

SYMPOZJUM – CHOROBY OTĘPIENNE

Tomasz Sobów

Received: 10.05.2006

Accepted: 01.06.2006

Published: 30.06.2006

Modyfikowalne czynniki ryzyka rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych: co możemy zrobić, aby uniknąć otępienia?

Alzheimer's disease as preventable illness: a risk factors based approach

Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego i Zaburzeń Psychotycznych, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Adres do korespondencji: dr n. med. Tomasz Sobów, Klinika Psychiatrii Wieku Podeszłego & Zaburzeń Psychotycznych,

Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Czechosłowacka 8/10, 92-216 Łódź, tel. 042 675 72 60, e-mail: tmsobow@csk.umed.lodz.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Starzenie się populacji krajów wysoko rozwiniętych i rozwój medycyny (dający w efekcie spadek śmiertelności głównie z powodu chorób zakaźnych, chorób nowotworowych i chorób układu krążenia) prowadzą do wzrostu prevalencji związanych z wiekiem chorób neurozwyrodnieniowych, przede wszystkim choroby Alzheimera. Obserwuje się także stały wzrost kosztów związanych z otępieniem, zarówno bezpośrednio dla chorych i ich bliskich, jak i dla systemów ochrony zdrowia i opiekuńczych. Szacuje się, że skuteczna strategia prewencyjna, opóźniająca wystąpienie objawów otępienia o 5 lat (a więc w istocie tylko modyfikująca przebieg choroby), zmniejszyłaby światowe koszty o 20%. Intensywnie badane są strategie oparte o interwencje farmakologiczne, m.in. z wykorzystaniem statyn, leków przeciwzapalnych, leków hormonalnych, witamin, preparatów pochodzenia naturalnego, a nawet inhibitorów cholinesterazy. Szereg zidentyfikowanych obecnie czynników ryzyka może być jednak przedmiotem interwencji nefarmakologicznych, głównie dotyczących stylu życia oraz interwencji profilaktycznych we wczesnym okresie rozwojowym. W pracy omówiono potencjalnie modyfikowalne czynniki ryzyka choroby Alzheimera i, opartych o współczesny stan wiedzy, możliwości nefarmakologicznych działań profilaktycznych. Szczególną uwagę poświęcono koncepcji rezerwy poznawczej i bazujących na niej strategiach związanych z treningami funkcji poznawczych, aktywnością fizyczną, prawidłową dietą, czy utrzymywaniem bogatej sieci kontaktów społecznych. Jakkolwiek nie można obecnie sformułować żadnych jednoznacznych rekomendacji, coraz więcej danych wskazuje na to, że – niezależnie od czynników natury biologicznej (w tym genetycznych) – ryzyko wystąpienia choroby Alzheimera jest mniejsze, a wiek wystąpienia pierwszych objawów późniejszy u osób aktywnych fizycznie i umysłowo, dbających o sprawność układu sercowo-naczyniowego oraz (prawdopodobnie) ograniczających liczbę kalorii w diecie, bez jednoczesnego indukowania niedoborów witaminowych.

SŁOWA KLUCZOWE: choroba Alzheimera, otępienie, prewencja, dieta, aktywność fizyczna, aktywność umysłowa

Summary

The prevalence of dementias in westernized countries, including Alzheimer's disease, is on the rise, mainly due to graying of the populations as well as to the advances of treatment and care of infectious diseases, cancer and cardiovascular disorders, which all lead to a decreased mortality rate in the elderly. The costs of dementia care worldwide grows on parallel, including both direct and indirect cost for patients and their families, as

well as health care systems. It has been estimated that modifying strategy delaying the onset of dementia symptoms of merely 5 years would have already a major impact of both prevalence and costs. Several drugs have been proposed as potentially delaying or preventing dementia, including statins, non-steroid anti-inflammatory drugs, hormonal therapies, vitamins, natural products and even cholinesterase inhibitors; none of them have been, however, approved for that purpose yet. A number of risk factors might be, on the other hand, managed by non-pharmacological interventions, including lifestyle modifications and early life prevention strategies. In this paper I review current strategies based mainly on cognitive reserve hypothesis. Although no definite recommendations are possible at this point, it looks as if some general issues might already be raised. According to current estimates elderly who keep physically and mentally active, taking care of their cardiovascular fitness as well as moderately restricting their caloric intake (without compromising vitamins and micro-nutrients) might delay the onset of dementia of several years or even reduce a total risk of developing dementia.

KEY WORDS: Alzheimer's disease, dementia, prevention, diet, fitness, mental activity

Zmiany demograficzne obserwowane w ciągu ostatnich dziesięcioleci spowodowały, zwłaszcza w krajach wysoko rozwiniętych, relatywny wzrost prevalencji chorób związanych z wiekiem. Otępienia, bez względu na domniemaną etiologię, stanowią coraz poważniejszy problem epidemiologiczny, a przewidywania demografów – przy zakładanym braku skutecznego leczenia i/lub metod prewencji – mówią o nawet 10-krotnym wzroście ich rozpowszechnienia w ciągu najbliższych kilkudziesięciu lat⁽¹⁾. Neurobiologia otępień nie pozostawia też wielkich wątpliwości co do możliwości ich skutecznego leczenia w fazie jawnych objawów klinicznych. Stąd istotna wartość potencjalnych strategii zapobiegawczych, przede wszystkim w aspekcie możliwej prewencji pierwotnej. Nie bez znaczenia są również koszty. Na tegorocznej konferencji Alzheimer's Association w Madrycie przedstawiono pierwsze szacunki ogólnoświatowych kosztów choroby Alzheimera. Uwzględniając koszty pośrednie zostały one oszacowane na blisko 250 miliardów dolarów rocznie⁽²⁾.

W poniższym przeglądzie piśmiennictwa przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju otępień i proponowanych strategii dla zmniejszenia szans rozwoju zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia. Podjęto zatem próbę odpowiedzi na prowokacyjne pytanie: czy poprzez aktywne działania prewencyjne możemy ograniczyć ryzyko zachorowania na otępienie? Z rozważań celowo wyłączono możliwości farmakologicznej prewencji, omówionej obszernie uprzednio⁽³⁾.

KONCEPCJA REZERWY POZNAWCZEJ

Hipoteza rezerwy poznawczej powstała jako próba odpowiedzi gerontologów na pytanie: dlaczego, mimo ogólnego wzrostu prevalencji zaburzeń funkcji poznawczych wraz z wiekiem, niektóre osoby pozostają poznawczo sprawne do późnego okresu życia. Hipoteza rezerwy po-

zawczej zakłada, że indywidualne różnice w sprawności umysłowej są związane z biologicznymi różnicami dotyczącymi mózgu (ośrodkowego układu nerwowego) i wynikającymi z nich możliwościami lepszej kompensacji związanego z wiekiem (nieuniknionego?) uszkodzenia neuronów. Klinicznie osoby o lepszej rezerwie mózgowej mają charakteryzować się, m.in. skuteczniejszymi strategiami rozwiązywania problemów. A zatem osoby takie wprawdzie podlegają tym samym procesom biologicznym (starzenia się organizmu), ale jako wyposażone w skuteczniejsze metody radzenia sobie (kompensacji) to później, jeżeli w ogóle, rozwijają klinicznie istotne deficyty poznawcze⁽⁴⁾. Badania oparte o koncepcję rezerwy poznawczej wskazują na kilka potencjalnych grup czynników, które mogą mieć na nią wpływ: genetycznych, czynnikach działających we wczesnym rozwoju oraz czynnikach działających w okresie dorosłości i „przedstarczym”.

GENETYCZNA PREDYSPOZYCJA

Ostatnie badania wskazują, że czynniki genetyczne mają kluczowe znaczenie dla naszego funkcjonowania poznawczego. Szacuje się, że geny są odpowiedzialne za 40-80% wariacji zmienności w wynikach testów badających funkcje poznawcze⁽⁵⁾. Co jednak ciekawe, wpływ ten wydaje się być mniejszy w starszych przedziałach wiekowych, co wskazywać może na istotną rolę czynników środowiskowych⁽⁶⁾.

W przypadku niektórych otępień zidentyfikowano genetyczne czynniki predysponujące. Najbardziej znanym jest polimorfizm allelu ϵ w genie dla białka transportującego cholesterol, apolipoproteinie E. Nawet jednak najbardziej podwyższająca ryzyko wczesnego zachorowania i rzadka w populacji ogólnej kombinacja alleli $\epsilon4\epsilon4$ nie stanowi o 100% ryzyku zachorowania, co ponownie wskazuje nie tylko na prawdopodobnie istniejące inne czynniki natury genetycznej (polimorfizmy genów?), ale na możliwe znaczenie czynników środowiskowych.

SZKODLIWE I PROTEKCYJNE CZYNNIKI DZIAŁAJĄCE W OKRESIE ROZWOJOWYM

Różnice w funkcjonowaniu poznawczym obserwowane w dzieciństwie wpływają na ryzyko rozwoju i czas pojawienia się zaburzeń poznawczych (i ewentualnie otępienia) w wieku podeszłym. W trwającej 50 lat obserwacji wykazano, że wyniki w testach badających funkcje poznawcze przeprowadzonych w dzieciństwie, a także osiągnięcia szkolne pozwalają przewidzieć stan funkcji poznawczych w wieku podeszłym⁽⁷⁾. W innym badaniu wykazano wpływ podobnych parametrów na ryzyko rozwoju otępienia⁽⁸⁾. Z ryzykiem rozwoju otępienia i/lub gorszym funkcjonowaniem poznawczym wiązano także niski status społeczny rodziców⁽⁹⁾, posiadanie licznego rodzeństwa oraz dorastanie w mieście⁽¹⁰⁾, a także występowanie urazów (w tym w przebiegu ciąży i porodu) i innych patologii w okresie rozwojowym⁽¹¹⁾. Wszystkie powyższe obserwacje zdają się układać w spójną całość, pokazując wpływ negatywnie działających czynników w okresie rozwojowym na funkcje poznawcze w wieku podeszłym. Wiele badań wskazuje na znaczenie osiągnięć szkolnych i poziomu formalnego wykształcenia jako czynnika istotnego w rozwoju klinicznie jawnych zaburzeń poznawczych. Im wyższy formalny poziom wykształcenia, tym lepsze funkcje poznawcze w wieku podeszłym⁽⁷⁾ i niższe ryzyko wystąpienia otępienia^(8,12). Niektórzy badacze wskazują jednak, że zależność między poziomem wykształcenia, choć wielokrotnie potwierdzona w różnych kohortach, może być wtórna do negatywnych czynników socjoekonomicznych i zakłóceń prawidłowego rozwoju mózgu, działania negatywnych czynników w dorosłości, np. narażeń zawodowych (osoby gorzej wykształcone częściej wykonują prace wymagające bezpośredniego kontaktu z potencjalnie szkodliwymi substancjami lub czynnikami natury fizycznej, jak promieniowanie) lub stylu życia (osoby gorzej wykształcone są częściej otyłe, mniej aktywne fizycznie, częściej palą papierosy, etc.)⁽¹³⁾. Istnieje także opinia, że zależność ta jest w ogóle nieprawdziwa i wynika wyłącznie z faktu, że lepiej wykształcone osoby wprawdzie gorzej funkcjonują poznawczo z wiekiem (tak jak wszyscy inni badani), ale i tak lepiej rozwiązują testy oceniające te sprawności (co może wynikać z treningu) i stąd rzadziej pada u nich diagnoza otępienia⁽¹⁴⁾.

CZYNNIKI PROTEKCYJNE DZIAŁAJĄCE W DOROSŁOŚCI

Istnieje szereg ciekawych obserwacji dotyczących osób po 40. roku życia, a wskazujących na pewne ich zachowania, które pozwalają przewidywać późniejszy rozwój otępienia. Część z tych obserwacji dotyczy stosowania niektórych leków (np. hormonalnej terapii zastępczej) i zostanie omówiona w innym miejscu. Pokazano jednak także, że ryzyko otępienia jest mniejsze u osób, które wy-

konują zawody wymagające większej aktywności umysłowej (np. nauczyciele, zwłaszcza pracujący w szkołach średnich)⁽¹⁵⁾, a także częściej korzystają z aktywnych form wypoczynku^(16,17) i mają szerszą sieć kontaktów społecznych⁽¹⁸⁾. Wyniki te wspierają także obserwacje bliźniąt, które oceniano w zakresie funkcji poznawczych w 20 lat po wypełnieniu ankiet dotyczących form wypoczynku i hobby⁽¹⁹⁾.

Wszystkie te obserwacje mogą być tłumaczone w kontekście hipotezy rezerwy poznawczej, podtrzymywanej poprzez stałą stymulację intelektualną^(4,20). Istnieje również pogląd, że decydującym czynnikiem jest redukcja szeroko rozumianego stresu oraz większe przepływy mózgowe i sprawniejsza ich regulacja u osób aktywnych intelektualnie i społecznie, a zatem mechanizmy znacznie bardziej „biologiczne”⁽¹⁸⁾. Niektórzy badacze interpretują jednak powyższe wyniki bardziej sceptycznie – uważają, że mniejsze zaangażowanie w wymagające czynności (w tym aktywne formy wypoczynku) i mniejsza liczba interakcji społecznych może być, alternatywnie, nie czynnikiem ryzyka otępienia w wieku późniejszym, a raczej bardzo wczesnym przejawem gorszego funkcjonowania poznawczego. W takim rozumieniu byłoby to raczej wczesne behawioralne markery otępienia, a nie czynniki ryzyka *per se*⁽²¹⁻²³⁾.

AKTYWNY TRENING FUNKCJI POZNAWCZYCH W WIEKU PODESZŁYM

W ostatnich latach podjęto szereg badań w celu ustalenia, czy aktywne strategie treningu funkcji poznawczych stosowane u osób starszych wpływają na ryzyko wystąpienia otępienia lub na tempo narastania deficytu poznawczego. Podstawę teoretyczną dla takich prób stanowią badania wskazujące, że mózg człowieka nawet u osób w wieku podeszłym reaguje na aktywność intelektualną co najmniej na poziomie poprawy neuroprzeżywalności, przepływu krwi, a być może także neurogenezy⁽²⁴⁻²⁶⁾. W latach 90. ubiegłego wieku pojawiły się (początkowo na rynku amerykańskim) komercyjnie dostępne programy komputerowe o charakterze treningów pamięci. Osoby ćwiczące pamięć za pomocą tego typu oprogramowania w istocie lepiej później wykonują testy neuropsychologiczne⁽²⁷⁾. Pozytywny efekt na funkcje poznawcze wykazano także w przypadku stosowania elementów terapii poznawczej nastawionej na wzmocnienie pozytywnych przekonań o własnej sprawności, podejmowanie prób i niezrażanie się niepowodzeniami⁽²⁸⁾. Aspekt poprawy wiary w siebie i przekonania o własnej sprawności jako istotnego czynnika poprawiającego funkcje poznawcze podkreślono w metaanalizie badań oceniających różnego typu treningi poznawcze⁽²⁹⁾. W jedy-
nym randomizowanym, kontrolowanym badaniu tego typu (ACTIVE – The Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly) wzięło udział blisko 3000 ochotników z 6 amerykańskich miast, których podzielo-

no na 4 grupy: trzy z nich podjęły jeden z zaplanowanych i przeprowadzonych przez przeszkolonych instruktorów treningów (nacelowanych odpowiednio na pamięć, myślenie logiczne i wnioskowanie oraz tempo przetwarzania informacji), czwarta pozostała bez interwencji. Ochotnikom zaoferowano w sumie 10 sesji w ciągu 4 tygodni oraz sesję wzmacniającą po 2 tygodniach przerwy. We wszystkich ocenianych domenach trening okazał się być skuteczny – uzyskano istotne poprawy w obszernej baterii testów neuropsychologicznych. Co więcej, efekt utrzymywał się przez 2 lata⁽³⁰⁾. Warto podkreślić jednak, że powyższy dotyczył osób bez zaburzeń funkcji poznawczych (a zatem wyłączano osoby z nawet niewielkimi deficytami) oraz że rekrutacja nie była losowa, włączano ochotników (a więc osoby zmotywowane) zamieszkających w miastach i o relatywnie wysokim poziomie formalnego wykształcenia. Stąd generalizacja wyników wydaje się być wątpliwa⁽³⁰⁾.

Mimo powyższych wątpliwości, pozytywny wpływ treningu funkcji poznawczych (zarówno przeprowadzanych przez instruktora, jak i wykonywanych samodzielnie) na poprawę w wynikach testów neuropsychologicznych ocenianych różne domeny poznawcze zdaje się być dość dobrze udokumentowany. Problem pojawia się przy próbie oceny, jak ta poprawa w testach przekłada się na codzienne funkcjonowanie, bowiem wynik jest rozczarowujący. Analiza wyników różnych badań wskazuje, że nie obserwuje się praktycznie żadnej poprawy w codziennym funkcjonowaniu. Taki negatywny wynik dotyczył zarówno treningów samodzielnych, jak i prowadzonego przez instruktorów programu ACTIVE^(30,31). Jego interpretacja może być co najmniej dwójaka. Entuzjaści treningów funkcji poznawczych uważają, że brak wpływu na codzienne funkcjonowanie obserwowany w badaniach wynika z doboru grupy badanej (osoby dobrze funkcjonujące) i efektu „sufitowego” stosowanych narzędzi do oceny codziennego funkcjonowania. Sceptycy uważają natomiast, że wprawdzie osoby poddawane treningom lepiej rozwiązują testy, ale fakt, że nie funkcjonują lepiej oznacza, że stosowane metody są w istocie niepraktyczne⁽³¹⁾. Nie wydaje się też, aby na obecnym etapie badań można było zalecać trening funkcji poznawczych u zdrowych i dobrze funkcjonujących starszych osób jako metodę zapobiegania otępieniu⁽³²⁾. Niewiele danych wspiera także hipotezę, że trening funkcji poznawczych u osób z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi zapobiega rozwinięciu się pełnoobjawowego otępienia, choć – warto to podkreślić – liczba dobrze udokumentowanych wyników badań jest niewielka, a szersze ich omówienie wykracza poza ramy tego opracowania.

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

Szereg badań eksperymentalnych na zwierzętach pokazało, że regularna aktywność fizyczna przekłada się bezpośrednio na występowanie chorób związanych z wie-

kiem, ogólną sprawność (w tym poznawczą) oraz długość życia. Badania na ludziach, znacznie mniej liczne, zdają się potwierdzać te obserwacje także w aspekcie funkcji poznawczych. Badania retrospektywne wskazują, że osoby, które zachorowały następnie na chorobę Alzheimera wykazywały w wieku średnim mniejszą aktywność fizyczną niż zdrowi⁽³³⁾. Podobne wyniki uzyskano w prospektywnym badaniu kanadyjskim (The Canadian Study of Heath and Aging), w którym potwierdzono „protektynny” wpływ regularnych ćwiczeń fizycznych na ryzyko rozwoju otępienia, bez względu na jego domniemaną etiologię⁽³⁴⁾. Metaanaliza badań oceniających możliwy związek między aktywnością fizyczną, a ryzykiem pojawienia się zaburzeń funkcji poznawczych wykazała ponadto, że trening aerobowy jest specyficznym rodzajem ćwiczeń o korzystnym działaniu⁽³⁵⁾. Ta konkluzja prowadzi do teorii, że w istocie chodzić tu może nie tyle o ćwiczenia fizyczne *per se*, a raczej o wydolność wysiłkową układu krążenia (*vascular fitness*). Wykazano na przykład, że regularne ćwiczenia aerobowe (ale nie siłowe) zmieniają przepływ krwi w mózgu zbliżając parametry do wyników ludzi młodych⁽³⁵⁾, a także wpływają korzystnie na neuroanatomię mózgu – zmniejszając związany z wiekiem zanik tkanki mózgowej⁽³⁶⁾. Szczególnie ciekawa wydaje się być obserwacja, że domenami poznawczymi najlepiej odpowiadającymi na regularne ćwiczenia fizyczne są tempo przetwarzania informacji oraz funkcje wykonawcze, czyli związane z procesami patologicznymi najbardziej typowo obecnymi we wczesnych fazach otępień, niezależnie od ich etiologii⁽³⁷⁾. Wszystkie powyższe wyniki, jakkolwiek układające się w spójną całość, pozostawiają jednak pole do wątpliwości natury etiopatogenetycznej. Nie jest bowiem jasne, czy niska aktywność fizyczna (podobnie jak niska aktywność intelektualna i ograniczone życie społeczne) po 50. roku życia jest czynnikiem ryzyka dla rozwoju otępienia, czy też może bardzo wczesnym jego przejawem? Typowe dla wczesnych faz zespołów otępiennych wycofywanie się z aktywności i postępująca apatia mogą być przyczyną zmiany zachowania chorych, także w aspekcie ich aktywności fizycznej. Nie przeprowadzono dotąd także żadnych dobrze zaplanowanych badań interwencyjnych, zatem zalecanie regularnych ćwiczeń fizycznych (w aspekcie prewencji pierwotnej lub wtórnej otępień), choć wydaje się intuicyjnie uzasadnione, nie znajduje jednoznacznego umocowania w wynikach badań. Wprawdzie jest dość oczywiste, że za pomocą ćwiczeń aerobowych poprawi się *vascular fitness*⁽³⁵⁾ oraz redukcji ulegną naczyniowe czynniki ryzyka wystąpienia otępienia^(21,38), nie wiadomo jednak ani jak wcześniej należałoby podjąć regularne ćwiczenia, ani o jakiej intensywności, ani zwłaszcza jakiego typu⁽³⁹⁾.

OGÓLNA DBAŁOŚĆ O STAN ZDROWIA

Istnieje wiele badań wskazujących na szereg potencjalnie modyfikowalnych czynników zdrowotnych (głównie tzw.

naczyniowych), jako potencjalnych czynników podwyższających ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych i otępienia^(3,21). Ich skuteczna kontrola mogłaby zatem w sposób istotny ograniczyć zachorowalność. Dostępne dane budzą jednak wiele kontrowersji, a najwięcej z nich dotyczy nadciśnienia tętniczego⁽⁴⁰⁾. Badania pokazują bowiem, że nadciśnienie tętnicze, jako takie, jest relatywnie rzadkie u osób z jawną chorobą Alzheimera, często natomiast stwierdza się u tych osób występowanie okresu nadciśnienia tętniczego na wiele lat przed pojawieniem się objawów dysfunkcji poznawczych oraz następczy jego, zwykle wieloletni, spadek⁽⁴¹⁻⁴³⁾. Nie jest zatem jasne, czy nadciśnienie w wieku średnim jest czynnikiem ryzyka rozwoju otępienia typu Alzheimera (a zatem powinno być rygorystycznie leczone), czy też może raczej jest wczesnym objawem choroby i jego leczenie prawdopodobnie nie będzie miało wpływu na rozwój jawnych klinicznie deficytów poznawczych. Nie wiadomo także na pewno, czy efektywne leczenie nadciśnienia tętniczego ma znaczenie jako prewencja wtórna (otępienia naczyniopochodnego i/lub mieszanego), bowiem wyniki kilku prospektywnych badań są rozbieżne i wskazują raczej na specyficzne działanie niektórych leków, niż na wpływ samego obniżania ciśnienia tętniczego poniżej wartości referencyjnych⁽³⁾. Bardziej spójne są wyniki badań dotyczące potencjalnego znaczenia prawidłowej regulacji metabolizmu glukozy. Cukrzyca typu 2 jest uważana za potwierdzony czynnik ryzyka rozwoju otępienia lub narastania deficytu funkcji poznawczych⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾. Brak prospektywnych badań klinicznych uniemożliwia jednak sformułowanie jednoznacznych zaleceń, zwłaszcza w zakresie wymaganych wartości referencyjnych oraz dotyczących wyboru leczenia (insulina *versus* leczenie doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi).

CZYNNIKI DIETETYCZNE

Istnieją dwie grupy badań dotyczących związku nawyków żywieniowych i diety z rozwojem zaburzeń funkcji poznawczych. Pierwsza z nich dotyczy jakościowych aspektów diety: zawartości składników mineralnych i witamin, spożycia podstawowych składników odżywczych, zwłaszcza tłuszczów oraz szczególnych elementów diety, takich jak napoje alkoholowe, kawa czy herbata. Inne badania analizowały liczbę przyjmowanych kalorii, próbując ustalić, czy dobrodziejstwa ograniczenia spożycia kalorii, znane z badań eksperymentalnych na zwierzętach, dotyczą także człowieka. Niewątpliwie znaczenie dla rozwoju deficytów poznawczych mogą mieć niedobory witaminy B₁₂ i kwasu foliowego, które – według niektórych autorów – mogą dotyczyć nawet 15% osób po 65. roku życia^(47,48). Mechanizm niekorzystnego działania tych niedoborów jest prawdopodobnie złożony; na poziomie mózgu niewątpliwie skutkuje zaburzeniami syntezy serotoniny, dopaminy i noradrenaliny, obwodowo powoduje hiperhomocysteinemię związaną z rozwojem

patologii naczyń^(48,49). Znaczenie dla prawidłowego funkcjonowania mózgu ma też dostarczanie w diecie innych witamin, takich jak witamina C, witamina E i β-karoten. Obserwowano związek między niskimi poziomami tych witamin w surowicy, a pogarszaniem się funkcji poznawczych i otępieniem. Co ciekawe, protekcyjny efekt dostarczania witamin prawdopodobnie dotyczy raczej wzbogaconej w odpowiednie produkty diety, niż farmaceutycznych suplementów⁽⁵⁰⁻⁵²⁾. Znaczenie popularyzowanej i powszechnie zalecanej diety ubogiej w cholesterol nigdy nie zostało jednoznacznie udokumentowane, zwłaszcza jeśli chodzi o chorobę Alzheimera. Natomiast ryzyko rozwoju otępienia okazało się być niższe u osób przyjmujących statyny⁽⁵³⁾, co może być interpretowane jako pośredni dowód na rolę cholesterolu w patogenezie otępień⁽⁵⁴⁾. Również korzystna może być dieta obfita w nienasycone tłuszcze, czyli wzbogacona w ryby, orzechy i oliwę z oliwek, czy też szeroko rozumiana dieta śródziemnomorska^(55,56).

Istnieją dowody na protekcyjne działanie umiarkowanego spożycia alkoholu. Niektórzy badacze wskazują na czerwone wino jako źródło potencjalnych korzyści zdrowotnych (postuluje się znaczenie resweratrolu, związku o działaniu antyoksydacyjnym), inni uważają, że chodzi o działanie samego alkoholu (antyagregacyjne, obniżające poziomy lipidów i indukujące ośrodkową syntezę acetylocholino), bez względu na rodzaj napoju^(57,58). Doniesienia dotyczące dobroczynnego wpływu picia zielonej herbaty, innych napojów podobnych do herbaty (np. rooibos), a także kawy i kakao, choć wspierane licznymi badaniami eksperymentalnymi, są trudne do jednoznacznej oceny.

Badania na zwierzętach doświadczalnych wielokrotnie wskazywały, że ograniczenie liczby przyjmowanych kalorii to czynnik wydłużający życie, poprawiający ogólną sprawność (zwłaszcza w zakresie układu krążenia) oraz wykazujący korzystne działania na układ hormonalny i odpornościowy. Badania na ludziach nie są jednak jednoznaczne. Krótkoterminowe stosowanie restrykcyjnej diety może mieć niekorzystne działanie na sprawność poznawczą⁽⁵⁹⁾, a spadek masy ciała może zwiastować (być czynnikiem ryzyka?) rozpoczynające się otępienie⁽⁶⁰⁾. Z drugiej strony, w prospektywnym badaniu klinicznym wskazano, że długoterminowe ograniczenia w spożyciu kalorii mogą być czynnikiem protekcyjnym w aspekcie rozwoju deficytów funkcji poznawczych i otępienia⁽⁶¹⁾. Badacze sugerują ponadto, że korzystne działanie ograniczenia liczby kalorii jest warunkowe i zależy od jednoczesnego prawidłowego zaopatrzenia w mikroelementy i witaminy, zwłaszcza kwas foliowy⁽⁶²⁾.

LEKI

Opis znaczenia stosowania leków i parafarmaceutyków w prewencji otępienia wykracza poza ramy tego opracowania⁽³⁾. Wypada zatem tylko przypomnieć o badaniach,

które sugerują możliwe działanie zapobiegawcze takich leków, jak statyny, niesterydowe leki przeciwzapalne lub estrogeny (w ramach hormonalnej terapii zastępczej). Podkreślić należy, że żadne z tych doniesień nie zostało w sposób jednoznaczny potwierdzone i że stosowanie wyżej wymienionych leków jako prewencji otępień jest, na obecnym etapie wiedzy, niewątpliwie przedwczesne.

PODSUMOWANIE

Sprawność intelektualna człowieka w wieku podeszłym, w tym obecność otępienia, jest uwarunkowana wieloczynnikowo. Niektóre z czynników, jak polimorfizmy czy mutacje genów, a także wiek mają charakter z natury niemodyfikowalny. Istnieje jednak szereg czynników, wiele z nich niezbyt dokładnie poznanych, na które możemy mieć bezpośredni wpływ. Aktywność intelektualna, społeczna i fizyczna, prawidłowa (zbilansowana i niskokaloryczna) dieta, czy umiarkowane spożycie alkoholu wydają się być najlepiej udokumentowanymi czynnikami tego typu. Pamiętać jednak warto, że wszystkie wymienione w artykule potencjalnie ochronne (lub szkodliwe) czynniki zostały zidentyfikowane w oparciu o obserwacje kliniczne lub epidemiologiczne – te ostatnie retrospektywne lub przeprowadzone (obciążoną wieloma ograniczeniami) metodą przypadku – kontrola. Dla jednoznacznego potwierdzenia ich efektywności niezbędne są randomizowane badania kliniczne i/lub długoterminowe obserwacje dużych kohort pacjentów poddających się systematycznie reżimowi odpowiednich interwencji. Pomimo tych oczywistych ograniczeń metodologicznych, koncepcja modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju otępień jest niewątpliwie atrakcyjna i może przynieść w najbliższych latach szereg fascynujących i implementowalnych w praktyce odkryć.

Istniejące dane zdają się także potwierdzać słuszność greckiego ideału wychowania *καλὸς καγαθὸς* (*kalos kagathos*, piękny i dobry) i filozofii życiowej wyznawanej przez antycznych olimpijczyków, która – w dużym uproszczeniu – nawoływała do łączenia aktywności umysłowej i fizycznej, by osiągnąć długie życie i szczęście. W tej koncepcji pięknie komponują się także obserwacje wskazujące na depresję i neurotyczne cechy osobowości – jako potencjalny czynnik ryzyka albo wczesny przejaw otępienia^(63,64). Nietrudno też dostrzec, że wyłaniające się z wyników badań wstępne możliwości prewencyjne otępień są w istocie wskazówkami wiodącymi do „dobrego starzenia się” (*successful aging*) na poziomie efektu behawioralnego oraz aktywacji procesów neuroprotektoryjnych, ograniczonych w naturalny sposób genetycznie na poziomie molekularnym⁽⁶⁵⁾.

PIŚMIENNICTWO:

1. Evans D.: Estimated Prevalence of Alzheimer's Disease in the United States. *Milbank Q* 1990; 68: 267-289.
2. Winblad B., Wimo A., Jönsson L.: The worldwide direct costs and costs of informal care of dementia. *Alzheimer's & Dementia* 2006; 2 (suppl. 1): 19.
3. Sobów T.: Farmakologiczne metody prewencji pierwotnej i wtórnej otępień. *Akt. Neurol.* 2004; 4 (3): 195-200.
4. Stern Y.: What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2002; 8: 448-460.
5. Plomin R.: Genetics and general cognitive ability. *Nature* 1999; 402: C25-C29.
6. Finkel D., Pedersen N.L.: Processing speed and longitudinal trajectories of change for cognitive abilities: the Swedish adoption/twin study of aging. *Aging Neuropsychol.* 2004; 11: 325-345.
7. Plassman B.L., Welsh K.A., Helms M. i wsp.: Intelligence and education as predictors of cognitive state in late life: a 50-year follow-up. *Neurology* 1995; 45: 1446-1450.
8. Schmand B., Smit J.H., Geerlings M.I., Lindeboom J.: The effects of intelligence and education on the development of dementia. A test of the brain reserve hypothesis. *Psychol. Med.* 1997; 27: 1337-1344.
9. Kaplan G.A., Turrell G., Lynch J.W. i wsp.: Childhood socioeconomic position and cognitive function in adulthood. *Int. J. Epidemiol.* 2001; 30: 256-263.
10. Mocerri V.M., Kukull W.A., Emanuel I. i wsp.: Early-life risk factors and the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2000; 54: 415-420.
11. Bidzan L.: Wydarzenia niekorzystne w okresie dzieciństwa, a zaburzenia psychiczne w wieku podeszłym. *Psychiatr. Pol.* 2006; 40: 129-138.
12. Mortimer J.A., Snowdon D.A., Markesbery W.R.: Head circumference, education and risk of dementia: findings from the nun study. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2003; 25: 671-679.
13. Gilteard C.J.: Education and Alzheimer's disease: a review of recent international epidemiological studies. *Aging Ment. Health* 1997; 1: 33-46.
14. Swanwick G.R., Coen R.F., Maguire C.P. i wsp.: The association between demographic factors, disease severity and the duration of symptoms at clinical presentation in elderly people with dementia. *Age Ageing* 1999; 28: 295-299.
15. Andel R., Crowe M., Pedersen N.L. i wsp.: Complexity of work and risk of Alzheimer's disease: a population-based study of Swedish twins. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2005; 60: P251-P258.
16. Verghese J., Lipton R.B., Katz M.J. i wsp.: Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2508-2516.
17. Wilson R.S., Mendes DeLeon C.F., Barnes L.L. i wsp.: Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer's disease. *JAMA* 2002; 287: 742-748.
18. Fratiglioni L., Paillard-Borg S., Winblad B.: An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol.* 2004; 3: 343-353.
19. Crowe M., Andel R., Pedersen N.L. i wsp.: Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J. Gerontol. B Psychol. Sci. Soc.* 2003; 58B: 249-255.
20. Scarmeas N., Stern Y.: Cognitive reserve and lifestyle. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* 2003; 25: 625-633.
21. Sobów T., Kłoszewska I.: Czy istnieją obecnie możliwości zapobiegania chorobie Alzheimera? Niegenetyczne czynniki ryzyka rozwoju choroby Alzheimera. *Wiad. Psychiatr.* 1999; 5: 167-173.

22. Aartsen M.J., Smits C.H., Van Tilburg T. i wsp.: Activity in older adults: cause or consequence of cognitive functioning? A longitudinal study on everyday activities and cognitive performance in older adults. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc.* 2002; 57B: 153-162.
23. Salthouse T.A., Berish D.E., Miles J.D.: The role of cognitive stimulation on the relations between age and cognitive functioning. *Psychol. Aging* 2002; 17: 548-557.
24. Swaab D.F.: Brain aging and Alzheimer's disease, "wear and tear" versus "use it or lose it". *Neurobiol. Aging* 1991; 12: 317-324.
25. Churchill J.D., Galvez R., Colcombe S. i wsp.: Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol. Aging* 2002; 23: 941-955.
26. Valenzuela M.J., Jones M., Wen W. i wsp.: Memory training alters hippocampal neurochemistry in healthy elderly. *NeuroReport* 2003; 14: 1333-1337.
27. Rasmusson D.X., Rebok G.W., Bylsma F.W., Brandt J.: Effects of three types of memory training in normal elderly. *Aging Neuropsychol.* 1999; 6: 56-66.
28. Caprio-Prevette M.D., Fry P.S.: Memory enhancement programme for community-based older adults: development and evaluation. *Exp. Aging Res.* 1996; 22: 282-303.
29. Floyd M., Scogin F.: Effects of memory training on the subjective memory functioning and mental health of older adults: a meta-analysis. *Psychol. Aging* 1997; 12: 150-161.
30. Ball K., Berch D.B., Helmers K.F. i wsp.: Effects of cognitive training interventions with older adults. *JAMA* 2002; 288: 2271-2281.
31. Kramer A.F., Willis S.L.: Enhancing the cognitive vitality of older adults. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 2002; 11: 173-177.
32. Gatz M.: Educating the brain to avoid dementia: prevent Alzheimer's disease? *PloS Med.* 2005; 2: e7.
33. Friedland R.P., Fritsch T., Smyth K.A. i wsp.: Patients with Alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared to healthy control-group members. *Prot. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 3440-3445.
34. Lindsay J., Laurin D., Verreault R. i wsp.: Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am. J. Epidemiol.* 2002; 156: 445-453.
35. Colcombe S., Kramer A.F.: Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol. Sci.* 2003; 14: 125-130.
36. Colcombe S., Erickson K.I., Raz N. i wsp.: Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2003; 58A: 176-180.
37. Hall C.D., Smith A.L., Keele S.W.: The impact of aerobic activity on cognitive function in older adults: a new synthesis based on the concept of executive control. *Eur. J. Cogn. Psychol.* 2001; 13: 279-300.
38. Pope S.K., Shue V.M., Beck C.: Will a healthy lifestyle help prevent Alzheimer's disease? *Annu. Rev. Public Health* 2003; 24: 111-132.
39. Tomporowski D.: Effects of acute bouts of exercise on cognition. *Acta Psychol.* 2003; 112: 297-324.
40. Waldstein S.R.: The relation of hypertension to cognitive function. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 2003; 12: 9-12.
41. Verghese J., Lipton R.B., Hall C.B. i wsp.: Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology* 2003; 61: 1667-1672.
42. Qui C., von Staruss E., Winblad B., Fratiglioni L.: Decline in blood pressure over time and risk of dementia. A longitudinal study from the Kungsholmen project. *Stroke* 2004; 35: 1810-1815.
43. Whitmer R.A., Sidney S., Selby J. i wsp.: Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64: 277-281.
44. MacKnight C., Rockwood K., Awalt E., McDowell I.: Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dementia Geriatr. Cogn. Disord.* 2002; 14: 77-83.
45. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J.L. i wsp.: Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and decline in cognitive function. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 661-666.
46. Beeri M.S., Goldbourt U., Silverman J.M. i wsp.: Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology* 2004; 63: 1902-1907.
47. Stabler S.P., Lindebaum J., Allen R.H.: Vitamin B12 deficiency in the elderly: current dilemmas. *Am. J. Clin. Nutr.* 1997; 66: 741-749.
48. Calvaresi E., Bryan J.: B vitamins, cognition and aging: a review. *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2001; 56B: 327-339.
49. McCaddon A., Regland B., Hudson P., Davies G.: Functional vitamin B12 deficiency and Alzheimer's disease. *Neurology* 2002, 58: 1395-1399.
50. Morris M.C., Evans D.A., Bienias J.L. i wsp.: Dietary intake of antioxidant nutrients and the risk of incident Alzheimer's disease in a biracial community study. *JAMA* 2002; 287: 3230-3237.
51. Manders M., de Groot L.C.P.G.M., van Staveren W.A. i wsp.: Effectiveness of nutritional supplements on cognitive functioning in elderly persons: a systematic review. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2004; 59A: 1041-1049.
52. Zandi P.P., Anthony J.C., Khachaturian A.S. i wsp.: Reduced risk of Alzheimer's disease in users of antioxidant vitamin supplements. *Arch. Neurol.* 2004; 61: 82-88.
53. Jick H., Zornberg G.L., Jick S.S. i wsp.: Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356: 1627-1631.
54. Wojtera M., Sobów T.: Cholesterol, metabolizm β -amyloidu i choroba Alzheimera: od neurobiologii do potencjalnej terapii. *Psychogeriatr. Pol.* 2004; 1: 59-66.
55. Kalmijn S., van Boxtel M.P., Ocke M. i wsp.: Dietary intake of fatty acids and fish in relation to cognitive performance at middle age. *Neurology* 2004; 62: 275-280.
56. Scarmeas N., Stern Y., Tang M.X. i wsp.: Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 2006; 59: 912-921.
57. Ruitenberg A., van Swieten J.C., Witteman J.C.M. i wsp.: Alcohol consumption and risk of dementia: the Rotterdam study. *Lancet* 2002; 359: 281-286.
58. Mukamal K.J., Kuller L.H., Fitzpatrick A.L. i wsp.: Prospective study of alcohol consumption and risk of dementia in older adults. *JAMA* 2003; 289: 1405-1413.
59. Kretsch M.J., Green M.W., Fong A.K. i wsp.: Cognitive effects of long-term weight reducing diet. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1997; 21: 14-21.
60. Barrett-Connor E., Edelstein S.L., Corey-Bloom J., Wiederholt W.C.: Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1996; 44: 1147-1152.
61. Luchsinger J.A., Tang M.X., Shea S., Mayeux R.: Caloric intake and the risk of Alzheimer's disease. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 1258-1263.
62. Mattson M.P.: Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology* 2003; 60: 690-695.
63. Jorm A.F.: Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? *Gerontology* 2000; 46: 219-227.
64. Wilson R.S., Evans D.A., Bienias J.L. i wsp.: Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 61: 1479-1485.
65. Mattson M.P., Chan S.L., Duan W.: Modification of brain aging and neurodegenerative disorders by genes, diet, and behavior. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 637-672.