

Analýza rizikových faktorů mírné kognitivní poruchy**Analysis of risk factors of mild cognitive impairment**

**Jana Janoutová^{1,2,3}, Petr Ambroz^{1,2}, Anna Zatloukalová^{1,2}, Ondřej Machaczka¹, Martina Kovalová¹,
Kateřina Němček¹, Vladimír Janout^{1,3}**

¹Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita,
Ostrava, Česká republika

²Ústav zdravotnického managementu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci,
Olomouc, Česká republika

³Centrum vědy a výzkumu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci,
Olomouc, Česká republika

ABSTRAKT

Východiska: Pojem mírná kognitivní porucha byl zaveden v 90. letech 20. století. Tato porucha je popisována jako přechodná fáze mezi normálním stárnutím a demencí. Dle vývoje věkové struktury populace se problematika chorob spojených s úbytkem kognice dostává do popředí zájmu odborného světa i společnosti.

Cíl: Práce seznamuje s problematikou mírné kognitivní poruchy a předkládá vybrané výsledky epidemiologické studie případů a kontrol, jejímž cílem bylo zjistit, zda jsou u pacientů s mírnou kognitivní poruchou přítomny rizikové faktory předpokládající možnou konverzi do Alzheimerovy choroby.

Metody: Metodika studie zahrnovala dotazníkové šetření; a odběr venózní krve na genetickou analýzu. Data byla následně statisticky zpracována.

Výsledky: Do současnosti byly zpracovány informace získané od 698 osob (219 případů a 479 kontrol).

Ve skupině případů bylo 1,7 × více žen s poruchou kognice než mužů. Další statisticky významné rozdíly byly zjištěny u typu vykonávané práce, kdy osoby v kontrolní skupině vykonávaly častěji duševní práci, a u výskytu ischemické choroby dolních končetin, která se více vyskytovala ve skupině případů. Byly nalezeny statisticky významné asociace u genu pro TOMM40, IDE a CLU.

Závěry: Vzhledem k tomu, že amnestická forma mírné kognitivní poruchy je považována za předstupeň demence, je pravděpodobné, že vznik této choroby ovlivňují stejné rizikové faktory. Znalost a potvrzení těchto rizik může pomoci v prevenci a včasném zachytu jak mírné kognitivní poruchy, tak demence.

ABSTRACT

Background: Term of Mild Cognitive Impairment has been introduced in 90 ies. It is described as transitional phase between normal aging and dementia. According to the development of age structure of population, diseases with altered cognition are coming into the interest of specialists as well as society.

Aim: Paper presents basic problems of Mild Cognitive Impairment as well as selected results of epidemiological case-control study which try to ascertain risk factors responsible for transition of Mild Cognitive Impairment into Alzheimer's Disease.

Methods: Questionnaire investigation and taking sample of blood for genetic analysis. Final statistical evaluation.

Results: 219 cases and 479 controls were evaluated. There were more females (1.7) with cognitive impairment compare to male. More people in control group perform intellectual work compare to cases. There were more ischemic disease of lower limbs in group of cases compare to controls. All findings were statistically important. There were found statistically significant difference in genes TOMM40, IDE and CLU.

Conclusions: Taking into consideration that amnesic form of Mild Cognitive Impairment is initial phase of dementia (mainly Alzheimer's Disease) then presumably development of Mild Cognitive Impairment is influenced by same risk factors. Knowledge of those risk factors may help in prevention and early detection both Mild Cognitive Impairment and dementia.

KLÍČOVÁ SLOVA

demence, mírná kognitivní porucha, rizikové faktory

KEY WORDS

dementia, mild cognitive impairment, risk factors

ÚVOD

Populace stárne. V roce 2018 byla téměř jedna pětina (19 %) obyvatel Evropské unie ve věku 65 let a starší. Zvyšující se věk je významným rizikem vzniku a rozvoje demence, jejíž nejčastější formou je Alzheimerova choroba (ACH).

Demence má plíživý začátek charakterizovaný počátečním poklesem jedné nebo více kognitivních funkcí. U většiny starších dospělých se v průběhu jejich života příznaky demence nikdy neprojeví (1, 2).

V 90. letech 20. století byl zaveden pojem tzv. mírná kognitivní porucha (MKP). MKP je popisována jako přechodná fáze mezi kognitivními změnami, které doprovázejí fyziologické stárnutí; a časnou demencí. V praxi může být pojem pokles kognitivních funkcí v souvislosti se stárnutím zaměňován s pojmem normální stárnutí (3, 4, 5).

Pro rozlišení MKP od běžného kognitivního stárnutí mohou být použity biochemické markery, zobrazovací, genetické a kognitivní metody. K identifikaci rizika demence ještě před významnějším rozvojem kognitivní poruchy hraje důležitou roli neuropsychologické hodnocení (4, 6, 7).

V roce 2005 byly popsány dvě formy MKP a to amnestická a neamnestická. Obě formy mohou být spojeny s nemocemi různé etiologie, jako je ACH nebo i vaskulární demence. Právě amnestická forma MKP je považována za předstupeň ACH. Konverze amnestické formy MKP do ACH je odhadována na 10–15 % za rok (8, 9).

KLINICKÁ KRITÉRIA MÍRNÉ KOGNITIVNÍ PORUCHY

- změny v kognici potvrzené příbuzným, blízkou osobou nebo lékařem,
- nepřítomnost demence,
- postižení epizodické paměti, tj. schopnosti učení a uchovávání nových informací,
- větší porucha jedné nebo více kognitivních funkcí oproti věku a vzdělání,
- zachování soběstačnosti (3, 10).

KOGNITIVNÍ FUNKCE

Mezi kognitivní funkce řadíme paměť, myšlení, pozornost, úsudek, intelekt, schopnost plánovat, vůli a volní jednání, ale také zrakové prostorové funkce, psychomotorické tempo, nebo abstraktní myšlení.

Paměť je nezbytná pro vstípení, uchování a vybavení si informací. Vstípenost představuje schopnost přijmout novou informaci, udržet ji v paměti a poté si ji vybavit. Správné fungování paměti je naprosto nezbytnou součástí kognitivních dějů. Myšlení je funkce, která pomáhá rozpoznat situaci a vhodně na vzniklou skutečnost reagovat. Jde o způsobilost zpracovávat informace, odpovídat na podněty a adaptovat se na vnější prostředí. Vnímání je schopnost přijímat pomocí smyslů vnější a vnitřní podněty, zpracovávat tyto podněty a včlenit je do zkušeností. Intelekt představuje schopnost originálního řešení, abstrakce. Uvádí se, že čím vyšší je intelekt před propuknutím demence, tím pomalejší je pak průběh demence (11).

RIZIKOVÉ FAKTORY MÍRNÉ KOGNITIVNÍ PORUCHY

Vzhledem k riziku konverze do těžšího stupně postižení kognitivních funkcí lze předpokládat, že pravděpodobnost vzniku MKP zvyšují identické rizikové faktory jako u ACH. Znalost rizikových faktorů MKP může přispět k včasné prevenci nástupu demence (12).

Rizikové faktory můžeme rozdělit na neovlivnitelné a ovlivnitelné. Mezi neovlivnitelné řadíme především věk, pohlaví a faktory genetické. Riziko MKP se zvyšuje s postupujícím věkem. V otázce pohlaví se odborníci rozcházejí, někteří uvádějí vyšší riziko u mužů, někteří zase u žen, dle některých rozdíl v pohlaví není prokázán. U ACH se asociační studie zaměřují na genetické polymorfismy, u kterých předpokládáme, že mají vliv na expresi a modulaci funkcí genů spojených s patogenezí ACH (například Apolipoprotein E, amyloidový prekurzorový protein, presenilin I, presenilin II, Tau protein) a na polymorfismy ve vztahu k metabolismu výše uvedených proteinů. U amnestické formy MKP se předpokládá přítomnost podobných genetických markerů a s tím predikce možného vzniku ACH v budoucnu (11, 12).

Mezi ovlivnitelné rizikové faktory řadíme především faktory životního stylu, vaskulární a metabolické faktory, jako je například obezita, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, kardiovaskulární a cerebrovaskulární choroby. Další skupinou faktorů, které lze ovlivnit, tvoří vzdělání, zaměstnání a s nimi spojená socioekonomická úroveň, sociální aktivity a další (12).

CÍL PRÁCE

Cílem projektu bylo formou epidemiologické studie případů a kontrol posoudit zda jsou u pacientů s mírnou kognitivní poruchou přítomny genetické, vaskulární a psychosociální rizikové faktory předpokládající možnou konverzi do Alzheimerovy choroby.

METODIKA

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské univerzity ve spolupráci s Ústavem živočišné fyziologie a genetiky Akademie věd ČR v letech 2016–2019 spolupracoval na epidemiologické studii případů a kontrol, která se zabývala nejvýznamnějšími rizikovými faktory MKP.

Metodika studie zahrnovala dotazníkové šetření a odběr venózní krve na genetickou analýzu. Data byla statisticky zpracována.

Diagnostická kritéria pro výběr respondentů do sledovaných skupin:

1. Skupina případů

- subjektivní zhoršení paměti,
- zhoršení paměti podle údajů blízké osoby,
- vyšetření kognitivních funkcí pomocí Montrealského kognitivního testu MOCA®, postupně české verze 7.1, 7.2, 7.3 s výsledkem v rozmezí 22–26 bodů.

2. Skupina kontrol

- nepřítomnost subjektivní zhoršení paměti,
- vyšetření kognitivních funkcí pomocí Montrealského kognitivního testu MOCA®, postupně české verze 7.1, 7.2, 7.3, s výsledkem nad 26 bodů,
- kontrolní osoba by měla být stejného pohlaví a stejného věku ± 5 let.

Všichni respondenti byli náležitě poučeni a podepsali informovaný souhlas.

VÝSLEDKY

Do současnosti byly zpracovány informace získané od 698 osob (dle výše uvedených kritérií 219 případů a 479 kontrol).

Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v pohlaví u poruchy kognice ve skupině případů ($p = 0,04105$). Žen s poruchou kognice bylo $1,7 \times$ více než mužů.

Průměrný věk byl v této sledované skupině u obou pohlaví přibližně 62 let. Nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve vzdělání, ale v souboru kontrol vykonává statisticky významně více osob duševní práci oproti případům ($p = 0,02288$).

U většiny sledovaných kardiovaskulárních rizikových faktorů (například ischemické choroby srdeční, diabetes mellitus, hypertenze a cévní mozkové příhody) nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi soubory. Statisticky významně více se v souboru případů vyskytovala ischemická choroba dolních končetin (ICHDKK) oproti kontrolám ($p = 0,04312$).

U užívání návykových látek statistiky významně více osob v souboru případů konzumovalo alkohol denně (13,55 %) oproti kontrolám (6,98 %) ($p = 0,0182$). U kuřáctví nebyl statisticky významný vztah potvrzen.

Při genetické analýze byly nalezeny statisticky významné asociace u těchto polymorfizmů: genu pro TOMM40 ($p < 0,03$), genu pro IDE ($p < 0,01$), genu pro CLU ($p < 0,001$).

DISKUZE

Výše uvedená data byla zpracována od 219 případů (osoby s kognitivním deficitem) a 479 kontrolních osob (bez kognitivního deficitu).

I když se názory odborníků na rizikové pohlaví ve vztahu k MKP rozcházejí (12), ve sledovaném souboru bylo $1,7 \times$ více žen, u kterých byla zjištěna porucha kognice.

V řadě studií bylo potvrzeno, že vyšší vzdělání má protektivní efekt vůči úbytku kognice (12). Ve sledovaném souboru se dosud tento fakt nepodařilo potvrdit. Se vzděláním ale souvisí zaměstnání, které člověk v průběhu života vykonává. Zde byl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi skupinami v druhu vykonávané práce. U nemocných osob byla větší proporce fyzické práce oproti duševní.

Výzkum v oblasti neurodegenerativních chorob uvádí a v řadě případů i potvrzuje významnou asociaci kognitivního deficitu (jak mírné kognitivní poruchy, tak demence) s vaskulárními rizikovými faktory. Ve sledovaném souboru byl zjištěn statisticky významný rozdíl u vybraných kardiovaskulárních rizikových faktorů pouze u ICHDKK. Řada studií uvádí souvislost aterosklerózy s MKP a demencí nezávisle na kardiovaskulárních rizikových faktorech. Dle systematického review z roku 2011, které porovnávalo 12 studií, téměř všechny uváděly významnou závislost mezi výskytem kognitivní poruchy, demence a Alzheimerovy choroby a pozitivním výsledkem vyšetření ankle brachial indexu (ABI) (13, 14, 15).

S ohledem na výše uvedené skutečnosti je zřejmý vztah mezi MKP a ACH. Často diskutované rizikové faktory, především v oblasti životního stylu, jsou preventabilní. Je evidentní, že správná životospráva spojená s vhodnou pohybovou aktivitou a stimulací kognitivních funkcí, může mít efekt v prevenci MKP a ACH (16).

Informace ve výše uvedené epidemiologické studii přinesly jen dílčí výsledky. Je potřeba i nadále studovat možná rizika vzniku MKP, protože znalost těchto rizik může pomoci v prevenci kognitivního deficitu a nástupu demence jako těžší formy kognitivní poruchy.

ZÁVĚR

MKP je označována jako přechodná fáze mezi kognitivními změnami, které doprovázejí fyziologické stárnutí; a časnou demencí. Vzhledem k vývoji věkové struktury populace se problematika chorob spojených s úbytkem kognice dostává do popředí zájmu odborného světa i společnosti. Vzhledem k tomu, že etiologie MKP a ACH je stále neznámá, je potřeba intenzivně studovat možné rizikové faktory těchto chorob. Znalost a potvrzení těchto rizik může pomoci v prevenci a včasném zachytu obou velmi závažných nemocí.

REFERENČNÍ SEZNAM

1. Population structure and ageing. EUROSTAT. Statistics Explained [Internet]. 2019. Available from: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics_explained/index.php/Population_structure_and_ageing
2. Mátl O, Mátllová M, et al. Zpráva o stavu demence 2016. Praha: Česká alzheimerovská společnost; 2016.
3. Bartoš A. Kdy vlastně začíná Alzheimerova nemoc – nová kritéria mírné kognitivní poruchy a Alzheimerovy nemoci. *Cesk Slov Neurol*. 2012; 75/108(1): 108–109.
4. Bartoš A, Raisová M. Testy a dotazníky pro vyšetřování kognitivních funkcí, nálady a soběstačnosti. Praha: Mladá fronta; 2015.
5. Caccapolo-van Vliet E, Miozzo M, Marder K, Stern Y. Where do perseverations come from? *Neurocase*. 2003; 9(4): 297–307.
6. Nikolaj T, Bezdicek O, Vyhnalek M, Hort J. Mild cognitive impairment: diagnostic unit or stadium preceding dementia? *Ceskoslo. psych*. 2012; 56(4): 374–390.
7. Tomagová M. Meriace nástroje na posudzovanie kognitívnych funkcií u seniorov. *Profese online*; 2009, 2(2): 65–77.

8. Petersen RC, Morris JC. Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Archives of Neurology*. 2005; 62(7): 1160–1163.
9. Sheardova K. Mírná kognitivní porucha v praxi. *Psychiat pro praxi*. 2010; 11(2): 62–65.
10. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 270–279.
11. Janoutová J. Rizikové faktory Alzheimerovy choroby. Hradec Králové, 2016. Habilitační práce. Univerzita obrany Brno, Fakulta vojenského zdravotnictví Hradec Králové.
12. Janoutová J, Ambroz P, et al. Epidemiologie mírné kognitivní poruchy. *Cesk Slov Neurol*. 2018; 81/114(3): 284–289.
13. Povová J, Tomášková H, Šerý O, Ambroz P, Vařechová K, Janout V. Alzheimerova choroba a její rizika pro další generace, *Hygiena*. 2013; 58(3): 117–120.
14. Weimar C, Winkler A, et al. Ankle-Brachial Index but Neither Intima Media Thickness Nor Coronary Artery Calcification is Associated With Mild Cognitive Impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 47(2): 433–442.
15. Guerchet M, Aboyans V, et al. Ankle-brachial index as a marker of cognitive impairment and dementia in general population. A systematic review. *Atherosclerosis*. 2011; 216(2): 251–257.
16. Sanford AM. Mild Cognitive Impairment. *Clin Geriatr Med*. 2017; 33(3): 325–337.

KONTAKT NA HLAVNÍHO AUTORA

Doc. MUDr. Jana Janoutová, Ph.D.
Ústav zdravotnického managementu
Fakulta zdravotnických věd
Univerzita Palackého v Olomouci
Hněvotínská 976/3
775 15 Olomouc
email: jana.janoutova@upol.cz

Přijato k recenzi: 10. 3. 2020

Přijato do tisku: 5. 6. 2020