

RIZIKOVÉ FAKTORY ALZHEIMEROVY NEMOCI

souborný článek

Eliška Fenclová
Jakub Albrecht
Pavel Harsa
Roman Jiráček

Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN,
Praha

Kontaktní adresa:

MUDr. Eliška Fenclová
Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN
Ke Karlovu 11
128 00 Praha 2
e-mail: eliska.fenclova@vfn.cz

Práce byla podpořena výzkumnými
projekty RVO VFN 64165 a Q27/LF1.

SOUHRN

**Fenclová E, Albrecht J, Harsa P, Jiráček R.
Rizikové faktory Alzheimerovy nemoci**

Alzheimerova nemoc je neurodegenerativní onemocnění, které vede k mozkové atrofii a ke vzniku demence. Jedná se o onemocnění s plynulým zhoršováním paměti a dalších kognitivních schopností. Etiologie prozatím není známá, ale existuje řada rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost vzniku onemocnění. Cílem naší přehledové práce je popsat klinicky podstatné rizikové faktory, které se na progresi Alzheimerovy nemoci podílejí, a faktory, které jsou jako rizikové zkoumány, ale dosud pro ně není dostatek důkazů. Obecně lze rizikové faktory rozdělit na ovlivnitelné (diabetes, hypertenze, obezita, dyslipidémie, kouření, užívání alkoholu, úrazy hlavy, deprese...) a neovlivnitelné (věk, pohlaví, výskyt onemocnění v rodině či výskyt polymorfismu ApoE4 v genu pro apolipoprotein E). Větší důraz je kladen na ovlivnitelné rizikové faktory, které poskytují prostor i pro další výzkumnou činnost.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, demence, rizikové faktory.

SUMMARY

**Fenclová E, Albrecht J, Harsa P, Jiráček R.
Risk factors for Alzheimer's disease**

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disorder that leads to brain atrophy and eventually dementia. It is an illness with continuous deterioration of memory and other cognitive functions. The etiology is not yet known, but there are a number of risk factors that increase the likelihood of developing the disease. The aim of our review is to describe the clinically relevant risk factors involved in the progression of Alzheimer's disease and those factors that are being considered, but still with insufficient evidence for them. In general, risk factors can be divided into modifiable (diabetes, hypertension, obesity, dyslipidemia, smoking, alcohol use, head trauma, depression...) and non-modifiable (age, sex, heredity or apolipoprotein E gene variants). Greater emphasis is placed on modifiable risk factors that provide scope for further research activities.

Key words: Alzheimer's disease, dementia, risk factors.

ÚVOD

Alzheimerova nemoc je progresivní neurodegenerativní onemocnění postihující mozek. Při setkání společnosti psychiatrů v německém Tübingenu v roce 1906 popsal Alois Alzheimer (1864–1915) případ 51leté pacientky Augusty Deterové. Pozoroval u ní kognitivní deficit s postupnou ztrátou soběstačnosti. Posmrtným vyšetřením mozku byla popsána atrofie kortexu a senilní plaky. Obdobný nález uskutečnil ve stejné době i český psychiatr Oskar Fischer.¹ Jedná se o nejčastější formu demence a v současnosti tvoří 50–75 % všech případů. V České republice se počet pacientů s demencí odhaduje na 164 tisíc. Z tohoto počtu tvoří dvě třetiny ženy. Větší výskyt u žen je pravděpodobně způsoben poklesem estrogenů v menopauze a tím, že se ženy dožívají vyššího věku. Je známo, že riziko demence s věkem narůstá, nad 65 let trpí demencí každý třináctý, nad 80 let každý pátý a nad 90 let každý druhý. Počet osob s demencí se neustále zvyšuje, populace celosvětově stárne. V roce 2050 se předpokládá nárůst počtu lidí s demencí v České republice na 383 tisíc.² Ve světě by dle WHO (World Health Organization) mohl téhož roku počet nemocných dosáhnout 135,5 milionu, což představuje obrovskou socioekonomickou zátěž. K snížení výskytu demence může přispívat lepší a dostupnější péče. Včasná diagnostika může přispět ke zlepšení kvality života pacientů a snížit společenské dopady tohoto závažného onemocnění. Alzheimerova nemoc je (prozatím) nevyléčitelným onemocněním. Průběh lze pouze zpomalit pomocí léků a dosáhnout tak oddálení těžkých stadií nemoci. Dosud neexistuje kauzální léčba. Alzheimerova nemoc je sedmou nejčastější příčinou smrti osob všech věkových kategorií a pátou nejčastější příčinou úmrtí jedinců starších 65 let. Onemocnění trvá v průměru 7–10 let od prvního výskytu klinických příznaků do smrti.³

STADIA ALZHEIMEROVY NEMOCI

Alzheimerova nemoc je onemocněním charakterizované především tvorbou a ukládáním patologického proteinu beta-amyloidu, degenerací intraneuronálního tau proteinu a neuronální degenerací. Klinicky lze Alzheimerovu nemoc rozdělit do tří stadií. První je stadium preklinické, které je klinicky asymptomatické. Metodou PET (pozitronová emisní tomografie), kdy aplikujeme některou z radioaktivně značených látek, je možné zaznamenat depozita β amyloidu v mozku, a to řadu let před objevením se prvních klinických příznaků. Druhým stadiem je mírná kognitivní porucha.^{4,5} Specificky je postižena epizodická paměť. Porucha paměti nedosahuje stupně demence, úroveň paměti se oproti normě věkově shodné zdravé skupiny osob snižuje o 1–1,5 směrodatné odchylky výkonu v paměťových testech. Často již bývá zjišťována atrofie hipokampů. U mírné kognitivní poruchy nejsou postiženy aktivity denního života, pacienti jsou soběstační. Třetím stadiem je demence, která se klinicky dělí na lehkou, střední a těžkou. V důsledku postižení mozku jsou v různé míře narušeny kognitivní funkce, což vede k narušení aktivit všedního dne a mohou se projevat i psychologické a behaviorální poru-

chy (BPSD – behaviour and psychological symptoms of dementia).⁶ Máme-li pacienta s demencí na podkladě Alzheimerovy nemoci, měli bychom hovořit o Alzheimerově nemoci ve stadiu demence.

RIZIKOVÉ FAKTORY

Etiologie nemoci není stále známá. Existuje řada rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost vzniku demence a přispívají k rychlejšímu průběhu demence. Rizikové faktory lze rozdělit na genetické, kardiovaskulární, rizikové faktory související s životním stylem (kouření, alkohol, nedostatek pohybu, nízká úroveň vzdělání, výživa)⁷ a rizikové faktory související s prostředím. Těchto faktorů existuje celá řada (např. kvalita ovzduší, UV záření, přítomnost radonu, hliníku, vliv pesticidů), ale důkazy o jejich vlivu nejsou většinou příliš silné.^{8,9} Některé rizikové faktory se dají ovlivnit úpravou životosprávy a nastavením medikace (např. hypertenze, diabetes mellitus, kouření). Jiné rizikové faktory ovlivnit nelze (např. věk, výskyt onemocnění v rodině, ženské pohlaví a související hormonální změny a vliv pohlavního dimorfismu¹⁰). Demence se vyskytuje u poloviny pacientů s Downovým syndromem, u kterých jsou pak v mozku zjišťovány typické alzheimerovské změny. Existuje i řada možných rizikových faktorů, které jsou v současné době méně relevantní, jako například porodní hmotnost, velikost lebky a vývoj mozku,¹ výskyt delirií před začátkem kognitivní deteriorace,¹¹ ztráta sluchu ve středním věku,¹² anestezie a těžké pooperační stavy.¹³ Riziko Alzheimerovy nemoci může zvyšovat i nedostatek spánku, kdy se zvyšuje produkce β -amyloidu.^{14,15} Předpokládá se, že vznik Alzheimerovy nemoci je multifaktoriální, tudíž je způsoben kombinací více různých rizikových faktorů. V přehledu předkládáme několik základních faktorů (tab. 1).

Gen pro apolipoprotein E (ApoE)

Apolipoproteiny jsou molekuly, které zajišťují vazbu lipoproteinu na specifické receptory na povrchu buněk. Gen pro ApoE se nachází na 19. chromozomu a má tři alely, které kódují izoformy proteinu ApoE2, ApoE3 a ApoE4. Jedná se o genetický polymorfismus. Přítomnost ApoE2 je pokládána za protektivní. ApoE3 se v naší populaci vyskytuje nejčastěji a pokládá se ve vztahu k Alzheimerově nemoci za nevyhraněný. Při vzniku Alzheimerovy nemoci je uplatňován vliv izoformy ApoE4, která podporuje ukládání β -amyloidu, neurotoxicitu a oxidativní stres.¹⁷ Výskyt ApoE4 je hlavním genetickým rizikovým faktorem pro rozvoj Alzheimerovy demence. ApoE4 zvyšuje hladinu cholesterolu v mozkové tkáni. Představuje rizikový faktor Alzheimerovy nemoci v heterozygotní i homozygotní formě. Nutno podotknout, že Alzheimerovou chorobou mohou onemocnět i osoby bez genu pro ApoE4. Naopak u nositelů genu pro ApoE4 choroba propuknout během života nemusí. U lidí bez alel pro ApoE4 je riziko rozvoje Alzheimerovy nemoci 9 %. Přítomnost jedné alely ApoE4 zvyšuje pravděpodobnost Alzheimerovy nemoci třikrát, přítomnost dvou alel zvyšuje pravděpodobnost až patnáctkrát.¹⁸

Tab. 1. Přehled ovlivnitelných a neovlivnitelných rizikových faktorů. U většiny známých rizikových faktorů není přesně stanoveno relativní riziko (RR).^{9,10,12,16}

Ovlivnitelné rizikové faktory v nízkém věku (NV, < 45), středním věku (SV, 45–65 let) ve vyšším věku (VV, > 65 let)	RR	Neovlivnitelné rizikové faktory	RR
deprese (VV)	1,55–2,33	apolipoprotein (APOE)-ε4 heterozygot	3
diabetes (VV)	1,33–1,79	apolipoprotein (APOE)-ε4 homozygot	8–10
dyslipidémie (SV)	N/A	Downův syndrom	N/A
environmentální faktory	N/A	mozková amyloidóza	N/A
hormonální poruchy	N/A	pohlaví (ženy > muži)	~1,5
hypertenze (SV)	1,16–2,24	rasa	1,5–2
kouření cigaret (VV)	1,15–2,20	rodinná anamnéza (prvního a druhého řádu)	2–6
metabolický syndrom (SV)	N/A	věk	N/A
mozková hypoperfúze	N/A		
neuropsychiatrické symptomy	2,52 (1,18–5,37)		
nízká fyzická aktivita (VV)	1,16–1,67		
nízká hladina folátu	N/A		
nízká kognitivní rezerva (NV, SV)	N/A		
nízké vzdělání	1,26–2,01		
obezita (SV)	1,34–1,92		
sociální izolovanost	1,32–1,85		
stravovací návyky	1,92 (1,10–3,33)		
traumatické poranění mozku	N/A		
vážné kraniotrauma	N/A		
ztráta sluchu (SV)	1,38–2,73		

Metabolický syndrom

Metabolický syndrom je soubor společně se vyskytujících rizikových faktorů zahrnujících abdominální obezitu, hypertenzi, dyslipidémii (zvýšené triglyceridy, snížený HDL cholesterol), inzulinovou rezistenci. Většina složek metabolického syndromu je považována za samostatné rizikové faktory pro vznik Alzheimerovy nemoci.¹⁹ Byly publikovány i výsledky studií, které hodnotily vliv metabolického syndromu jako celku na Alzheimerovu nemoc, většina studií prokázala souvislost mezi přítomností metabolického syndromu a kognitivní dysfunkce.²⁰ Přítomnost metabolického syndromu ale nepředpovídá vývoj demence specifitěji než jeho složky samostatně.²¹

Obezita

Nadváha a obezita ve středním věku jsou rizikovým faktorem rozvoje demence v pozdějším věku.^{22,23} Obezita má pravděpodobně přímý vliv na degeneraci neuronů. Nejčastěji používaným měřítkem k posouzení hmotnosti je index tělesné hmotnosti označovaný jako BMI (body mass index). V porovnání s osobami s normální tělesnou hmotností (BMI 18,6–24,9) bylo zjištěno, že obézní pacienti s BMI nad 30 měli o 74 % vyšší riziko demence a lidé s nadváhou (BMI 25,0–29,9) o 35 % vyšší riziko rozvoje demence. Hodnota BMI je ale spíše statistickým nástrojem, a proto je nutné BMI interpretovat s ohledem na věk, pohlaví, rasu a tělesnou konstituci. Lepším ukazatelem v tomto ohledu by mohl být obvod pasu, případně poměr obvodu pasu a boků WHR (waist-hip ratio), neboť

metabolické problémy souvisí především s množstvím viscerálního tuku. Za rizikové jsou považovány hodnoty obvodu pasu nad 102 cm u mužů a nad 88 cm u žen. Dle WHR obezita začíná na úrovni vyšší než 0,90 u mužů a 0,85 u žen. Lidé s vysokým BMI a s abdominální obezitou mají 3,5krát vyšší riziko rozvoje demence. Lidé, kteří mají normální BMI, ale jsou centrálně obézní, mají riziko demence dvakrát vyšší než lidé bez centrální obezity.²⁴

Hypertenze

Jedním z nejvýznamnějších vaskulárních rizikových faktorů je hypertenze. Některé studie uvádějí, že zvýšený krevní tlak vede k rozvoji kognitivního defektu a rozvoji Alzheimerovy demence. Lze se rovněž setkat i se studiemi, které hypertenzi za rizikový faktor nepovažují.^{25,26} Další oblastí zájmu ve výzkumu rizikových faktorů u Alzheimerovy demence je možnost zabránit vzniku či snížit riziko vzniku demence důslednou terapií hypertenze. I zde se setkáváme s protichůdnými závěry. Mnohé studie zkoumající účinek antihypertenziv na kognici neprokázaly pozitivní vliv na kognitivní funkce. Nicméně u starších nemocných, zvláště se systolickou hypertenzí, byl v souvislosti s prevencí vaskulární a smíšené demence prokázán pozitivní účinek nitrendipinu, který je schopen snížit výskyt demence o 55 %.²⁷ Nitrendipin patří mezi blokátory kalciových kanálů, které jsou ve vztahu ke kognici studovány. Vyskytují se i názory, že studie s antihypertenzivy byly příliš krátké na to, aby se jejich vliv ve vztahu k demenci mohl ozřejmit.

Hypercholesterolémie a statiny

U hypercholesterolémie se předpokládá, že zvyšuje tvorbu β -amyloidu. Je považována za významný vaskulární rizikový faktor vzniku demence. Výzkumy se zabývají i možným ovlivněním vzniku demence léčbou statiny. Lze se setkat se studiemi, které naznačují, že by statiny mohly mít pozitivní vliv v prevenci Alzheimerovy nemoci, ale závěry těchto studií nejsou příliš přesvědčivé. Nejednotnost výsledků může být zapříčiněna rozdíly v prostupu různých typů statinů hematoencefalickou bariérou, mnohočetnými účinky podávaných léků,

stejně tak i sledováním nemocných v různých stadiích Alzheimerovy nemoci. V současné době převládá názor, že léčbu dyslipidémie statiny k prevenci Alzheimerovy nemoci nelze doporučit.²⁸

Diabetes mellitus

Zdá se, že diabetes mellitus je v současné době jedním z hlavních rizikových faktorů rozvoje Alzheimerovy demence. V posledních letech narůstá prevalence demence i diabetu 2. typu. Kognitivní zhoršení je často provázeno i progresí diabetu.²⁹ Mozek je energeticky náročný orgán a ke svému fungování potřebuje 20 % celkové potřeby kyslíku a přibližně 65 % z celkového množství glukózy. Pokud je kyslíku nebo glukózy v mozku nedostatek, dochází k poškození neuronů. U pacientů s diabetem a zároveň s Alzheimerovou demencí dochází k narušení glukózového metabolismu, ale není známo, jak k tomu přesně dochází. Pravděpodobně je narušena inzulinová signální cesta v mozku. Inzulin ovlivňuje metabolismus β -amyloidu a zvyšuje proteinovou fosforylaci, čímž napomáhá rozvoji demence. Platí, že inzulinová rezistence a hyperinzulinémie mají vliv na snížení kognitivních funkcí u starších osob s diabetem. Vztahem Alzheimerovy demence, diabetu, obezity a kardiovaskulárních chorob se zabývá mnoho studií a objevují se snahy definovat Alzheimerovu demenci jako diabetes mellitus 3. typu.³⁰ Diabetes, prediabetes a změny biochemických ukazatelů, které souvisí s diabetem, předpovídají zvýšený výskyt kognitivních poruch a demence.³¹ Nové výzkumy v této oblasti mohou vést k nalezení zatím neznámých biologických markerů rozvoje Alzheimerovy demence.

Kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění

Hlavním projevem cerebrovaskulárního onemocnění je cévní mozková příhoda. Stejně jako u demence roste incidence s věkem. Jak již bylo řečeno, na vzniku Alzheimerovy demence se podílejí vaskulární faktory, které jsou zároveň rizikem vzniku iktu, vaskulární demence a kardiovaskulárních chorob. U osob, které prodělaly cévní mozkovou příhodu nebo trpěly kardiovaskulárním onemocněním, bylo zaznamenáno větší riziko vzniku Alzheimerovy nemoci. Velmi často se setkáváme i s formou demence zahrnující vaskulární a alzheimerovskou patologii zároveň.³²

Úraz hlavy a traumatické poškození mozku

Často jmenovaným faktorem v souvislosti s rizikem vzniku Alzheimerovy demence je úraz hlavy v anamnéze, zejména v souvislosti se ztrátou vědomí.³³ Opakovaná poranění mozku vedou ke zvýšené produkci a hromadění amyloidních prekurzorových proteinů v mozku, což souvisí s rizikem vzniku Alzheimerovy nemoci.³⁴ Novější studie v této oblasti podporují traumatické poškození mozku jako rizikový faktor pro zvýšení rizika rozvoje Alzheimerovy nemoci.^{9,23}

Kouření

Kouření je rizikovým faktorem pro mnohá onemocnění. Zvyšuje riziko kardiovaskulárních chorob, má karcinogenní účinky a zhoršuje mozkovou perfúzi. Nejinak je to i u Alzheimerovy demence, vliv kouření je intenzivně zkoumán. Bylo provedeno mnoho metaanalýz, které se shodují na tom, že kouření je rizikovým faktorem pro vznik Alzheimerovy nemoci a kuřáci mají větší riziko vzniku tohoto onemocnění.³⁵ U bývalých kuřáků je toto riziko menší, proto má vždy smysl přestat kouřit, a to i po mnohaletém kuřáctví.³⁶ Data ze studií zabývajících se vlivem pasivního kouření na kognici a rozvoj demence nejsou dostatečně průkazná.³⁷

Dlouhodobé nadužívání alkoholu

Často zmiňovaným rizikovým faktorem je alkohol. Je známo, že nadměrné užívání alkoholu negativně ovlivňuje kardiovaskulární a gastrointestinální systém, poškozuje činnost jater, podílí se na rozvoji nádorových onemocnění a působí neurotoxicky. Dlouhodobé nadměrné užívání alkoholu může dospět do závislosti na alkoholu, kde se mohou rozvinout závažné komplikace, jako epileptické záchvaty, polyneuropatie a Wernickeho encefalopatie. Nadměrná konzumace alkoholu ve středním věku zvyšuje riziko Alzheimerovy nemoci ve věku pozdějším u nosičů alely ApoE4.³⁸ Často se ve studiích hovoří o pozitivním účinku umírněného pití alkoholu (1–3 alkoholické nápoje denně, 15–45 g alkoholu) na kognitivní funkce. Nicméně v poslední době je otázka preventivního užívání alkoholu diskutována a lze se setkat i s výzkumy, kde snížení kognitivních funkcí a změny hipokampu jsou způsobeny i nízkými dávkami alkoholu.³⁹

Výživa

U pacientů s demencí se setkáváme s poruchami výživy, dochází k proteinoenergetické malnutrici, jež zvyšuje riziko komplikací, například infekčních, a vede ke zhoršení kvality života. O důležitosti vyvážené stravy u seniorů v prevenci malnutrice tedy není pochyb. Vystává ale otázka, zda pomocí vhodné výživy můžeme předejít vzniku demence. Uvažuje se o vlivu středomořské diety založené na konzumaci ryb, ovoce a zeleniny, která je bohatá na antioxidanty, mononenasycené a polynenasycené mastné kyseliny a zjevně pomáhá redukovat riziko demence.⁴ Další studie se zabývaly vlivem vitamínu D, jehož nedostatek vede ke zvýšení rizika kognitivního defi-

citů.⁴⁰ Zkoumal se i efekt kyseliny listové a vitamínu B12, ale prospěšný vliv na kognici se nepotvrdil.⁴¹ Nicméně nedostatek vitamínu B12 a kyseliny listové pravděpodobně vede ke zvýšení rizika vzniku demence.⁴²

Nízká fyzická aktivita

Dalším ze zkoumaných faktorů je fyzická aktivita. Ukazuje se, že pravidelná fyzická aktivita, a to včetně chůze a aktivity s nízkou intenzitou tělesné zátěže, má příznivý vliv na zpomalení rozvoje kognitivních poruch a tím snižuje riziko rozvoje demence či mírné kognitivní poruchy.^{12,43} Zároveň napomáhá zlepšení behaviorálních příznaků demence (bloudění, agitovanost) a zkvalitňuje spánek. U seniorů se ale často naráží na problém související s postižením pohybového aparátu a s bolestmi, které fyzickou aktivitu znemožňují.⁴⁴

Vzdělání, duševní aktivita a sociální vazby

U osob s nízkým stupněm vzdělání je vyšší riziko vzniku Alzheimerovy demence. Naopak u osob s vyšším vzděláním se riziko vzniku demence snižuje.^{9,45} Není ale jisté, zda je protektivním faktorem úroveň vzdělání sama o sobě. Vliv může mít i odlišný životní styl a socioekonomický status či efektivnější kognitivní stimulace v průběhu života. Významná je tzv. kognitivní rezerva jedince, tj. schopnost používat adekvátně dosavadní kognitivní funkce, učit se novým informacím a správně je využívat, a vyrovnávat se s neurotoxickými vlivy. Jako prevenci vzniku kognitivních poruch a demence lze u seniorů využít kognitivní trénink,⁴⁶ což je metoda procvičování mozkových funkcí. Se vzděláním do jisté míry souvisí i duševní aktivita. Je prokázán menší výskyt onemocnění demencí u lidí, kteří se věnují rozvoji duševní aktivity prostřednictvím svých zájmů (např. křížovky, sudoku, zahrádkaření, četba) a udržují četné a kvalitní sociální vazby (např. společenská sdružení, návštěvy kulturních akcí). U některých seniorů dochází vlivem negativních životních událostí (úmrť partnera, stěhování, odchod do důchodu,...) k sociální izolaci, která je významným rizikem vzniku kognitivního deficitu.⁴⁷

Neuropsychiatrické příznaky – deprese a poruchy spánku

Deprese je častým neuropsychiatrickým příznakem. Zatím není známo, jak přesně spolu demence a deprese souvisí. Existuje několik teorií vzájemného vztahu. Deprese by mohla být prodromálním příznakem Alzheimerovy nemoci. Některé depresivní poruchy přecházejí plynule do demence. Dosud neexistuje validní způsob identifikace těchto nemocných, který by mohl vést k lepší prognóze. Také se nabízí, že by deprese mohla být přímo rizikovým faktorem, který urychluje neurodegeneraci. Nebo by deprese mohla být časným projevem Alzheimerovy nemoci i rizikovým faktorem současně. Ze studií ale spíše vyplývá, že vztah demence a deprese nebude náhodný. Anamnéza deprese až dvojnásobně zvyšuje riziko rozvoje Alzheimerovy demence. Taktéž existuje dvakrát vyšší riziko vzniku kognitivního deficitu u nedementních osob trpících

deprezí.^{48,49} Deprese má některé shodné neuropatologické řetězce s Alzheimerovou nemocí, např. mnohočetný neurotransmiterový deficit. Lze říci, že přítomnost mírné kognitivní poruchy u deprese je prediktorem vývoje do Alzheimerovy demence.^{15,50} Léčba antidepressivní není protektivním faktorem rozvoje demence.⁵¹ U demence je také prokazatelné narušení čichu, které u deprese přítomno není.

Poruchy spánku jsou spojeny se zvýšeným rizikem kognitivního deficitu a větším rizikem rozvoje demence. U osob se spánkovou apnoe a při poruchách cirkadiálního rytmu je větší pravděpodobnost vzniku mírné kognitivní poruchy a rozvoje demence. Příčinou je zřejmě akumulace amyloidu β v mozku.¹⁵

Proběhlá deliria u lidí, kteří podstoupili léčbu na jednotkách intenzivní péče

Girard et al. ověřovali hypotézu, že délka delirií při léčbě na jednotkách intenzivní péče s použitím umělé plicní ventilace je nezávislý prediktor dlouhodobého kognitivního postižení, které může vyústit do demence.¹¹ Při použití devíti testů, které hodnotí kognitivní domény, adjustaci na věk, vzdělání, preexistující kognitivní úroveň, tíži somatické choroby, přítomnost sepse a použití sedativní medicíny, bylo zjištěno přetrvání těžké poruchy kognitivních funkcí po jednom roce u 36 % pacientů.

Anestézie a pooperační stavy

Po operacích a anestéziích (nejen celkových, ale i svodných) dochází často k přechodné poruše kognitivních funkcí (POCD – postoperative cognitive dysfunction). V některých případech však dojde k postupnému rozvoji demence. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že inhalační anestetika zhoršují alzheimerovskou patologii. Další možný mechanismus je zánět, typický pro Alzheimerovu nemoc. Je pravděpodobné, že se takto mohou klinicky manifestovat zatím klinicky němé případy Alzheimerovy nemoci.¹³

ZÁVĚR

Alzheimerova nemoc představuje závažný celosvětový a celospolečenský problém, a to jak zdravotně-sociální, tak především socioekonomický. Zůstává nasnadě též rozměr etický, způsob péče o narůstající množství pacientů a obrovská zátěž pro příbuzné. Demence je jednou z nejčastějších příčin úmrtí a její četnost stoupá. Počet pacientů s demencí každým rokem přibývá, ale kauzální terapie stále chybí a nové preparáty prozatím nevykazují dostatečnou účinnost anebo nejsou schválené pro klinické použití.

I přes pokroky ve výzkumu a vývoji nemáme dostatek spolehlivých a běžně dostupných nástrojů, které by k včasné diagnostice Alzheimerovy nemoci pomohly. Perspektivu pro pacienty jistě představuje hledání nových biomarkerů i studium genetických polymorfismů a epigenetických faktorů ovlivňující jak predisponující, tak precipitující faktory rozvoje onemocnění. Velkým přínosem pro léčbu do budoucna bude nepochybně včasná detekce

rizikových faktorů a jejich eliminace, především z důvodu primární prevence onemocnění. Jejich vhodným ovlivněním můžeme dosáhnout oddálení nejtěžších stadií Alzheimerovy nemoci a zlepšit kvalitu života nemocných a jejich okolí.

Klinici by si měli všimnout především modifikovatelných rizikových faktorů, jako je kouření, konzumace alkoholu, hypertenze, diabetes mellitus, obezita a také kumulace rizikových faktorů. Výzkum by se měl dále

zaměřit na rizikové faktory, jako dlouhotrvající špatně léčená deprese, úrazy mozku, vliv životního prostředí, nespavost nebo mikrobiom. Zároveň je také důležité si uvědomit, že protektivní faktory nejsou přímým opakem rizikových faktorů.

Zcela novou oblastí je výzkum neuromodulačních biologických léčebných postupů, které na rozdíl od farmakoterapie mohou přinést výsledky bez rizika lékových interakcí.⁵²

LITERATURA

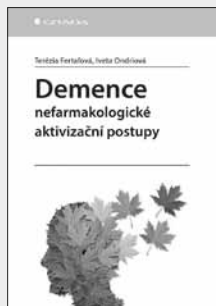
- Zvěřová M. Alzheimerova demence. Praha: Grada Publishing 2017: 144.
- Mátl O, Mátlková M, Holmerová I. Zpráva o stavu demence 2016: kolik zaplatíte za péči? Praha: Česká alzheimerovská společnost 2016: 41
- Jirák R. Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby. Neurol praxi 2008; 9 (4): 240–244.
- Janoutová J, Ambroz P, Kovalová M et al. Epidemiologie mírné kognitivní poruchy. Cesk Slov Neurol N 2018; 81 (3): 284–289.
- Bartoš A. Kdy vlastně začíná Alzheimerova nemoc – nová kritéria mírné kognitivní poruchy a Alzheimerovy nemoci. Cesk Slov Neurol N 2012; 75/108 (1): 108–109.
- Jirák R et al. Gerontopsychiatrie. Praha: Galén 2013: 350.
- Imtiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. Biochem Pharmacol 2014; 88 (4): 661–670.
- Killin LO, Starr JM, Shiue IJ, Russ TC. Environmental risk factors for dementia: a systematic review. BMC Geriatr 2016; 16 (1): 175.
- Eid A, Mhatre I, Richardson JR. Gene-environment interactions in Alzheimer's disease: A potential path to precision medicine. Pharmacol Ther 2019; 199: 173–187.
- Toro CA, Zhang L, Cao J, Cai D. Sex differences in Alzheimer's disease: Understanding the molecular impact. Brain Res 2019; 1719: 194–207.
- Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP et al. Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. Crit Care Med 2010; 38 (7): 1513–1520.
- Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet 2017; 390 (10113): 2673–2734.
- Lloyd DG, Ma D, Vizcaychipi MP. Cognitive decline after anaesthesia and critical care. Contin Educ Anaesth Crit Care Pain 2012; 12 (3): 105–109.
- Lucy BP, Hicks TJ, McLeland JS et al. Effect of sleep on overnight cerebrospinal fluid amyloid β kinetics. Ann Neurol 2018; 83 (1): 197–204.
- Lancôt KL, Amatniek J, Ancoli-Israel S et al. Neuropsychiatric signs and symptoms of Alzheimer's disease: New treatment paradigms. Alzheimers Dement 2017; 3 (3): 440–449.
- Atri A. The Alzheimer's Disease Clinical Spectrum: Diagnosis and Management. Med Clin N Am 2019; 103 (2): 263–293.
- Lahiri DK. Apolipoprotein E as a target for developing new therapeutics for Alzheimer's disease based on studies from protein, RNA, and regulatory region of the gene. J Mol Neurosci 2004; 23 (3): 225–233.
- Manukyan A, Jirák R. Vztahy mezi některými genetickými polymorfismy a klinickými rysy u Alzheimerovy choroby. Čes a slov Psychiat 2015; 111 (5): 236–240.
- Zeman M, Jirák R. Metabolický syndrom a vybraná duševní onemocnění. Interní Med 2008; 10 (7): 354–357.
- Reitz C, Mayeux R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. Biochem Pharmacol 2014; 88 (4): 640–651.
- Raffaitin C, Gin H, Empana JP et al. Metabolic syndrome and risk for incident Alzheimer's disease or vascular dementia: the Three-City Study. Diabetes care 2009; 32 (1): 169–174.
- Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry CP Jr, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. BMJ 2005; 330 (7504): 1360.
- Alzheimer's Association. 2019 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement 2019; 15 (3): 321–387.
- Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E et al. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. Neurology 2008; 71 (14): 1057–1064.
- Beeri MS, Ravona-Springer R, Silverman JM, Haroutunian V. The effects of cardiovascular risk factors on cognitive compromise. Dialogues Clin Neurosci 2009; 11 (2): 201–212.
- Purnell Ch, Gao S, Callahan Ch, Hendrie HC. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. Alzheimer Dis Assoc Disord 2009; 23 (1): 1–10.
- Novotny M, Klimova B, Valis M. Nitrendipine and dementia: Forgotten Positive Facts? Front Aging Neurosci 2018; 10: 418.
- Daneschvar HL, Aronson MD, Smetana GW. Do statins prevent Alzheimer's disease? A narrative review. Eur J Inter Med 2015; 26 (9): 666–669.
- Lee HJ, Seo HI, Cha HY et al. Diabetes and Alzheimer's disease: mechanisms and nutritional aspects. Clin Nutr Res 2018; 7 (4): 229–240.
- de la Monte SM, Tong M, Wands JR. The 20-year Voyage Aboard the Journal of Alzheimer's Disease: Docking at 'Type 3 Diabetes', Environmental/Exposure Factors, Pathogenic Mechanisms, and Potential Treatments. J Alzheimers Dis 2018; 62 (3): 1381–1390.
- Xue M, Xu W, Ou YN et al. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies. Ageing Res Rev 2019; 55: 100944.
- Dufek M. Cerebrovaskulární onemocnění ve stáří. Neurol praxi 2003; 4 (1): 14–20.
- Holmerová I, Jarolímová E, Suchá J et al. Péče o pacienty s kognitivní poruchou. Vydání 1. Praha: Gerontologické centrum 2007.
- Lacovich V, Espindola SL, Alloati M et al. Tau Isoforms Imbalance Impairs the Axonal Transport of the Amyloid Precursor Protein in Human Neurons. J Neurosci 2017; 37 (1): 58–69.
- Niu H, Qu Y, Li Z et al. Smoking and risk for Alzheimer disease: A meta-analysis based on both case-cont-

- rol and cohort study. *J Nerv Ment Dis* 2018; 206 (9): 680–685.
36. Králíková E, Pohlová L, Štěpánková L. Novinky v léčbě závislosti na tabáku. *Interní med pro praxi* 2007; 9 (2): 63–66.
 37. Stirland EL, O'Shea ICH, Russ CT. Passive smoking as a risk factor for dementia and cognitive impairment: systematic review of observational studies. *Int Psychogeriatr* 2018; 30 (8): 1177–1187.
 38. Anttila T, Helkala EL, Viitanen M et al. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ* 2004; 329 (7465): 539.
 39. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ* 2017; 357: j2353.
 40. Annweiler C, Rolland Y, Schott AM et al. Higher vitamin D dietary intake is associated with lower risk of Alzheimer's disease: a 7-year follow-up. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2012; 67 (11): 1205–1211.
 41. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (4): CD004514.
 42. McCaddon A, Regland B, Hudson P, Davies G. Functional vitamin B (12) deficiency and Alzheimer disease. *Neurology* 2002; 58 (9): 1395–1399.
 43. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U et al. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Arch Intern Med* 2010, 170 (2): 186–193.
 44. Matějovská Kubešová H, Meluzínová H, Weber P. Faktory ovlivňující vznik a průběh kognitivních poruch u seniorů. *Vnitř Lék* 2011; 57 (5): 502–506.
 45. Larsson SC, Traylor M, Malik R et al. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ* 2017; 359: j5375.
 46. Acevedo A, Loewenstein DA. Non-pharmacological cognitive interventions in aging and dementia. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 2007; 20 (4): 239–249.
 47. Barnes LL, Mendes de Leon CF, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA. Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology* 2004; 63 (12): 2322–2326.
 48. Dostál V. Vztah demence a deprese. *Psychiatri praxi* 2011; 12 (4): 145–148.
 49. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63 (5): 530–538.
 50. Steffens DC, McQuoid DR, Potter GG. Amnesic mild cognitive impairment and incident dementia and Alzheimer's disease in geriatric depression. *Int Psychogeriatr* 2014; 26 (12): 2029–2036.
 51. Chan JYC, Yiu KKL, Kwok TCY, Wong SYS, Tsoi KKF. Depression and Antidepressants as Potential Risk Factors in Dementia: A Systematic Review and Meta-analysis of 18 Longitudinal Studies. *J Am Med Dir Assoc* 2019; 20 (3): 279–286.e1.
 52. Chang C-H, Lane H-Y, Lin C-H. Brain Stimulation in Alzheimer's Disease. *Front Psychiatry* 2018; 9: 201.

Terézia Fertalová, Iveta Ondriová

DEMENCE

nefarmakologické aktivizační postupy



Počet lidí s diagnostikovanou demencí, včetně Alzheimerovy nemoci, se každý rok zvyšuje a rostou také náklady vynaložené na její léčbu. Proto se autorky zaměřily kromě prevence i na finančně méně náročnou nefarmakologickou léčbu.

Vědci vždy předpokládali, že kromě farmakoterapie je užitečná aktivizace, vlídnost, úprava prostředí

a další postupy, se kterými má zkušenosti zejména nelékařský ošetřující personál. Tyto postupy byly považovány dlouhou dobu za účelné a užitečné, ne však příliš podnětné. Nefarmakologických přístupů je několik.

Terapeut si vybírá ze spektra možností, přičemž bere v úvahu věk pacienta, stadium onemocnění, pohlaví, proto je nezbytné zdůraznit individuální přístup. Mezi základní nefarmakologické postupy patří dietoterapie, psychoterapie, arteterapie, muzikoterapie, ergoterapie. Dokud nebude dostupný lék na odstranění příčiny onemocnění, jsme odkázáni na dosavadní léčebné postupy, jejichž součástí je farmakologická a nefarmakologická léčba.

219 Kč, Grada, 2020, 144 x 207, 128 stran, brožovaná