/EPA are rate limiting precursors for synthesizing phospholipids, the major constituents of synaptic membranes

Cofactors: Vitamins and antioxidants are nutritional co-factors enhancing the bioavailability of precursors for the Kennedy pathway, and protecting the integrity of synaptic membranes

van Wijk N, et al. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(3):459-79

Prof. Richard Wurtman at MIT, Boston, USA

ผลจากการศึกษาในหนูแก่ที่ได้รับ Fortasyn Connect พบว่ามีการเพิ่มขึ้นของ synaptic membrane formation ในสมองส่วน hippocampus อย่างชัดเจน และจากการศึกษาวิจัยอีกหลาย ๆ การศึกษาพบว่า Fortasyn Connect ก่อให้เกิดผลต่อหน้าที่สมองดีกว่าการให้อาหารเสริมชนิดอื่น ๆ หลาย ๆ ตัวรวมกันในหลายด้าน (ตารางที่ 1)

ผลิตภัณฑ์อาหารทางการแพทย์ที่มี Fortasyn Connect ประกอบด้วยสารอาหารหลาย ๆ ชนิด (multinutrient) ที่ช่วยในการสร้างและการทำงานของไซแนปส์ที่ใช้เวลายาวนานถึง 20 ปีในการวิจัยและพัฒนา จึงได้รับการตีพิมพ์ในวารสารทางการแพทย์ชั้นนำหลายฉบับ และหนึ่งในการศึกษาเหล่านั้นมีการศึกษาหนึ่งที่ยาวที่สุดในผู้ที่มีภาวะ MCI (LipiDiDiet trial) นอกจากนี้มีการศึกษาที่เป็น preclinical stage และ clinical stage อื่น ๆ ซึ่งบทความนี้จะบรรยายเพียงเฉพาะบางการศึกษาเท่านั้น

Dietary precursors act synergistically on synaptic membrane formation and functions

Enhanced phospholipid synthesis

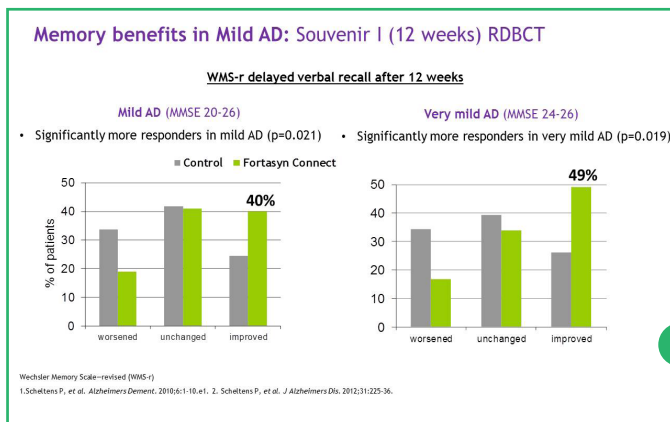
M1 Receptor function (membrane potential change)

Wurtman et al (2005) *Brain Res*; Wurtman et al (2006) *Brain Res*

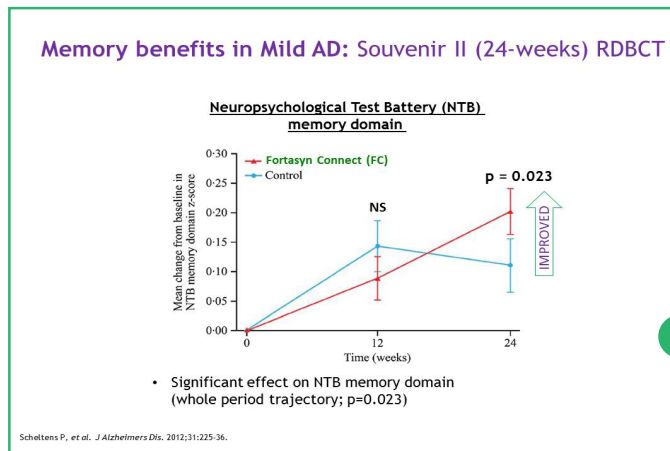
Savellel (2012) *J Neurochem*

Table 1	Confirmed and Published	
	Nutrient Combinations	Fortasyn Connect
Key phenomena being studied		
Increase precursor supply	Yes	Yes
Increase phosphatide/membrane synthesis	Yes	Yes
Increased membrane composition	Yes	Yes
Increase neurite outgrowth	Yes	Yes
Increase connectivity (gray and white matter integrity)		Yes
Increase synaptic proteins	Yes	Yes
Increase synaptic contacts	Yes	Yes
Increase neurotransmission (Ach synthesis, release, receptors)	Yes	Yes
Synergy between nutrients	Yes	Yes
Reduced a-beta production/plaque formation/toxicity	Yes	Yes
Reduced neurodegeneration (immunoreactivity & NAA)		Yes
Improved learning & memory/behavior	Yes	Yes

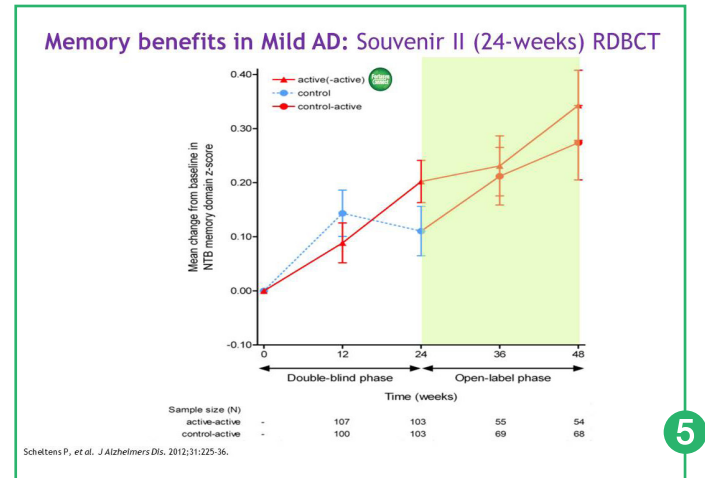
การศึกษา Souvenir I ระยะเวลาศึกษา 12 สัปดาห์ ทำการประเมินประโยชน์ของอาหารทางการแพทย์ที่มี Fortasyn Connect ต่อความจำในผู้ป่วย mild AD โดยเปรียบเทียบคะแนนจากการทดสอบด้วย Wechsler Memory Scale-revised (WMS-r) – delayed verbal recall หลังจากได้รับสารอาหาร Fortasyn Connect ที่สัปดาห์ที่ 12 พบว่าทั้งกลุ่ม mild AD (MMSE 20-26) และ very mild AD (MMSE 24-26) มีสัดส่วนของความจำที่ดีขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเทียบกับผู้ป่วยที่ได้รับสารอาหารหลอก (ร้อยละ 40, $p = 0.021$ และร้อยละ 49, $p = 0.019$ ตามลำดับ) (รูปที่ 3)



การศึกษาถัดมาคือ Souvenir II เป็นการศึกษที่ใช้เวลาในการศึกษายาวนานขึ้นเป็น 24 สัปดาห์โดยมีการเปรียบเทียบกลุ่มสารอาหาร Fortasyn Connect กับกลุ่มควบคุม เมื่อครบกำหนดเวลา 24 สัปดาห์ ผู้วิจัยได้ดำเนินการศึกษาแบบ open label ต่อไปอีกเป็นเวลา 48 สัปดาห์ พบว่าที่เวลา 24 สัปดาห์ คะแนนในส่วนการประเมินความจำของการตรวจ Neuropsychological test battery (NTB)-memory domain ดีขึ้นมากอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.023$) ในกลุ่มที่ได้รับ Fortasyn



Connect เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม (รูปที่ 4) ในระยะ open label 24-48 สัปดาห์ กลุ่มที่เป็นกลุ่มควบคุมจะเริ่มได้อาหารทางการแพทย์ที่มี Fortasyn Connect ด้วย ตั้งแต่จุดนั้น จะเห็นได้ว่าทั้ง 2 กลุ่มมีคะแนนความจำดีขึ้นไปเรื่อย ๆ (รูปที่ 5)

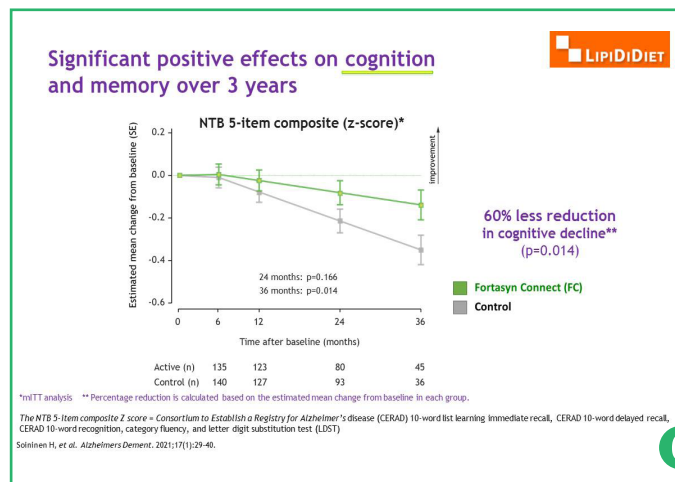


การศึกษา S-connect ใช้ผลิตภัณฑ์อาหารทางการแพทย์ที่มี Fortasyn Connect ในผู้ป่วย mild to moderate AD ที่ได้รับยารักษาอัลไซเมอร์ เพื่อประเมินถึงประโยชน์และความปลอดภัยในการใช้ในรูปแบบการให้เสริม (add on treatment) พบว่าค่าคะแนน ADS-cog ไม่มีความแตกต่างจากกลุ่มควบคุม ผลการศึกษานี้แสดงให้เห็นว่าสารอาหารเสริมนี้ไม่ได้ประสิทธิผลที่ดีนักต่อผู้ป่วยในระยะ moderate AD อย่างไรก็ตาม การศึกษานี้ได้แสดงให้เห็นถึงความปลอดภัยของผลิตภัณฑ์ Fortasyn Connect เมื่อใช้ร่วมกับยารักษาอัลไซเมอร์ เนื่องจากไม่พบผลข้างเคียงใด ๆ และผู้ป่วยมี adherence ในการใช้สูง

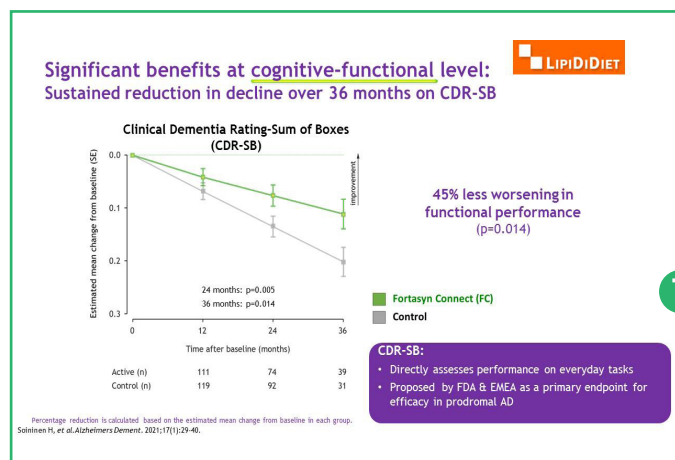
การศึกษา LipiDiDiet เป็นการศึกษาที่มีรูปแบบ multicenter, randomized, double-blind, controlled, parallel-group ศึกษาใน 11 สถาบันทางการแพทย์จาก 4 ประเทศ (ฟินแลนด์ เยอรมนี เนเธอร์แลนด์ สวีเดน) ศึกษาโดยการใช้ผลิตภัณฑ์อาหารทางการแพทย์ที่มี Fortasyn Connect 1 ขวด (125 มิลลิลิตร)/วัน เป็นเวลา 24 เดือน ในผู้ป่วยโรค MCI due to AD (prodromal AD) จำนวน 311 คน เมื่อครบ 24 เดือน ผู้ป่วยสามารถเลือกที่จะอยู่ในการศึกษาต่อได้อีก 72 เดือน (optional annual double-blind extended up to 72 months) ซึ่งล่าสุดมีการรายงานผลการศึกษาที่ติดตามมาเป็นเวลา 3 ปี โดยปีที่ 2 ได้ตีพิมพ์ลงในวารสาร the Lancet Neurology และ

ปีที่ 3 ลงในวารสาร Alzheimer and Dementia พบว่าผลิตภัณฑ์ Fortasyn Connect มีประสิทธิภาพในการลดการถดถอยของสมองทั้งในด้านความจำ ความรู้คิด (cognition), การทำกิจวัตรประจำวัน (function) และช่วยลดการฝ่อของสมองที่ปีที่ 2 และประโยชน์ของการรักษายังคงเกิดต่อเนื่องจนถึงปีที่ 3 โดยช่วยลดการถดถอยของสมองด้านความจำและ cognition ได้ร้อยละ 60 อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p = 0.014$) (รูปที่ 6) และช่วยลดการถดถอยของสมองในการทำกิจวัตรประจำวันจากการประเมินด้วย clinical dementia rating-sum of boxes (CDR-SB) ได้ร้อยละ 45 ($p = 0.014$) (รูปที่ 7) การศึกษานี้เป็นการศึกษาที่ทำยาวนาน พบผลการศึกษาที่น่าสนใจคือ ผู้ป่วยที่เริ่มอาหารทางการแพทย์ชนิดนี้ได้เร็วกว่าที่พบประสิทธิภาพจากการรักษาที่สูงกว่า และเนื่องจากการศึกษาดำเนินยาวนานถึง 3 ปี จึงบ่งบอกถึงประสิทธิผลในระยะยาว (long-term use) มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งได้รับการติดตามผลการรักษายาวนานถึง 8 ปี การศึกษานี้จึงจัดว่าเป็นการศึกษาในผู้ป่วยโรค MCI ที่มีระยะเวลาศึกษายาวนานที่สุด

จากการวิเคราะห์ในกลุ่มย่อย (exploratory analysis) พบว่าผู้ป่วยที่จะได้ประโยชน์สูงสุดจากผลิตภัณฑ์อาหารทางการแพทย์ที่มี Fortasyn Connect คือผู้ที่มีคะแนน mini-mental state examination (MMSE) เริ่มต้นสูงกว่า นั่นคือเป็นผู้ป่วยโรค MCI ระยะแรก ๆ (earlier stage of MCI) พบว่าได้ประสิทธิผลจากการรักษาที่ดีกว่า นอกจากนี้ LipiDiDiet study ถือเป็น randomized controlled trial (RCT) ที่ 3 ที่ยืนยันประโยชน์ต่อสมองด้านความจำ (memory) โดยการแย่งลงของความจำ (memory decline) น้อยกว่ากลุ่มควบคุมถึงร้อยละ 76 ($p = 0.008$) และที่เดือนที่ 36 ของการศึกษาพบว่าผลการประเมินการฝ่อของเนื้อสมองส่วน hippocampus ในกลุ่มที่ได้ผลิตภัณฑ์อาหารทางการแพทย์ที่มี Fortasyn Connect น้อยกว่ากลุ่มควบคุมร้อยละ 33 ($p = 0.002$) และเนื่องจากภาวะ hippocampal atrophy มีความสัมพันธ์กับปัญหา cognitive decline จึงเป็นปัจจัยหนึ่งที่สำคัญที่สามารถใช้ทำนายการดำเนินโรคของ MCI สู่อการเป็นโรค AD ดังนั้น การใช้ผลิตภัณฑ์อาหารทางการแพทย์ที่มี Fortasyn Connect เป็นเวลา 36 เดือนสามารถช่วยลดปัญหาการฝ่อของสมองส่วนที่ควบคุมความจำได้เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม



6



7

สรุป

ผู้ป่วยโรคสมองเสื่อมอัลไซเมอร์ระยะเริ่มแรกและผู้ที่มีภาวะปริซันบกพร่องเล็กน้อยมีการสูญเสียจำนวนและหน้าที่ของไซแนปส์ (synaptic loss) ส่งผลให้เกิดปัญหาด้านความจำและหน้าที่ของสมองที่แย่งลง ผลิตภัณฑ์อาหารทางการแพทย์ที่มีส่วนผสมของกลุ่มสารอาหารจำเพาะ Fortasyn Connect ช่วยเสริมสร้างจำนวนและการทำงานของไซแนปส์ โดยมีผลการศึกษาด้านคลินิกพิสูจน์ว่าการเริ่มอาหารทางการแพทย์ที่มี Fortasyn Connect 1 ขวด (125 มิลลิลิตร) 1 ครั้งต่อวันอย่างต่อเนื่องทุกวันจะช่วยลดการถดถอยของสมองด้านความจำ ความรู้คิด การทำกิจวัตรประจำวัน และลดการฝ่อของสมองส่วน hippocampus เมื่อเทียบกับกลุ่มควบคุม และมีประสิทธิภาพดียิ่งขึ้นเมื่อเริ่มตั้งแต่ early stages of MCI

เรียบเรียงโดย: พญ.พาสิริ สิทธินามสุวรรณ
แผนกประสาทวิทยา กองอายุรกรรม
โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า