

Oparte na dowodach strategię zapobiegania chorobie Alzheimera. Część II

Nazem Bassil, MD, George T. Grossberg, MD

- Wpływ modyfikacji czynników ryzyka w przypadku konkretnej osoby może zależeć od jej konstrukcji genetycznej, środowiska i stylu życia.
- Trzy składowe stylu życia – społeczna, umysłowa i fizyczna są odwrotnie skorelowane z ryzykiem otępienia i choroby Alzheimera.
- Zaleca się profilaktykę urazów głowy osobom uprawiającym sporty ekstremalne z powodu możliwego zwiększonego ryzyka otępienia u osób po urazie głowy.
- Hormonalna terapia zastępcza u kobiet nie jest rekomendowana jako profilaktyka otępienia.

Streszczenie

Konsekwencją globalnego starzenia się ludności jest coraz częstsze występowanie zaburzeń poznawczych i otępienia, które stanowią duże obciążenie dla opieki medycznej i systemów opieki zdrowotnej. Rozpowszechnienie na świecie otępienia, w tym choroby Alzheimera, jest szacowane na około 24,3 mln. Ocenia się, że jeśli nie zostaną opracowane odpowiednie strategie interwencyjne, liczba ta zwiększy się czterokrotnie do 2050 roku. Dotychczasowe metody leczenia nie są w stanie zapobiec rozwojowi choroby Alzheimera. Działają one objawowo lub umożliwiają stabilizację zaburzeń poznawczych na okres od kilku miesięcy do kilku lat. Wydaje się zatem, że prewencja pierwotna w tej chorobie jest poszukiwanym „Świętym Graalem”, a opracowanie jej skutecznych metod mogłoby zmniejszyć zagrożenie chorobą. Jak dotąd nie jesteśmy w stanie kontrolować wszystkich czynników ryzyka choroby Alzheimera, możemy jednak ingerować w niektóre z nich. Udział różnych czynników w rozwoju otępienia zależy od osobniczej konstrukcji genetycznej, środowiska i stylu życia. Lekarze mogą więc zalecać pewne modyfikacje stylu życia polegające na regularnym uprawianiu sportu oraz angażowaniu się w aktywności społeczne i intelektualne. Pewien związek patogenetyczny z chorobą Alzheimera mają też przebyte urazy głowy, terapia hormonalna, depresja i ekspozycja na warunki środowiskowe. Prewencja pierwotna może ograniczyć wpływ możliwych czynników ryzyka choroby Alzheimera, opóźnić wiek wystąpienia choroby lub nawet jej zapobiec.

Wstęp

Choroba Alzheimera należy do chorób neurodegeneracyjnych. Powoduje ona postępującą i nieodwracalną utratę neuronów w różnych rejonach mózgu. Charakteryzuje się zaburzeniami pamięci oraz deficytami w jednej z innych domen poznawczych (afazja, apraksja, agnozja, funkcje wykonawcze). Jej objawy muszą powodować pogorszenie funkcjonowania w stosunku do stanu wyjściowego w zakresie upośledzającym codzienne funkcjonowanie i niezależność pacjentów.^{1,2} Zapadalność na chorobę Alzheimera waha się od 0,5 do około 4% na rok zależnie od wieku. Metaanaliza danych na temat rozpowszechnienia choroby Alzheimera sugeruje wzrost liczby chorych osób od 1% w grupie wiekowej od 65 do 69 r.ż., do 13-17% u osób od 85 do 89 roku życia i 24-31% w wieku 90-94 lat.³ Rozpowszechnienie otę-

pienia, w tym choroby Alzheimera, na całym świecie szacowane jest na 24,3 miliony osób, z 4,6 miliona nowych przypadków rocznie. Szacuje się, że jeśli nie zostaną opracowane skuteczne metody interwencji, do 2050 roku liczba chorych zwiększy się czterokrotnie. Dostępne metody leczenia powodują zmniejszenie nasilenia objawów, lub częściej stabilizują narastanie zaburzeń poznawczych na okres od kilku miesięcy do kilku lat. Żadna z obecnie stosowanych metod terapii nie jest w stanie zapobiegać rozwojowi choroby Alzheimera, a tym samym zmniejszyć liczby nowych przypadków tej choroby. Wydaje się zatem, że w chorobie Alzheimera celem ostatecznym jest prewencja pierwotna.

Na wystąpienie choroby Alzheimera może mieć wpływ wiele różnych czynników. Podczas gdy niektóre z nich są poza naszą kontrolą, w przypadku innych interwencja

Dr Bassil, fellow, Division of Geriatric Medicine, dr Grossberg, Samuel W. Fordyce Professor, Department of Neurology & Psychiatry, St. Louis University School of Medicine, Missouri.

Dr Bassil nie zgłasza żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi. Dr Grossberg, jest konsultantem firm Bioline, Forest, Medivation, Novartis, PamLab, Pfizer, otrzymuje wsparcie badawcze od firm Baxter, Bristol-Myers Squibb, Forest, Novartis, Travenol, Wyeth, jest członkiem komisji monitorowania działań niepożądanych firm Abbott i Bioline RX.

Adres do korespondencji: George T. Grossberg, MD, St. Louis University School of Medicine, Department of Neurology & Psychiatry, 1438 S Grand, St. Louis, MO 63104, Stany Zjednoczone; e-mail: grossbgt@slu.edu.

jest możliwa. Wpływ modyfikacji czynników ryzyka na rozwój otępienia u konkretnych osób, może prawdopodobnie zależeć od ich konstrukcji genetycznej, środowiska i stylu życia. Zarówno styl życia (jak regularne ćwiczenia fizyczne oraz angażowanie się w życie społeczne i aktywność intelektualna), jak i przebyte urazy głowy, stosowanie leków hormonalnych i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), kofeina, depresja, wskaźnik masy ciała (BMI), czynniki oddziałujące we wczesnym okresie życia, przewlekłe choroby nerek i czynniki środowiskowe, mogą mieć wpływ na wystąpienie choroby Alzheimera.

Styl życia i aktywność

Coraz więcej faktów przemawia za tym, że trzy składowe stylu życia – społeczna, umysłowa i fizyczna – są odwrotnie skorelowane z ryzykiem otępienia i choroby Alzheimera.^{4,5} Badania populacyjne z długim okresem obserwacji poparły hipotezę, że aktywność społeczna, umysłowa i fizyczna są odwrotnie skorelowane z ryzykiem otępienia i choroby Alzheimera oraz zaburzeń poznawczych.^{6,13}

Ćwiczenia fizyczne

Uważa się, że ćwiczenia fizyczne nasilają powstawanie czynników neurotroficznych¹⁴ i w ten sposób modyfikują procesy apoptozy.¹⁵ Ćwiczenia mogą przynosić korzyści w zespołach otępiennych również poprzez utrzymanie większej masy mięśniowej, zmniejszenie w ten sposób ryzyka upadków, a wraz z nimi urazów głowy. Są dowody na to, że ćwiczenia fizyczne pomagają w utrzymywaniu optymalnej czynności układu krążenia, powstrzymują wystąpienie udaru i chorób małych naczyń oraz poprawiają miejscowy przepływ krwi.^{16,17} Porównanie osób ćwiczących intensywnie z tymi, które nie uprawiały regularnie sportu pokazało, że u tych pierwszych ryzyko wystąpienia objawów choroby Alzheimera w ciągu pięciu lat było istotnie niższe (iloraz szans 50, 95% PU 28-90).¹⁸ W badaniu Cardiovascular Health,¹⁹ prowadzonym w USA, u badanych, u których wydatek energetyczny osiągał najwyższy kwartył (skalowany jako >1,657 kcal/tygodniowo), ryzyko wystąpienia wszystkich typów otępienia (skorygowane ryzyko względne 58, 95% PU 41-83) i choroby Alzheimera (skorygowane ryzyko względne 55, 95% PU 34-88) było mniejsze w porównaniu z uczestnikami, których tygodniowy wydatek energetyczny znajdował się w najniższym kwartylu (oszacowany na <248 kcal/tygodniowo). Najwyższe ryzyko zaburzeń poznawczych lub najniższy poziom wykonywania zadań był obserwowany w badaniach²⁰ dotyczących braku aktywności fizycznej i jego związku ze stanem cywilnym.

Rola wykształcenia

Dowody z wieloletnich badań kohortowych wskazują, że ryzyko choroby Alzheimera jest większe u osób, których nauka trwała krócej.²¹ Lepsze wykształcenie jest natomiast związane z mniejszym ryzykiem choroby Alzheimera.^{22,23} Uważa się, że wyższe wykształcenie oznacza większą rezerwę intelektualną niwelującą, w pewnym stopniu, wpływ zmian neuropatologicznych w tej chorobie.^{24,25} Stwierdzono, że liczba lat nauki jest związana z wyższym poziomem funkcjonowania poznawczego w stosunku do liczby plak.²⁶ Jeśli jednak u osób lepiej wykształconych dochodzi do rozwoju procesu alzheimerowskiego, wydaje się że progresja zaburzeń poznawczych jest u nich szybsza. Wynika to prawdopodobnie z tego, że w chwili ujawnienia się objawów choroby w mózgu osób lepiej wykształconych liczba zmian patologicznych jest większa, w porównaniu z chorymi gorzej wykształconymi.^{27,28} W badaniach wieletnich stwierdzono, że różnego rodzaju aktywności angażujące intelekt są związane z mniejszym ryzykiem otępienia. Codzienna aktywność umysłowa była związana z mniejszym ryzykiem otępienia różnego rodzaju.²⁹ Podobnie, wysoka aktywność w wolnym czasie również zmniejszała ryzyko wszystkich postaci otępienia.³⁰ Jest coraz więcej dowodów na to, że trening umysłowy, w szczególności obejmujący nowe lub nieznanne zadania, może opóźnić wystąpienie zaburzeń poznawczych. Ostatnio opublikowane randomizowane kontrolowane badanie³¹ wpływu treningu umysłowego na funkcje poznawcze, wykazało utrzymywanie się poprawy w wykonywaniu swobodnych zadań umysłowych aż do pięciu lat po interwencji. Wymaga jednak wyjaśnienia, czy taki typ aktywności rzeczywiście przekłada się na zmniejszenie ryzyka otępienia.

Wysoka aktywność fizyczna i umysłowa oraz zaangażowanie w życie społeczne, mogą pomagać w zachowaniu dobrego funkcyj-

nowania intelektualnego mimo procesu starzenia. Wydaje się więc uzasadnione zalecanie pacjentom, by utrzymywali aktywność fizyczną na poprzednim poziomie lub nawet ją zwiększali, regularnie ćwiczyli, podejmowali działania wymagające dużej aktywności intelektualnej, czynnie spędzali czas wolny oraz angażowali się w życie społeczne. Nadal nie jest pewne, czy te interwencje mogą efektywnie zmniejszać ryzyko otępienia (tabela).

Uraz głowy

Kontrowersje budzi rola urazu głowy w powstawaniu zaburzeń otępiennych. Wiele badań epidemiologicznych wskazuje na zwiększone ryzyko otępienia u osób po urazie głowy.^{32,33} Na przykład wyniki projektu Multi-Institutional Research in Alzheimer's Genetic Epidemiology³⁴ pokazały, że ryzyko choroby Alzheimera rośnie u osób z urazem głowy w wywiadzie, w porównaniu z ich rodziną i małżonkami stanowiącymi grupę kontrolną. Wzrost ryzyka był najniższy u nosicieli allelu apolipoproteiny E-epsilon4 (ApoE-epsilon4). W innym badaniu^{32,35} stwierdzono, że tylko uraz głowy z utratą przytomności (szczególnie u pacjentów z allelem ApoE-epsilon4) jest czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera. Badanie z długim okresem obserwacji na kochorcie World War II US Navy and Marine pokazało, że u badanych hospitalizowanych podczas pełnienia służby wojskowej z powodu średnio-ciężkiego i ciężkiego urazu głowy z utratą przytomności, ryzyko wystąpienia u nich w późniejszym okresie choroby Alzheimera było większe.³² Natomiast w Canadian Study on Health and Aging³³ i w badaniu Rotterdam³⁴ nie wykazano żadnych zmian w ryzyku otępienia u osób z urazem głowy w wywiadzie. Nawet przy braku silnych dowodów, ochrona głowy przez stosowanie pasów bezpieczeństwa podczas jazdy i zakładanie kasków podczas uprawiania sportu oraz zabezpieczenie domów są zalecanym postępowaniem prewencyjnym przed urazami głowy.

TABELA

Pomysły na trening twojego mózgu

- Naucz się czegoś nowego: np. gry na instrumencie muzycznym, języka obcego lub znajdź sobie nowe hobby
- Graj w gry angażujące pamięć w celu poprawy lub treningu pamięci
- Ćwicz używanie do wykonywania danych czynności ręki przeciwnej do zwykle używanej ręki dominującej
- Czytaj, szczególnie trudny materiał
- Dołącz do czytelniczkiej grupy dyskusyjnej
- Napisz książkę, artykuł, pisz pamiętnik, listy, e-maile lub wspomnienia
- Rozwiązuj krzyżówki, sudoku, układaj puzzle
- Graj w gry planszowe, karty i inne gry strategiczne
- Omawiaj lub dyskutuj na różne tematy z innymi ludźmi

Bassil N, Grossberg GT. *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 7. 2009.

Terapia hormonalna

Stosowanie terapii hormonalnej w celu zapobiegania otępieniu lub zaburzeniom poznawczym u kobiet ≥ 65 r.ż. nie jest zalecane.³⁵⁻³⁷ Dane pochodzące z Women's Health Initiative (WHI) oraz WHI Memory Study (WHIMS) – dużego, randomizowanego badania kontrolowanego dotyczącego stosowania terapii zastępczej estrogenami i progestronem u ponad 7000 kobiet w wieku 65-79 lat, pokazało, że koniugowany koński estrogen (CEE), włączony w późnym okresie menopauzalnym nie poprawia ogólnych funkcji poznawczych, a nawet może niekorzystnie wpływać na ten parametr. Wpływ tego preparatu na funkcje poznawcze był podobny do obserwowanego dla CEE w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (MPA). Ostatecznie, ani CEE, ani CEE z MPA nie powinny być stosowane u kobiet w podeszłym wieku w celu prewencji zaburzeń funkcji poznawczych. Ponadto przynajmniej u jednej grupy kobiet, z relatywnie gorszym wyjściowym poziomem funkcji poznawczych, terapia ta niesie z sobą podwyższone ryzyko działań niepożądanych dotyczących tych funkcji.³⁸ Należy zaznaczyć, że w metaanalizie stwierdzono zmniejszenie ryzyka otępienia w związku ze stosowaniem hormonalnej terapii zastępczej (HTZ) u kobiet z objawami menopauzy, ale wiele zawartych w niej badań cechowało się różnymi ograniczeniami metodologicznymi.³⁹

Na podstawie dostępnych dowodów HTZ nie powinna być zalecana w prewencji pierwotnej otępienia. Sugeruje się, że inny hormon – dehydroepiandrosteron (DHEA) może potencjalnie korzystnie wpływać opóźniająco na występowanie chorób związanych z wiekiem, w tym zaburzeń poznawczych i otępienia. Jak dotąd w żadnym z badań nie udowodniono korzystnego wpływu DHEA na funkcje poznawcze.⁴⁰

Stosowanie NLPZ

Procesy zapalne mediowane przez cytokiny mogą odgrywać rolę w chorobach neurodegeneracyjnych oraz w rozwoju zaburzeń poznawczych u osób w starszym wieku. Obecnie są dostępne przekonujące dowody na to, że w mózgu osób dotkniętych chorobą Alzheimera toczy się przewlekły proces zapalny, który może odgrywać istotną rolę w patogenezie tej choroby. Znaczenie udziału procesu zapalnego jest o tyle istotne, że implikuje możliwość zastosowania leków przeciwzapalnych, które mogłyby spowolnić progresję choroby lub zahamować jej wystąpienie.^{41,42} Związek między markerami zapalenia (białko C-reaktywne i interleukina-6) a zaburzeniami poznawczymi jest jednak umiarkowany. W jednym badaniu⁴³ był on

dość wyraźny u nosicieli *ApoE-ε4*. Natomiast w badaniu Framingham,⁴⁴ nie stwierdzono związku między stężeniem białka C-reaktywnego lub interleukiny-6 w osoczu, a ryzykiem choroby Alzheimera.

NLPZ mogą wywierać pewne działanie ochronne w chorobie Alzheimera i postępującym pogorszeniu funkcji poznawczych,⁴⁵⁻⁴⁹ które prawdopodobnie wynika ze zmniejszenia stężenia amyloidogennego białka $A\beta$,^{50,51} Sprzeczne wyniki dotyczące skuteczności NLPZ mogą być częściowo spowodowane różnicami w czasie ich włączenia i czasu ich stosowania, jak również odmiennymi sposobami rejestracji stosowania NLPZ oraz rozkładem genotypu ApoE w badanych grupach. W wielu badaniach obserwacyjnych^{48,52} wykazano odwrotny związek między stosowaniem NLPZ a ryzykiem otępienia. Większość działań NLPZ u osób stosujących je przewlekłe, przypisywano terapii w okresie poprzedzającym o co najmniej dwa lata początek otępienia. Obserwacje te sugerowały występowanie krytycznego okresu, w którym stosowanie NLPZ może działać protekcyjnie, prawdopodobnie poprzedzającego o co najmniej dwa lata wystąpienie objawów choroby. Ponadto stosowanie NLPZ jest skuteczniejsze u osób w średnim niż w podeszłym wieku.⁴⁶ Mimo tych wszystkich danych, obecnie nie ma dowodów z randomizowanych badań klinicznych,^{53,54} które przemawiałyby za profilaktycznym stosowaniem NLPZ, zwłaszcza że według niektórych badań, ich stosowanie może być nawet szkodliwe.⁵⁵ Podobnie stosowanie małych dawek kwasu acetylosalicylowego nie przynosi żadnych korzyści w kontekście hamowania postępu zaburzeń poznawczych.^{56,57}

W dużym badaniu kohortowym⁵⁸ nie zaobserwowano również żadnych szczególnie korzystnych działań tych NLPZ, które selektywnie redukują $A\beta 42$ (np. ibuprofen, indometacyna, sulindak), w porównaniu z innymi, które nie mają takich właściwości (np. naproksen, etodolak). W tym badaniu korzyści ze stosowania NLPZ były ograniczone do nosicieli *ApoE-ε4*. Obecnie nie ma silnych dowodów, które wspierałyby i uzasadniały rekomendowanie inhibitorów cyklooksygenazy-2 i NLPZ w leczeniu lub zapobieganiu otępieniom lub zaburzeniom poznawczym.

Pierwiastki śladowe/chemiczne i fizyczne czynniki środowiskowe

Jako potencjalne przyczyny otępienia, a w szczególności choroby Alzheimera były analizowane różne rodzaje czynników środowiskowych. Chociaż badania dotyczące rodzaju wykonywanej pracy i ryzyka otępienia są niejednoznaczne, jedno wieloletnie bada-

nie⁵⁹ pokazało, że zawodowa ekspozycja na toksyny środowiskowe, jak pestycydy, nawozy sztuczne, fumiganty i defolianty, była związana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia choroby Alzheimera (ryzyko względne 4,35, 95% PU 1,05-17,90). Ryzyko względne rozwoju choroby Alzheimera było 2,4 razy większe u mężczyzn zatrudnionych w zawodach związanych z ekspozycją na pestycydy.^{60,61} Aby ustalić związek przyczynowo-skutkowy i poszukiwać możliwości prewencji potrzebne są dalsze badania z pełniejszymi danymi dotyczącymi ekspozycji na substancje szkodliwe. U chorych z otępieniem dializacyjnym stwierdzono obecność złogów glinu w mózgu, co zrodziło pytanie, czy ekspozycja na glin może być związana z zapadalnością na pierwotną chorobę Alzheimera. Związek taki nie został potwierdzony.⁶² W mózgu osób chorych na chorobę Alzheimera stwierdzano również odkładanie się w blaszkach starczych złogów żelaza. Niektóre, ale nie wszystkie badania sugerowały, że żelazo może odpowiadać za neurotoksyczność peptydu beta-amyloidu *in vitro*.⁶³ Ponadto żelazo może odgrywać rolę w agregacji białek tau, prowadząc do powstawania włókienek neurofibrylarnych.⁶⁴ Podobnie jak żelazo, ołów również uczestniczy w powstawaniu włókienek neurofibrylarnych.⁶⁵ Cynk z kolei ma prawdopodobnie wpływ zarówno patogenny, jak i protekcyjny w chorobie Alzheimera.⁶⁶

Rola pierwiastków śladowych i ich kompleksów w chorobie Alzheimera i otępieniu wydaje się godna uwagi i może doprowadzić do opracowania metod leczenia z użyciem leków wiążących metale.⁶⁷ Potencjalne interwencje mające na celu redukcję lub eliminację ekspozycji na te pierwiastki nie mają jak dotąd twardych podstaw w zapobieganiu chorobom neurodegeneracyjnym.

Depresja

Depresja jest często wykrywana tuż przed lub występuje wraz z chorobą Alzheimera.⁶⁸ Chociaż jest uważana za reakcję na pogorszenie funkcji poznawczych lub wczesny objaw otępienia, na podstawie wyników badań prospektywnych⁶⁹⁻⁷¹ lub metaanaliz⁷² sugerowano, że może być ona również potencjalnym czynnikiem ryzyka otępienia. Mechanizmy patologiczne wiążące depresję z następczym otępieniem nie zostały dobrze poznane. Hipotezy na ten temat dotyczą pośredniego wpływu neurotoksycznego depresji, wynikającego z uszkodzenia hipokampów przez duże stężenie kortyzolu lub z zmniejszonego stężenia czynnika neurotropowego pochodzenia mózgowego w mózgu.⁷³ Ponadto, możliwy jest również związek genetyczny między otępieniem i depresją, ale wyniki badań na ten temat są niejednoznaczne.⁷⁴⁻⁷⁶

Przewlekła choroba nerek

Dostępne są dowody na to, że nawet umiarkowana redukcja filtracji kłębuszkowej, definiowana jako stężenie kreatyniny w osoczu $\geq 1,5$ (133 $\mu\text{mol/l}$) u mężczyzn i $\geq 1,3$ (115 $\mu\text{mol/l}$) u kobiet, jest związana ze zwiększonym ryzykiem otępienia w podeszłym wieku.⁷⁷ Wśród osób w dobrym i bardzo dobrym stanie zdrowia, zaburzenia czynności nerek są związane z otępieniem naczyniopochodnym, ale nie z chorobą Alzheimera.

Wskaźnik masy ciała

Stwierdzono związek między otyłością i sporadyczną chorobą Alzheimera, zwykle wyrażający się poziomem BMI w średnim wieku, a nie w podeszłym.^{78,79} Związek między BMI i otępieniem ma cechy krzywej J, co oznacza, że BMI < 20 i BMI $\geq 22,5$ są związane ze zwiększonym ryzykiem rozpoznania otępienia, począwszy od wieku średniego aż do podeszłego.⁸⁰ U kobiet, u których doszło do rozwoju choroby Alzheimera w wieku 70, 75 i 79 lat, w porównaniu z kobietami bez otępienia stwierdzano większego stopnia nadwagę. Wzrost BMI o 1 punkt w wieku 70 lat, powodował wzrost ryzyka choroby Alzheimera o 36%. U mężczyzn nie wykazano podobnej zależności.⁸¹ Wyższe BMI były także związane z niższym poziomem funkcji poznawczych oraz większym 5-letnim pogorszeniem w zakresie tych funkcji.⁸² Odwrotnie w innych badaniach⁸³⁻⁸⁵ utrata wagi w późniejszych okresach życia poprzedzała rozpoznanie i zwiększała ryzyko sporadycznej choroby Alzheimera. Spadek wagi w późniejszych okresach życia u mężczyzn był związany z rozwojem otępienia; utrata wagi zwykle postępowała szybciej od momentu diagnozy.⁸⁶ Obniżenie BMI może odzwierciedlać procesy patologiczne uczestniczące w rozwoju pojawiającej się później choroby Alzheimera.⁸³ Nawet biorąc pod uwagę opóźnienie rozpoznania, zmniejszenie masy ciała poprzedza rozpoznanie otępienia u kobiet, ale nie u mężczyzn o kilka lat. Zmniejszenie masy ciała może być związane z przedotępienną apatią, utratą inicjatywy i zaburzeniami wdechu.⁸⁵ Te, wydawałoby się sprzeczne, wyniki można prawdopodobnie wytłumaczyć dłuższą przerwą między oceną BMI lub pomiarem masy ciała, a badaniami w kierunku otępienia.^{78,87} Wydaje się, że jednak otyłość lub zwiększenie masy ciała w średnim wieku jest czynnikiem ryzyka otępienia w późniejszym okresie życia. Niski BMI w wieku starszym poprzedza rozpoznanie otępienia najprawdopodobniej dlatego, że utrata wagi jest wczesnym objawem choroby, a nie rzeczywistym czynnikiem ryzyka.

Kofeina

Russo i wsp.⁸⁸ wykazali, że kofeina, łatwo modyfikowalny czynnik środowiskowy, może działać ochronnie i zmniejszać prawdopodobieństwo wystąpienia choroby Alzheimera. Ustalenie, czy picie kawy ma istotny wpływ na rozwój choroby Alzheimera lub zaburzeń pamięci związanych z wiekiem, wymaga dalszych badań.

Czynniki oddziałujące we wczesnym okresie życia

Wczesna ekspozycja na niekorzystne czynniki socjoekonomiczne w otoczeniu dziecka, związane z wykształceniem, zatrudnieniem rodziców, żywieniem we wczesnym okresie życia, może mieć znaczenie dla rozwoju otępienia w podeszłym wieku. Niekorzystne środowisko rozwoju dziecka, charakteryzujące się miejscem zamieszkania i statusem społecznym rodziców, wydaje się być związane z wyższym ryzykiem choroby Alzheimera.⁸⁹ Ponadto stwierdzono związek między markerami wczesnego niedożywienia i mieszkaniem na wsi, a wyższym ryzykiem otępienia.⁹⁰ Blisko pięciokrotnie wyższe ryzyko otępienia jest związane z gorszym wykształceniem.⁹¹

Podsumowanie

Otępienie powstaje w wyniku oddziaływania wielu różnych procesów patologicznych, z których przynajmniej niektórym można zapobiegać lub je modyfikować. Wiele czynników ryzyka modyfikuje podatność genetyczną związaną z ApoE- $\epsilon 4$, zaś ta modyfikacja może zwiększać rolę czynników genetycznych w kontekście ekspozycji na niekorzystne czynniki środowiskowe.

Chociaż brakuje wystarczających dowodów, by ustalić ściśle rekomendacje dotyczące prewencji pierwotnej otępienia, lekarze mogą zalecać modyfikację stylu życia polegającą na regularnym wykonywaniu ćwiczeń fizycznych, zaangażowaniu w życie społeczne, aktywności intelektualnej i fizycznej, oraz unikaniu urazów głowy oraz ekspozycji na niekorzystne chemiczne i fizyczne czynniki środowiskowe. Na podstawie dotychczasowych danych, nie zaleca się stosowania estrogenów w prewencji pierwotnej. Ważne jest utrzymywanie w przez chorych w średnim wieku małego BMI, ponieważ może to istotnie zmniejszyć występowanie otępienia.

Piśmiennictwo

1. American Psychiatric Association *Diagnostic and Statistical Manual*, 4th ed, APA Press, Washington DC, 1994.
2. Clark CM, Karlawish JH. Alzheimer disease: current concepts and emerging diagnostic and therapeutic strategies. *Ann Intern Med*. 2003;138(5):400-410.

3. Hy LX, Keller DM. Prevalence of AD among whites: a summary by levels of severity. *Neurology*. 2000; 55(2):198-204.
4. Simonsick EM. Fitness and cognition: encouraging findings and methodological considerations for future work. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51:570-571.
5. Coyle JT. Use it or lose it—do effortful mental activities protect against dementia? *N Engl J Med*. 2003;348(25):2489-2490.
6. Abbott RD, White LR, Ross GW, et al. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004;292(12):1447-1453.
7. Weuve J, Kang JH, Manson JE, et al. Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA*. 2004;292(12):1454-1461.
8. Bennett DA, Schneider JA, Tang Y, et al. The effect of social networks on the relation between Alzheimer's disease pathology and level of cognitive function in old people: a longitudinal cohort study. *Lancet Neurol*. 2006;5(5):406-412.
9. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. 2006;144(2):73-81.
10. Verghese J, LeValley A, Derby C, et al. Leisure activities and the risk of amnesic mild cognitive impairment in the elderly. *Neurology*. 2006;66(6):821-827.
11. Deary IJ, Whalley LJ, Batty GD, Starr JM. Physical fitness and lifetime cognitive change. *Neurology*. 2006;67(7):1195-2000.
12. Rovio S, Kareholt I, Helkala EL, et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4(11):705-711.
13. Wilson RS, Scherr PA, Schneider JA, et al. Relation of cognitive activity to risk of developing Alzheimer disease. *Neurology*. 2007;69(20):1911-2000.
14. Berchtold NC, Kesslak JP, Cotman CW. Hippocampal brain-derived neurotrophic factor gene regulation by exercise and the medial septum. *J Neurosci Res*. 2002;68(5):511-521.
15. Phaneuf S, Leeuwenburgh C. Apoptosis and exercise. *Med Sc Sports Exerc*. 2001;33(3):393-396.
16. Crawford JG. 1996. Alzheimer's disease risk factors as related to cerebral blood flow. *Med Hypotheses*. 1996; 46(4):367-377.
17. Kril JJ, Halliday GM. Alzheimer's disease: its diagnosis and pathogenesis. *Int Rev Neurobiol*. 2001; 48:167-217.
18. Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et al. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol*. 2001;58(3): 498-504.
19. Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, et al. Physical activity, APOE genotype and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol*. 2005;161(7):639-651.
20. Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B. An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol*. 2004;3(6):343-353.
21. Breteler MM. Vascular involvement in cognitive decline and dementia. Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann NY Acad Sci*. 2000;903:457-465.
22. Stern Y, Gurland B, Tatemichi TK, et al. Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA*. 1994; 271(13):1004-1010.
23. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol*. 1997; 54(11):1399-1405.
24. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology*. 2007;69(14):1442-1450.
25. Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, et al. Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol*. 2008;65(1):113-120.
26. Bennett DA, Wilson RS, Schneider JA, et al. Education modifies the relation of AD pathology to level of cognitive function in older persons. *Neurology*. 2003;60(12):1909-1915.

27. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, et al. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63(7):1198-1202.
28. Hall CB, Derby C, LeValley A, et al. Education delays accelerated decline on a memory test in persons who develop dementia. *Neurology*. 2007;69(17):1657-1664.
29. Wang HX, Karp A, Winblad B, et al. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen Project. *Am J Epidemiol*. 2002; 155(12):1081-1087.
30. Scarmeas N, Levy G, Tang M-X, et al. Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2001;57(12):2236-2242.
31. Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et al. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA*. 2006;296(23):2805-2814.
32. Plassman BL, Havlik RJ, Steffens DC, et al. Documented head injury in early adulthood and risk of Alzheimer's disease and other dementias. *Neurology*. 2000;55(8):1158-1166.
33. Broe GA, Creasey H, Jorm AF, et al. Health habits and risk of cognitive impairment and dementia in old age: a prospective study on the effects of exercise, smoking and alcohol consumption. *Aust N Z J Public Health*. 1998;22(5):621-623.
34. Truelsen T, Thudium D, Grønbaek M. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen city heart study. *Neurology*. 2002;59(9):1313-1319.
35. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291(24):2947-2958.
36. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women. Effects on cognitive function and dementia. *JAMA*. 1998; 279(9):688-695.
37. Shumaker SA, Legault C, Thal L, et al. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2003; 289(20):2651-2662.
38. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2004;291(24):2959-2968.
39. LeBlanc ES, Janowski J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition. Systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2001; 285(11):1489-1499.
40. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone(DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006221.
41. Patrick L, McGeer and Edith G. McGeer, Inflammation of the brain in Alzheimer's disease: implications for therapy. *Journal of Leukocyte Biology*. 1999;65:412-413.
42. Rafnsson SB, Deary IJ, Smith FB, et al. Cognitive decline and markers of inflammation and hemostasis: the Edinburgh artery study. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55 (5):700-707.
43. Schram MT, Euser SM, de Craen AJ, et al. Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55(5):708-716.
44. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology*. 2007;68(22):1902-1908.
45. Beard CM, Waring SC, O'Brien PC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and Alzheimer's disease: a case-control study in Rochester, Minnesota, 1980 through 1984. *Mayo Clin Proc*. 1998; 73(10):951-955.
46. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2003;327(7407):128-131.
47. Szekeley CA, Breitner JC, Fitzpatrick AL, et al. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. *Neurology*. 2008;70(1):17-24.
48. de Craen AJ, Gussekloo J, Vrijzen B, Westendorp RG. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of dementia. *Am J Epidemiol*. 2005; 161(2):114-120.
49. Hayden KM, Zandi PP, Khachaturian AS, et al. Does NSAID use modify cognitive trajectories in the elderly? The Cache County study. *Neurology*. 2007; 69(3):275-282.
50. Weggen S, Eriksen JL, Das P, et al. A subset of NSAIDs lower amyloidogenic Abeta42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature*. 2001;414(6860): 212-216.
51. Kukar, T, Murphy, MP, Eriksen, JL, et al. Diverse compounds mimic Alzheimer disease-causing mutations by augmenting Abeta42 production. *Nat Med*. 2005;11(5):545-550.
52. Rich JB, Rasmussen DX, Folstein MF, Carson KA, Kawas C, Brandt J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995;45(1):51-55.
53. Aisen PS. Evaluation of selective COX-2 inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease. *J Pain Symptom Manag*. 2002;23(4 suppl):S35-S40.
54. ADAPT Research Group. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007; 68:1800-1808.
55. Karplus TM, Saag KG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cognitive function: do they have a beneficial or deleterious effect? *Drug Saf*. 1998;19(6):427-433.
56. Kang JH, Cook N, Manson J, et al. Low dose aspirin and cognitive function in the women's health study cognitive cohort. *BMJ*. 2007;334(7601):987.
57. Bentham P, Gray R, Sellwood E, Hills R, Crome P, Raftery J. Aspirin in Alzheimer's disease(AD2000): a randomised open-label trial. *Lancet Neurol*. 2008; 7(1):20-21.
58. Zhou Y, Su Y, Li B, Liu F. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Can Lower Amyloidogenic A {beta} 42 by Inhibiting Rho. *Science*. 2003;302(5648): 1215-1217.
59. Tyas SL, Manfreda J, Strain LA, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a population-based, longitudinal study in Manitoba, Canada. *Int J Epidemiol*. 2001;30 (3):590-597.
60. Mukamal KJ, Kuller LH, Fitzpatrick AL, Longstreth WT Jr, Mittleman MA, Siscovick DS. Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA*. 2003;289(11):1405-1413.
61. Luchsinger JA, Mayeux R. Dietary factors and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2004;3(10):579-587.
62. Campbell A. The potential role of aluminium in Alzheimer's disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2002;17 (suppl 2):17-20.
63. Bishop GM, Robinson SR, Liu Q, Perry G, Atwood CS, Smith MA. Iron: a pathological mediator of Alzheimer disease? *Dev Neurosci*. 2002;24(2-3): 184-187.
64. Yamamoto A, Shin RW, Hasegawa K, et al. Iron(III) induces aggregation of hyperphosphorylated tau and its reduction to iron(II) reverses the aggregation: implications in the formation of neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. *J Neurochem*. 2002;82 (5):1137-1147.
65. Haraguchi T, Ishizu H, Takehisa Y, et al. Lead content of brain tissue in diffuse neurofibrillary tangles with calcification(DNTC): the possibility of lead neurotoxicity. *Neuroreport*. 2001;12(18):3887-3890.
66. Cuajungco MP, Faget KY. Zinc takes the center stage: its paradoxical role in Alzheimer's disease. *Brain Res Brain Res Rev*. 2003;41(1):44-56.
67. Bush AI. Metal complexing agents as therapies for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2002;23(6): 1031-1038.
68. Lupien SJ, Nair NP, Briere S, et al. Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. *Rev Neurosci*. 1999;10(2):117-139.
69. Green RC, Cupples LA, Kurz A, et al. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE Study. *Arch Neurol*. 2003;60(5):753-759.
70. Wilson RS, Barnes LL, Mendes de Leon CF, et al. Depressive symptoms, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2002;59(3):364-370.
71. Dal Forno G, Palermo MT, Donohue JE, Karagiozis H, Zonderman AB, Kawas CH. Depressive symptoms, sex, and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 2005;57(3):381-387.
72. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer's disease: systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63(5):530-538.
73. Meeks TW, Ropacki SA, Jeste DV. The neurobiology of neuropsychiatric syndromes in dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2006;19(6):581-586.
74. Scarmeas N, Brandt J, Albert M, et al. Association between the APOE genotype and psychopathologic symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology*. 2002; 58(8):1182-1188.
75. Craig D, Hart DJ, McIlroy SP, Passmore AP. Association analysis of apolipoprotein E genotype and risk of depressive symptoms in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(2-3):154-157.
76. Rigaud AS, Traykov L, Caputo L, et al. Association of the apolipoprotein E epsilon4 allele with late-onset depression. *Neuroepidemiology*. 2001;20(4):268-272.
77. Seliger SL, Siscovick DS, Stehman-Breen CO, et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: The Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(7):1904-1911.
78. Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, et al. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol*. 2007;64(3):392-398.
79. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, et al. Obesity and vascular risk factors at midlife and the risk of dementia and Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2005; 62(10):1556-1560.
80. Rosengren A, Skoog I, Gustafson D, Wilhelmsen L. Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med*. 2005;165(3):321-326.
81. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, et al. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 2003;163(13):1524-1528.
82. Cournot M, Marquie JC, Ansiau D, et al. Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*. 2006;67(7):1208-1214.
83. Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, et al. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology*. 2005;65(6):892-897.
84. Nourhashemi F, Deschamps V, Larrieu S, et al. Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology*. 2003;60(1):117-119.
85. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, et al. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology*. 2007;69(8):739-746.
86. Stewart R, Masaki K, Xue QL, et al. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol*. 2005;62(1):55-60.
87. Sturman MT, de Leon CF, Bienias JL, Morris MC, Wilson RS, Evans DA. Body mass index and cognitive decline in a biracial community population. *Neurology*. 2008;70(5):360-367.
88. Rosso A, Lippa CF, Mossey J. Caffeine: neuroprotective functions in cognition and Alzheimer's disease. *Am J Alzheimer's Dis Other Demen*. 2008;23(5):417-422.
89. Mocerri VM, Kukull WA, Emanuel I, van Belle G, Larson EB. Early life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology*. 2000(2);54:415-420.
90. Hall KS, Gao S, Unverzagt FW, Hendrie HC. Low education and childhood rural residence: risk for Alzheimer's disease in African Americans. *Neurology*. 2000(1);54:95-99.
91. De Ronchi D, Fratiglioni L, Rucci P, Paternico A, Graziani S, Dalmondo E. The effect of education on dementia occurrence in an Italian population with middle to high socioeconomic status. *Neurology*. 1998; 50(5):1231-1238.

Komentarz



**Doc. dr hab. med.
Tadeusz Parnowski**

Wiemy, że niewiele wiemy. To może być najkrótszy komentarz do bardzo długiego artykułu. Omawianie licznych czynników ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera jest kolejną próbą opisu naszej wiedzy o zjawiskach, które mogą być odpowiedzialne za wystąpienie choroby. Za czynnik ryzyka choroby uważamy jednak takie wydarzenia zdrowotne, które w przyszłości mogą być odpowiedzialne całkowicie lub częściowo za chorobę, a więc ocena dokonywana jest po wystąpieniu choroby. Zwykle określenie potencjalnego czynnika ryzyka lub czynnika ochronnego rozpoczyna się od obserwacji, że u niektórych osób choroba występuje częściej lub rzadziej niż w populacji porównywalnej. Analiza retrospektywna pozwala na ustalenie różnic, np. choroba Alzheimera występuje rzadziej u osób leczonych wcześniej z powodu reumatoidalnego zapalenia stawów niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ) niż u osób, które nie przyjmowały NLPZ. Przeciwwapalne działanie NLPZ może więc być związane z zmniejszeniem odczynu zapalnego, który, jak się postuluje, jest jednym z elementów patomechanizmu choroby Alzheimera; palenie tytoniu uważane jest za czynnik ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera, ale jednocześnie liczne badania wykazują, że nikotyna poprawia sprawność procesów poznawczych, przyspiesza metabolizm, zwiększa przepływ krwi w naczyniach mózgowych u osób zdrowych. Papierosy mają jednak znaczący ośrodkowy wpływ na układ cholinergiczny, ale wpływają także negatywnie na układ krążenia zwiększając ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca i zwiększając nasilenie działających toksycznie wolnych rodników. Te dwa przykłady wykazują, że badanie rzeczywistych czynników ryzyka choroby wymaga prospektywnej

analizy wielu setek tysięcy osób i stwierdzenia bezpośredniego związku z chorobą. Tak się jednak nie dzieje z powodu trudności metodologicznych i kosztów. Należy zwrócić także uwagę na to, że być może niesłusznie wydzielamy poszczególne czynniki ryzyka; proces patologiczny w chorobie Alzheimera rozpoczyna się 10-20 lat przed wystąpieniem objawów klinicznych. Prawdopodobne jest, że w ciągu tego okresu uruchamiają się w organizmie liczne mechanizmy adaptacyjne i ochronne, próbujące zapobiec ostatecznej dysfunkcji. Rodzaj diety, masa ciała, uczenie się, aktywność fizyczna są czynnikami pobudzającymi neurogenezę i zwiększającymi plastyczność mózgu. Nawet jeżeli nie zatrzymują, to prawdopodobnie zmniejszają szybkość narastania depozytów β -amyloidu i nieprawidłowej fosforylacji białka tau. Być może nie istnieje pojedynczy czynnik ryzyka wystąpienia choroby, lecz swoiste połączenie różnych, współwystępujących czynników, np. wystąpienie nadciśnienia tętniczego i cukrzycy u osoby palącej tytoń z genotypem ApoE- ϵ 4/4 i okresowo obniżonym stężeniem witaminy B₁₂. Jeżeli takie połączenie czynników wystąpi u osoby podatnej na wystąpienie choroby Alzheimera (np. z mutacją genu preseniliny-1), to narusza homeostazę organizmu powodując wystąpienie kaskady zwyrodnieniowej.

Poszukiwanie czynników ryzyka jest więc obliczaniem pewnego prawdopodobieństwa, które może być bardziej lub mniej wiarygodne.

Analizowanych jest bardzo wiele czynników ryzyka. Ta znaczna liczba może oznaczać, że albo etiopatogeneza choroby Alzheimera jest niezwykle skomplikowana, albo, że badamy nie te czynniki, które są istotne (tzn. bezpośrednio związane z patogenezą); niemniej jednak wydaje się, że dzięki wiedzy o przyczynach i przebiegu choroby możemy określić czynniki pierwszorzędowe czyli związane z głównym mechanizmem patologicznym, które są bardziej swoiste dla choroby Alzheimera i wtórne czynniki ryzyka, które są skutkiem wcześniejszych patomechanizmów.

Konfrontowanie czynników ryzyka i działań prewencyjnych odbywa się równoległe do zwiększającej się wiedzy o chorobie

Alzheimera. Obserwacje związane z protekcyjnym działaniem estrogenów (co znalazło uzasadnienie w wynikach badań podstawowych sugerujących ochronny wpływ na neurony cholinergiczne) uruchomiły szereg badań nad prewencyjnym działaniem estrogenów u kobiet w okresie menopauzalnym (HTZ), czego skutkiem były sugestie stosowania HTZ w zapobieganiu chorobie Alzheimera. Późniejsze badania katamnetyczne prowadzone w latach 2003-2005 nie potwierdziły jednak tej tezy.

Przed wprowadzeniem zaleceń prewencyjnych, analiza czynników ochronnych wymaga więc potwierdzenia w licznych, najlepiej prospektywnych badaniach.

Wiek uważany jest za pewny czynnik ryzyka wystąpienia choroby Alzheimera („choroba Alzheimera jest związana z wiekiem, lecz nie jest zależna od wieku”), co jest zrozumiałe w kontekście zarówno zwiększonej liczby mutacji genów (koncepcja mutacji somatycznej), jak i kumulacji toksycznych dla organizmu „odpadów” (koncepcja powstawania patologicznych białek). Ale także w wieku podeszłym dochodzi do osłabienia układu sercowo-naczyniowego, którego mikrouszkodzenia w ośrodkowym układzie nerwowym mogą odpowiadać za zwiększanie się liczby depozytów β -amyloidu. W takim kontekście jest to nieuniknione, ale modyfikowalny czynnik ryzyka.

Prewencja w chorobie Alzheimera dotyczy głównie postaci sporadycznej, występującej w wieku podeszłym, częstszej od tzw. postaci występującej rodzinie (FAD). W związku z możliwością dynamicznego zwiększania się liczby czynników szkodliwych w ciągu życia, jedynym logicznym (dopóki nie poznamy etiopatogenezy) podejściem prewencyjnym jest gerontoprofilaktyka. Powinna rozpoczynać się we wczesnej młodości wyuczeniem u dziecka prowadzenia aktywnego życia (fizycznego, intelektualnego), socjalizacji i unikania czynników toksycznych. Taki rodzaj życia wpływa korzystnie na organizm, m.in. stabilizuje ciśnienie tętnicze krwi, zwalnia czynność serca, pozwala na utrzymanie odpowiedniej masy ciała, pobudza układ cholinergiczny, układ nagrody, stając się jedynym oczywistym modelem życia.

II Klinika Psychiatryczna
Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie