

Demencja – możliwości postępowania profilaktycznego

prof. dr hab. n. med. **Zyta Beata Wojszel**

Klinika Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Demencja to zespół spowodowany chorobą mózgu o charakterze przewlekłym lub postępującym, w którym wiodącym objawem są zaburzenia funkcji poznawczych. Towarzyszyć im mogą zaburzenia zachowania, objawy psychotyczne, zaburzenia sfery emocji oraz objawy neurologiczne. Proces otępienny powoduje stopniową utratę zdolności radzenia sobie w codziennym życiu i uzależnienie chorego od wsparcia i opieki osób trzecich. Jak dotychczas nie znaleziono skutecznej metody terapii otępienia. Leki stosowane obecnie w demencji – inhibitory acetylocholinesterazy i memantyna – mogą spowolnić deteriorację poznawczą (włączone w początkowym stadium choroby Alzheimera mogą spowodować nawet czasową poprawę sfery kognitywnej), przyczyniają się do zmniejszenia ryzyka zaburzeń zachowania i objawów psychotycznych, ale mimo ich stosowania, otępienie postępuje. Efekt terapii zależy także od stopnia nasilenia zaburzeń poznawczych w momencie ich włączenia (1,2).

Jak się przewiduje, wraz ze stopniem starzenia się demograficznego populacji rosnąć będzie liczba przypadków demencji, ponieważ zaawansowanie wieku kalendarzowego jest jednym z głównych czynników ryzyka jej wystąpienia. I tak, o ile według *The Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* standaryzowana pod względem wieku częstość występowania otępienia w latach 1990–2016 była względnie stabilna, to liczba przypadków otępienia w tym okresie – wraz ze starzeniem się społeczeństw – zwiększyła się ponad dwukrotnie (3). Okazuje się, że w przypadku młodszych kohort wieku wchodzących w okres starości w niektórych krajach (USA, Francja, Wielka Brytania), zapadalność na demencję i chorobowość wydają się mieć tendencję spadkową, co tłumaczyć można zachodzącymi zmianami w zakresie opieki zdrowotnej, edukacji, czynników społeczno-ekonomicznych i w zakresie stylu życia (4). Chociaż wskazuje się, że trend ten przynajmniej częściowo może zostać odwrócony z uwagi na pandemię chorób dietozależnych – otyłości, cukrzycy czy nadciśnienia tętniczego.

Mózg człowieka, podobnie jak i inne narządy, może starzeć się zwyczajnie, stopniowo tracąc swoje rezerwy adaptacyjne i sprawność funkcji poznawczych (czasem do poziomu zespołu otępiennego w okresie późnej starości). W przypadku, gdy mózg starzeje się w sposób patologiczny, już we wczesnej starości obserwowane są objawy zespołu otępiennego. Mózg

może też starzeć się w sposób pomyślny i osoby starsze nawet w bardzo zaawansowanym wieku mogą być całkowicie sprawne poznawczo lub wykazywać jedynie łagodne upośledzenie funkcji poznawczych. Do takiego stanu, który Hachinski i Avan proponują nazywać **eumencją** (od: greckiego „eu” – oznaczającego „dobrze”, „dobry”, „prawdziwy”, i łacińskiego „mens” – „umysł”), należy dążyć i promować wszelkie działania sprzyjające zdrowiu mózgu do końca lat życia człowieka (5). O tym, jak nasz mózg będzie się starzeć, decyduje bowiem szereg czynników, a na niektóre z nich możemy mieć istotny wpływ.

Niemodyfikowalne czynniki ryzyka otępienia

Do niemodyfikowalnych czynników ryzyka demencji, obok wspomnianego wieku kalendarzowego, należą uwarunkowania genetyczne, płeć (kobiety są nieco bardziej zagrożone wystąpieniem zaburzeń funkcji poznawczych) i obciążony wywiad rodzinny (tabela 1). Jakie znaczenie w rozwoju procesu otępiennego mają czynniki genetyczne? W chorobie Alzheimera tylko w postaci wczesnej, rozpoczynającej się przed 60. r.ż. (6–7% przypadków zachorowań), i jedynie – w części pacjentów, zidentyfikowano konkretne mutacje genowe dziedziczne w kolejnych pokoleniach (rodzeństwo, rodzic lub dziadek z chorobą Alzheimera). Do tej pory poznano 3 mutacje genów, które są przyczyną wczesnej postaci tej choroby, chociaż takich zaburzeń może być istotnie więcej (6). Pacjenci z jej podejrzeniem powinni być kierowani do specjalistycznych poradni zaburzeń pamięci/poradnictwa genetycznego. **Nie zidentyfikowano żadnego pojedynczego genu odpowiedzialnego za wystąpienie przypadków choroby Alzheimera o późnym początku.** Ma ona uwarunkowania złożone – wśród nich można wymienić genetyczne czynniki ryzyka, przede wszystkim gen apolipoproteiny E – izoforma E4. Osoby posiadające dwa allele E4 mają istotnie większą szansę wystąpienia

Tabela 1. Niemodyfikowalne czynniki ryzyka demencji

Apo-E4
Wiek
Płeć żeńska
Wywiad rodzinny

choroby o późnym początku niż te o genotypie E3E3. Zatem zidentyfikowanie tych genów niekoniecznie oznacza, że dana osoba zachoruje. Tym niemniej, większe obciążenie genetyczne wiąże się z większym ryzykiem choroby i mniejszą skutecznością działań modyfikujących potencjalnie odwracalne czynniki ryzyka otępienia (7,8).

Modyfikowalne czynniki ryzyka otępienia

Przez ostatnie kilkadziesiąt lat poszukiwano skutecznych metod, które przyczynić by się mogły do trajektorii pomyślnego starzenia się mózgu człowieka. Badania na temat możliwej prewencji otępienia obejmowały z jednej strony poszukiwanie leku, który by mógł skutecznie zapobiec jego wystąpieniu lub progresji, z drugiej zaś strony koncentrowano się na analizie różnych interwencji związanych ze stylem życia. To pierwsze podejście ukierunkowane było przede wszystkim na chorobę Alzheimer'a i opierało się na β -amyloidowej koncepcji jej patogenezы. Jak się jednak okazuje, otępieniu w starości towarzyszy szereg zmian patologicznych w tkance mózgowej, nie tylko zbudowane z β -amyloidu blaszki starcze czy zależne od hiperfosforylowanego białka tau zwyrodnienie neurofibrilarne neuronów, które to zmiany utożsamiane są ze zmianami patogennymi dla patologii alzheimerowskiej. Ponadto, nawet jeśli są one obecne, to w jednej trzeciej przypadków demencja im nie towarzyszy (9). Nie jest zresztą do końca pewne, czy zmiany te są przyczyną, następstwem, odległymi markerami czy nawet fizjologiczną reakcją mózgu mającą na celu zniwelowanie szkodliwych następstw jakiegoś pierwotnego procesu patofizjologicznego o nieznanym etiologii. Wciąż dyskutuje się zatem zasadność teorii β -amyloidowej, a dyskusja ta rozgorzała na nowo w momencie zaaprobowania w USA przez FDA aducanumabu jako leku do leczenia choroby Alzheimer'a. Jest to przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko agregatom β -amyloidu, w wyniku stosowania którego obserwowano redukcję złogów β -amyloidu w badaniu PET (*positron emission tomography* – pozytonowa tomografia emisyjna). Pojawiły się zarzuty, iż zgoda ta była udzielona przez agencję przedwcześnie i wpływ na to miały nie tylko wyniki badań naukowych, ale też względy pozanaukowe, w tym presja pewnych środowisk (10). Wskazuje się, że – biorąc pod uwagę to, że β -amyloidowe złogi nie stanowią jedynej patologii przyczyniającej się do otępienia – stosowanie tego leku może okazać się skuteczne w przypadku tylko części pacjentów. Być może dlatego stosowanie aducanumabu, mimo potwierdzonej skuteczności w zakresie redukcji β -amyloidu, nie przełożyło się na niepozostawiający wątpliwości efekt kliniczny w zakresie wpływu na funkcje poznawcze.

Od dawna badania obserwacyjne oraz interwencje ukierunkowane na różne pojedyncze potencjalne czynniki ryzyka demencji wskazywały, iż możliwy jest pewien wpływ na ryzyko wystąpienia otępienia, w tym otępienia typu alzheimerowskiego. Badania epidemiologiczne wykazały na przykład, że choroby układu krążenia są ważnym czynnikiem rozwoju i progresji nie tylko otępienia naczyniowego, ale także alzheimerowskiego. Naczyniowe czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie, cukrzyca i hiperhomocysteinemia, wiążą się ze znacznie zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby Alzheimer'a, a ich wpływ może się sumować, a nawet potencjalizować. Zależna od ich wpływu przewlekła hipoperfuzja i niedotlenienie mózgowia

ma odgrywać kluczową rolę w wystąpieniu zmian zapalnych i stresu oksydacyjnego oraz patologii alzheimerowskiej (11). Zatem, zarówno w patogenezы choroby Alzheimer'a, jak i demencji naczyniowej, patologia naczyń mózgowych może mieć swój udział. Powstało pojęcie „naczyniowego upośledzenia poznawczego”, oznaczającego jakąkolwiek przyczynę naczyniową lub czynnik ryzyka związany z upośledzeniem poznawczym. Większość przypadków upośledzenia funkcji poznawczych u osób starszych ma komponent naczyniowy, który można zidentyfikować, leczyć, i któremu można zapobiegać.

Zespół ekspertów *Lancet Commission* przedstawił w 2017 roku swój pierwszy **model oddziaływania potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka demencji z perspektywy cyklu życia człowieka**, wskazując, że wpływ ukierunkowanej na nie interwencji skuteczny może być jedynie, jeżeli będzie ona miała miejsce w odpowiednim momencie (12). Spójne jest to z koncepcją „okna terapeutycznego” oraz wpływu odpowiedniego czasu ekspozycji na terapię i oddziaływania profilaktycznego – mogą one odnosić korzystny efekt, jeśli są wdrożone gdy nie doszło jeszcze do nieodwracalnych zmian w narządach i tkankach. W roku 2020 model ten został uaktualniony i uwzględniono w nim dodatkowe, potencjalne modyfikowalne czynniki ryzyka otępienia, na które można mieć wpływ (13). W tabeli 2 przedstawione zostały one wraz z oszacowaną przez ekspertów *Lancet* możliwą procentową redukcją nowych przypadków otępienia w populacji w przypadku całkowitego ich wyeliminowania. Otępienie jest, jak się okazuje, zespołem chorobowym uwarunkowanym wieloczynnikowo, a jego niemodyfikowalne czynniki ryzyka (tabela 1) odpowiadają za około 60% przypadków demencji. Aż 40% przypadków otępienia można byłoby wyeliminować, gdyby udało się nam wykluczyć jego modyfikowalne uwarunkowania. Stan naszych funkcji poznawczych zależy w dużej mierze od dziedziczonych przez nas genów, ale także od przebiegu samego procesu starzenia, nabytych na przestrzeni lat chorób, strukturalnych i czynnościowych zmian w centralnym układzie nerwowym. Jednak dużo zależy także od środowiska, w którym żyjemy i naszego stylu życia. Wszystko to wpływać może na rezerwę poznawczą człowieka, ryzyko i moment wystąpienia demencji. O tym, iż w przyszłości może wystąpić otępienie, może świadczyć wystąpienie u osoby starszej objawów majaczenia, np. po zabiegu operacyjnym. Sygnalizuje ono, iż ośrodkowy układ nerwowy funkcjonuje na granicy jego wydolności czynnościowej i rezerwy poznawcze uległy wyczerpaniu.

Ważnym czynnikiem ryzyka demencji, odgrywającym dużą rolę w prewencji otępienia od wczesnych lat życia człowieka, jest poziom wykształcenia, a poprawa sytuacji w tym zakresie mogłaby przyczynić się do wyeliminowania aż 7% przypadków otępienia. Edukacja na przestrzeni całego życia człowieka determinuje jego rezerwy poznawcze. Wskazuje się jednak, iż najważniejsza dla wykształcenia rezerwy poznawczej jest edukacja w młodości, do 20. r.ż. (14). Tym niemniej, ważne jest także utrzymanie różnorodnej aktywności poznawczej w późniejszych latach życia, gdyż powiedzenie „narząd nieużywany zanika” odnosi się także do naszego mózgu (15).

Czynniki ryzyka oddziałujące od lat średnich i w późniejszym wieku człowieka mają wpływ na tempo deterioracji poznawczej zachodzącej w procesie starzenia i na powstawanie zmian neuropatologicznych w mózgowiu. Jak się okazuje,

aż 8% przypadków otępienia w populacji zależnych jest od **niedosłuchu**, który odgrywa rolę o znaczenie od wieku średniego. Ryzyko demencji rośnie wraz ze stopniem zaawansowania utraty zdolności słyszenia (16). Wykazano związek niedosłuchu ze zmianami zanikowymi mózgowia, szczególnie tymi związanymi z pamięcią i innymi funkcjami poznawczymi (17). Ważne kierunki oddziaływania profilaktycznego obejmować powinny w tym przypadku unikanie narażenia na hałas oraz właściwe oprotezowanie narządu słuchu w przypadku wystąpienia niedosłuchu (18).

Tabela 2. Modyfikowalne czynniki ryzyka demencji i możliwa procentowa redukcja nowych przypadków otępienia w populacji, w przypadku ich wyeliminowania, za (13)

Czynnik ryzyka	% udział w ryzyku otępienia na poziomie populacji
Od dzieciństwa	
Mniej nauki/kształcenia	7%
Od lat średnich	
Niedosłuch	8%
Pourazowe uszkodzenie mózgu	3%
Nadciśnienie tętnicze	2%
Alkohol > 21 jednostek (168 g)/tydzień	1%
Otyłość	1%
Późniejsze lata życia	
Palenie tytoniu	5%
Depresja	4%
Izolacja społeczna	4%
Brak aktywności fizycznej	2%
Zanieczyszczenie powietrza	2%
Cukrzyca	1%
RAZEM	40%

Ważną grupę czynników ryzyka **stanowią czynniki ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego**, tj. palenie tytoniu (5% ryzyka populacyjnego demencji), nadciśnienie tętnicze (2%), cukrzyca (1%) i otyłość (1%). Eksperti Lancet zalecają dążenie do utrzymania skurczowego BP na poziomie 130 mmHg lub niższym w wieku średnim od około 40. r.ż., wskazując iż leczenie hipotensyjne nadciśnienia tętniczego jest jedynym znanym skutecznym środkiem zapobiegawczym w leczeniu otępienia (13). Największą korzyść dla zachowania prawidłowej sprawności funkcji poznawczych, wynikającą z leczenia hipotensyjnego osób starszych z rozpoznaniem **nadciśnieniem tętniczym** wykazano w badaniu SYST-EUR. Terapia nitrendypiną z enalaprylem

lub hydrochlorotiazylem, na przestrzeni 2-letniej obserwacji, zmniejszyła ilość przypadków demencji o 50%, w tym otępień pierwotnie zwyrodnieniowych, takich jak choroba Alzheimera (19). Badanie HYVET-Cog, przeprowadzone wśród osób po 80. r.ż., nie potwierdziło statystycznie istotnych korzyści leczenia hipotensyjnego dla redukcji ryzyka wystąpienia deterioracji poznawczej i demencji (niezależnie też od typu otępienia), ale badanie HYVET zostało zakończone przedwcześnie, z uwagi na istotną redukcję ryzyka śmierci i udarów. Stąd też korzystne efekty dla sprawności intelektualnej mogły nie mieć szans ujawnienia się. Ważne jest jednak ustalenie tego, jaka jest bezpieczna granica obniżania ciśnienia tętniczego u osób starszych. Niektóre badania wskazują, iż ciśnienie skurczowe krwi < 140 mmHg i ciśnienie rozkurczowe < 70 mmHg może być związane z większym ryzykiem otępienia u osób w późnej starości. Istotne może być ponadto nie samo obniżanie RR, ale także to, jakie leki hipotensyjne są w tym celu stosowane. Zbiorcza analiza badań dotyczących wpływu leczenia hipotensyjnego na ryzyko demencji potwierdziła istotną korzyść tej terapii dla zachowania sprawności funkcji poznawczych (20).

Szereg badań potwierdziło, że **cukrzyca** wiąże się z istotnie większym ryzykiem wystąpienia demencji (21,22). Można by zatem oczekiwać, że dokładna kontrola i jak najlepsze wyrównanie cukrzycy prowadzić będzie do zmniejszenia tego ryzyka. Wyniki badań są w tym przypadku jednak sprzeczne. Dążenie do normoglikemii, czyli bardzo ścisłego wyrównania poziomów glukozy we krwi, w przypadku osób starszych wiąże się z wysokim ryzykiem hipoglikemii i zwiększoną śmiertelnością. Ponadto, powtarzające się ciężkie, wymagające hospitalizacji hipoglikemie, są związane z dwukrotnie większym ryzykiem wystąpienia demencji. Okazuje się, że związek leków hipoglikemizujących z ryzykiem demencji zależy od ryzyka wystąpienia hipoglikemii (23), a ryzyko demencji jest także większe, gdy duże są wahania poziomu hemoglobiny glikowanej A1C (24). Jak się zatem wydaje, ważne jest postępowanie zmniejszające ryzyko wystąpienia cukrzycy (np. poprzez zapobieganie i leczenie otyłości), ale jeżeli choroba już wystąpi, ważne jest jej prawidłowe leczenie, utrzymujące poziom glikemii w bezpiecznych i stabilnych granicach.

Zaburzenia gospodarki lipidowej i hipercholesterolemia są wskazywane jako ważny czynnik ryzyka choroby naczyń i demencji, szczególnie gdy obserwowane są w wieku średnim. Nie znalazły się one jednak w modelu ryzyka demencji opracowanego przez ekspertów Lancet. Być może dlatego, iż w obszarze tym istnieje szereg luk wiedzy i brakuje mocnych wyników badań interwencyjnych, które potwierdziłyby skuteczność terapii zaburzeń lipidowych w zapobieganiu otępieniu. Niestety nie potwierdzono, że leczenie hiperlipidemii u osób starszych przy zastosowaniu statyny zmniejsza ryzyko deterioracji poznawczej. Być może jednak ma w tym przypadku wpływ czas ekspozycji i terapia ta odnosi korzystny efekt, jeśli jest wdrożona w wieku młodszym (25–27). Warto mieć na uwadze, że po przekroczeniu pewnego poziomu nasilenia zmian neuropatologicznych w ośrodkowym układzie nerwowym „okno terapeutyczne” z możliwością wpływu czynników protekcyjnych może być już zamknięte. I ten sam czynnik „protekcyjny” może nie wywierać żadnego korzystnego wpływu, a nawet może nasilać postęp choroby. Ważne jest zatem ustalenie takiego związku, aby móc prawidłowo odnosić się do możliwości

prewencji otępienia. Niedawna metaanaliza badań obserwacyjnych sugeruje jednak potencjalnie korzystny wpływ terapii zaburzeń lipidowych statynami na ryzyko deterioracji poznawczej (28). W świetle powyższych rozważań można powiedzieć, iż to wszystko, co robimy z myślą o zdrowiu naszego serca i naczyń krwionośnych, może okazać się też bardzo korzystne dla naszego mózgu i prawidłowego funkcjonowania naszej pamięci. Powinniśmy jednak odpowiednio wcześniej wdrażać korzystne zmiany w naszym stylu życia i dbałość o nasze zdrowie, aby te działania interwencyjne mogły mieć rzeczywisty wpływ na stan naszych funkcji poznawczych i zapobiec otępieniu lub istotnie opóźnić czas pojawienia się jego pierwszych objawów.

Wciąż niedoceniane w kontekście zapobiegania otępieniu są takie elementy jak **depresja** (której eliminacja mogłaby się przyczynić do 4% redukcji przypadków otępienia w populacji), **brak aktywności fizycznej** (2%) i **izolacja społeczna** (2%). Utrzymywanie aktywności fizycznej przyczynia się do redukcji ryzyka wszystkich typów demencji – nie tylko naczyniowej, ale także choroby Alzheimera (29). A istotny wpływ ograniczenia kontaktów i izolacji społecznej na ryzyko deterioracji poznawczej wydają się potwierdzać także badania zrealizowane w okresie pandemii COVID-19 (30).

Uaktualniony model ekspertów *Lancet Commission* z 2020 roku uwzględnił wśród modyfikowalnych czynników ryzyka otępienia, w porównaniu z modelem zaproponowanym w roku 2017, dodatkowe zanieczyszczenie powietrza (2% ryzyko populacyjne), pourazowe uszkodzenie mózgu (3%) oraz nadużywanie alkoholu (1%). Wskazano, że działania zapobiegające otępieniu w tym zakresie to unikanie przebywania w środowisku z zanieczyszczeniem powietrza, w tym także unikanie palenia biernego, unikanie urazów ośrodkowego układu nerwowego (np. używanie kasków podczas podejmowania sportów ryzykownych, takich jak narciarstwo, boks, jazda na rowerze) oraz zmniejszenie spożycia alkoholu, tak aby tygodniowa liczba jego jednostek nie przekraczała 21 (168 g czystego alkoholu).

Wśród szeregu **czynników, których nie uwzględnili w swoim modelu uwarunkowań** otępienia eksperci *Lancet* – być może dlatego, iż w większym stopniu mogą mieć one wpływ na poziomie indywidualnym niż populacyjnym – można wskazać takie czynniki, jak na przykład: niedobory folianów i witamin z grupy B (B_1 , B_6 , B_{12}), hiperurykemia i dna moczanowa – z korzystnym wpływem terapii allopurynolem (31), dieta – z korzystnym wpływem diety z udziałem ryb (32) czy większą zawartością owoców i warzyw (33), bezdech senny (34) czy migotanie przedsionków jako czynnik ryzyka demencji u osób przed 70. r.ż. (35). Potwierdzono, że niedobór witaminy B_{12} , witaminy B_6 i kwasu foliowego jest czynnikiem ryzyka rozwoju upośledzenia funkcji poznawczych i otępienia (w tym choroby Alzheimera) u osób starszych (36,37). Warto pamiętać, że niedobór tych witamin może kryć się za podwyższonym poziomem homocysteiny we krwi (od dawna traktowanym jako czynnik ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych). Okazuje się, że obniżenie nieprawidłowego poziomu homocysteiny w wyniku leczenia witaminami z grupy B prowadzi do spowolnienia tempa regionalnego i całkowitego zaniku tkanki mózgowej oraz przyczynia się do zwolnienia deterioracji poznawczej (36,38). Według niektórych autorów witaminę B_{12} powinno się traktować wręcz jako czynnik ochronny, zapewniający równo-

wagę między czynnikami neurotoksycznymi i neurotroficznymi w mózgowiu (39,40).

Pewne nadzieje, jeżeli chodzi o ryzyko otępienia, wiąże się też z substytucją witaminy D z uwagi na powszechność jej deficytów u osób starszych i obserwowany związek z ryzykiem utraty funkcji poznawczych. Nie wiadomo jednak, czy nadzieje te zostaną spełnione. Badanie NHANES wykazało, że spożycie witaminy D w diecie, a także całkowite stężenie 25(OH)D i 25(OH) D_3 w surowicy były pozytywnie powiązane ze sprawnością poznawczą (41). Wyższe poziomy witaminy D skojarzone były z istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia różnych typów otępienia u chorych na cukrzycę (42).

Biorąc pod uwagę zidentyfikowane różnorodne czynniki ryzyka wystąpienia otępienia, **oddziaływanie prewencyjne powinno być także wielokierunkowe**. W 2015 roku fińskie badanie *Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability* (FINGER) potwierdziło korzyści dla sfery poznawczej wynikające ze zmiany stylu życia u pacjentów zagrożonych demencją. Podczas 2-letniej obserwacji grupy 631 osób w wieku 60–77 lat poddanej wielokierunkowej interwencji (która obejmowała odpowiednią dietę, ćwiczenia fizyczne, trening poznawczy, monitorowanie ryzyka naczyniowego) w odniesieniu do grupy kontrolnej (629 osób, które otrzymały ogólne porady zdrowotne) wykazano, że oddziaływania takie mogłyby poprawić lub utrzymać funkcjonowanie poznawcze u zagrożonych osób starszych z populacji ogólnej (43). Od tego czasu przeprowadzono jeszcze 8 innych dużych badań w celu zbadania możliwości zapobiegania otępieniu poprzez interwencje wielokierunkowe. Metaanaliza wszystkich tych badań wykazała pozytywny trend szczególnie w przypadku oddziaływań, które uwzględniały w ramach interwencji trening poznawczy (44).

Jak wskazują eksperci, ogólne przesłanie strategii zapobiegania demencji, podobnie jak w przypadku zapobiegania zawałowi serca czy udarowi mózgu, powinno brzmieć: „To są twoje czynniki ryzyka. Jeśli nic z tym nie zrobisz, jest bardziej prawdopodobne, że rozwinięsz demencję”. Jednocześnie jednak przewidyują niestety, że efekty takiego oddziaływania rzadko przełożą się na zmianę nawyków i podejścia na poziomie indywidualnym. Przede wszystkim odległość czasowa od wystąpienia niektórych czynników ryzyka do prawdopodobnego skutku w postaci rozwinięcia się procesu otępiennego jest zbyt duża, aby być codziennym motywatorem do wprowadzania długoterminowych zmian stylu życia. Przeszkadzać w tym będzie także zjawisko *personal self-exception* (robienie z siebie wyjątku), które dobrze charakteryzuje stwierdzenie: „dlaczego miałoby to się przytrafić właśnie mnie” (5). Wskazuje się zatem, iż potrzebne i pomocne może być lepsze skoordynowanie działań ekspertów zajmujących się prewencją choroby wieńcowej, miażdżycy, udaru mózgu i demencji, aby podejmować skuteczne, długoterminowe interwencje na poziomie populacji. Ukierunkowane powinny być one na eliminację czynników ryzyka, które w dużej mierze są wspólne dla tych stanów. Okazuje się bowiem, że to, co się robi z myślą o sercu i naczyniach krwionośnych, może być bardzo korzystne dla zdrowia mózgu, w tym sprawności poznawczej. Oczywiście, ważne są także inne działania profilaktyczne na poziomie populacji, na przykład sprzyjające powszechnej edukacji, aktywności fizycznej, udziałowi w społeczeństwie i utrzymywaniu więzi

społecznych, ograniczeniu palenia tytoniu, redukcji hałasu w środowisku pracy, przeciwdziałające zanieczyszczeniu środowiska, zmniejszające ryzyko urazów głowy (np. rozwiązania prawne wymuszające stosowanie kasków ochronnych).

Podsumowanie

Wiek jest najważniejszym, udokumentowanym czynnikiem ryzyka otępienia. Okazuje się jednak, że wystąpienie demencji zależy od akumulacji szeregu czynników ryzyka w ciągu życia człowieka, z których niektóre są czynnikami potencjalnie modyfikowalnymi. Stąd jedynie interwencja wielokierunkowa może być interwencją skuteczną. Oddziaływania profilaktyczne powinny być wdrażane zarówno na poziomie indywidualnym, jak i na poziomie populacyjnym, aby mogły przynieść zmniejszenie liczby nowych przypadków otępienia w społeczeństwie (45).

SUMMARY

Dementia – preventive treatment options

The occurrence of dementia in old age depends on non-modifiable factors (such as age, sex, genetic, and family conditions) but also a number of potentially modifiable risk factors (hearing loss, brain injuries, obesity, hypertension, diabetes, depression, social isolation, lack of physical activity, lack of education, alcohol abuse, smoking, and air pollution). Effective interventions that could contribute to a significant reduction in the number of dementia in society should be multi-directional and undertaken at the individual and population levels.

Keywords: cognitive impairment, risk factors, intervention, prevention.

Słowa kluczowe: upośledzenie poznawcze, czynniki ryzyka, interwencja, zapobieganie.

PIŚMIENNICTWO

- Smith E.E., Barber P., Field T.S. i wsp.: Canadian Consensus Conference on Diagnosis and Treatment of Dementia (CCCDTD)5: Guidelines for management of vascular cognitive impairment. *Alzheimers Dement (N Y)* 2020, 6(1): e12056.
- Renn B.N., Asghar-Ali A.A., Thielke S. i wsp.: A Systematic Review of Practice Guidelines and Recommendations for Discontinuation of Cholinesterase Inhibitors in Dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018, 26(2): 134–147.
- Nichols E., Szoek C., Vollset S.E., Abbasi N.: Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology* 2019, 18(1): 88–106.
- Wu Y-T., Beiser A.S., Breteler M.M.B. i wsp.: The changing prevalence and incidence of dementia over time – current evidence. *Nat Rev Neurol* 2017, 13(6): 327–339.
- Hachinski V., Avan A.: From Dementia to Eumentia: A New Approach to Dementia Prevention. *Neuroepidemiology* 2022, 56(3): 151–156.
- Bartoletti-Stella A., Tarozzi S., Mengozzi G. i wsp.: Dementia-related genetic variants in an Italian population of early-onset Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 2022, 14: 969817.
- Licher S., Ahmad S., Karamujić-Čomić H. i wsp.: Genetic predisposition, modifiable-risk-factor profile and long-term dementia risk in the general population. *Nat Med* 2019, 25(9): 1364–1369.
- Fan J., Tao W., Li X. i wsp.: The Contribution of Genetic Factors to Cognitive Impairment and Dementia: Apolipoprotein E Gene, Gene Interactions, and Polygenic Risk. *Int J Mol Sci* 2019, 20(5).
- Boyle P.A., Yu L., Leurgans S.E. i wsp.: Attributable risk of Alzheimer's dementia attributed to age-related neuropathologies. *Ann Neurol* 2019, 85(1): 114–124.
- Liu K.Y., Howard R.: Can we learn lessons from the FDA's approval of aducanumab? *Nat Rev Neurol* 2021, 17(11): 715–722.
- Scheffer S., Hermkens D.M.A., van der Weerd L. i wsp.: Vascular Hypothesis of Alzheimer Disease: Topical Review of Mouse Models. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2021 41(4): 1265–1283.
- Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. i wsp.: Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017, 390(10113): 2673–2734.
- Livingston G., Huntley J., Sommerlad A. i wsp.: Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020, 396(10248): 413–446.
- Kremen W.S., Beck A., Elman J.A. i wsp.: Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2019, 116(6): 2021–2026.
- Staff R.T., Hogan M.J., Williams D.S., Whalley L.J.: Intellectual engagement and cognitive ability in later life (the "use it or lose it" conjecture): longitudinal, prospective study. *Bmj* 2018, 363: k4925.
- Golub J.S., Brickman A.M., Ciarleglio A.J. i wsp.: Association of Subclinical Hearing Loss With Cognitive Performance. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 2020, 146(1): 57–67.
- Armstrong N.M., An Y., Doshi J. i wsp.: Association of Midlife Hearing Impairment With Late-Life Temporal Lobe Volume Loss. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019, 145(9): 794–802.
- Maharani A., Dawes P., Nazroo J. i wsp.: Longitudinal Relationship Between Hearing Aid Use and Cognitive Function in Older Americans. *J Am Geriatr Soc* 2018, 66(6): 1130–1136.
- Hanon O., Forette F.: Prevention of dementia: lessons from SYST-EUR and PROGRESS. *J Neurol Sci* 2004, 226(1–2): 71–74.
- Hughes D., Judge C., Murphy R. i wsp.: Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2020, 323(19): 1934–1944.
- Gudala K., Bansal D., Schifano F., Bhansali A.: Diabetes mellitus and risk of dementia: A meta-analysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013, 4(6): 640–650.
- Cheng G., Huang C., Deng H., Wang H.: Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012, 42(5): 484–91.
- McMillan J.M., Mele B.S., Hogan D.B., Leung A.A.: Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018, 6(1): e000563.
- Song J., Bai H., Xu H. i wsp.: HbA1c Variability and the Risk of Dementia in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis. *Int J Clin Pract* 2022, 2022: 7706330.

25. Peters R, Xu Y, Antikainen R. i wsp.: Evaluation of High Cholesterol and Risk of Dementia and Cognitive Decline in Older Adults Using Individual Patient Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2021, 50(4): 318–325.
26. Anstey K.J., Ashby-Mitchell K., Peters R.: Updating the Evidence on the Association between Serum Cholesterol and Risk of Late-Life Dementia: Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis* 2017, 56(1): 215–228.
27. Anstey K.J., Lipnicki D.M., Low L.F.: Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry* 2008, 16(5): 343–354.
28. Olmastroni E., Molari G., De Beni N. i wsp.: Statin use and risk of dementia or Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Prev Cardiol* 2022, 29(5): 804–814.
29. Su S., Shi L., Zheng Y. i wsp.: Leisure Activities and the Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neurology* 2022.
30. Lazzari C., Rabottini M.: COVID-19, loneliness, social isolation and risk of dementia in older people: a systematic review and meta-analysis of the relevant literature. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2022, 26(2): 196–207.
31. Lai S.W., Hwang B-F., Kuo Y-H. i wsp.: Allopurinol use and the risk of dementia: A meta-analysis of case-control studies. *Medicine (Baltimore)* 2022, 101(26): e29827.
32. Kim E., Je Y.: Fish consumption and the risk of dementia: Systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Psychiatry Res* 2022, 317: 114889.
33. Kimura Y., Yoshida D., Ohara T. i wsp.: Long-term association of vegetable and fruit intake with risk of dementia in Japanese older adults: the Hisayama study. *BMC Geriatr* 2022, 22(1): 257.
34. Guay-Gagnon M., Vat S., Forget F-M. i wsp.: Sleep apnea and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2022, 31(5): e13589.
35. Giannone M.E., Filippini T., Whelton P.K. i wsp.: Atrial Fibrillation and the Risk of Early-Onset Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc* 2022, 11(14): e025653.
36. Smith A.D., Refsum H., Bottiglieri T. i wsp.: Homocysteine and Dementia: An International Consensus Statement. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2018, 62(2): 561–570.
37. Hu Q., Teng W., Li J. i wsp.: Homocysteine and Alzheimer's Disease: Evidence for a Causal Link from Mendelian Randomization. *Journal of Alzheimer's Disease* 2016, 52: 747–756.
38. Sashindran V.K., Aggarwal V., Khera A.: Prevalence of Vitamin B12 deficiency in elderly population (>60 years) presenting with dementia to outpatient department. *Med J Armed Forces India* 2022, 78(1): 94–98.
39. Wolffenbuttel B.H.R., Wouters H.J.C.M., Heiner-Fokkema M.R., van der Klauw M.M.: The Many Faces of Cobalamin (Vitamin B(12)) Deficiency. *Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes* 2019, 3(2): 200–214.
40. Sun Y., Lai M.S., Lu C.J.: Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan* 2005, 14(2): 48–54.
41. Wang R., Wang W., Hu P. i wsp.: Association of Dietary Vitamin D Intake, Serum 25(OH)D3, 25(OH)D2 with Cognitive Performance in the Elderly. *Nutrients* 2021, 13(9).
42. Geng T., Li Q., Wan Z. i wsp.: Association of serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with risk of dementia among individuals with type 2 diabetes: A cohort study in the UK Biobank. *PLoS Med* 2022, 19(1): e1003906.
43. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A. i wsp.: A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015, 385(9984): 2255–2263.
44. Hafdi M., Hoevenaer-Blom M.P., Richard E.: Multi-domain interventions for the prevention of dementia and cognitive decline. *Cochrane Database Syst Rev* 2021, 11(11): Cd013572.
45. Stephen R., Barbera M., Peters R. i wsp.: Development of the First WHO Guidelines for Risk Reduction of Cognitive Decline and Dementia: Lessons Learned and Future Directions. *Front Neurol* 2021, 12: 763573.

Nadesłano: 18.10.2022 r.

Przyjęto do druku: 25.10.2022 r.

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Zyta Beata Wojszel
 Klinika Geriatrii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku
 ul. Fabryczna 27, 15-471 Białystok
 tel.: 47 710 42 42
 e-mail: beata.wojszel@umb.edu.pl