

Ateroskleróza a demence

Atherosclerosis and dementia

**Anna Zatloukalová^{1,2}, Martin Roubec¹, David Školoudík¹, Petr Ambroz^{1,2}, Ondřej Machaczka¹,
Jana Janoutová^{1,2}, Vladimír Janout¹**

¹Centrum vědy a výzkumu, Fakulta zdravotnických věd, Univerzita Palackého v Olomouci,
Olomouc, Česká republika

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

ABSTRAKT

Východiska: Počty pacientů s aterosklerózou a demencí narůstá a to zejména z důvodu prodlužování střední délky života a stárnutí populace. Obě dvě onemocnění spolu úzce souvisí a zároveň výrazně ovlivňují kvalitu života pacientů.

Cíl: Cílem tohoto sdělení je seznámení s touto aktuální problematikou a to napříč odbornostmi.

Metody: Data byla čerpána z aktuálních publikací, zejména z databáze PubMed. Dále byly využity další databáze a výsledky klinických pokusů a to zahraniční i české.

Výsledky: Výzkumy naznačují, že aterosklerotické postižení karotid je možným prediktorem rizika rozvoje demence. Projevy aterosklerózy karotid jsou spojeny s projevy kognitivního deficitu a demencí. Lze tedy usuzovat, že jsou ateroskleróza a demence spolu úzce spjaté.

Závěry: Střední délka života bude mít pravděpodobně nadále vzrůstající tendenci, proto bude narůstat i počet pacientů s aterosklerózou a demencí. Z tohoto důvodu je velmi důležitý epidemiologický výzkum, který se uvedenou problematikou zabývá. Na základě výzkumu pak lze formulovat efektivní prevenci, diagnostiku a léčbu těchto stavů.

ABSTRACT

Background: The number of patients with atherosclerosis and dementia is increasing, mainly due to the increase in life expectancy and population aging. Both diseases are closely related and at the same time significantly affect the quality of life of patients.

Objective: The aim of this communication is to present this topical issue across the field of expertise.

Methods: Data were taken from current publications, especially from PubMed database. Furthermore, other databases and results of clinical trials were used, both foreign and Czech.

Results: Research suggests that atherosclerotic involvement of carotid arteries is a potential predictor of the risk of developing dementia. The manifestations of carotid atherosclerosis are associated with cognitive deficits and dementia. Identified risk factors for atherosclerosis often occur in patients with dementia. It can therefore be concluded that they are closely linked.

Conclusions: Life expectancy is likely to continue to increase, so the number of patients with this disease will increase. That is why epidemiological research is needed to address this issue. Based on the research, effective prevention, diagnosis and treatment of these conditions can be formulated.

KLÍČOVÁ SLOVA

ateroskleróza, demence, Alzheimerova choroba, rizikový faktor, prevence

KEY WORDS

atherosclerosis, dementia, Alzheimer's disease, risk factors, prevention

PROBLÉM LITERÁRNÍHO PŘEHLEDU

Vzhledem k tomu, že se ateroskleróza i demence vyskytuje nejen v české populaci stále častěji, byl vytvořen tento literární přehled s tématem aterosklerózy a demence pro zdravotníky napříč odbornostmi.

ÚVOD

Jak ateroskleróza, tak demence významně ovlivňují kvalitu života seniorů (1, 2). Ateroskleróza je progresivní zánětlivé onemocnění tepen, které je celosvětově známé jako hlavní příčina dlouhodobé morbidity a mortality. Je zodpovědná za zhruba 50 % úmrtí nejen v České republice, ale i celosvětově na vrub cévních onemocnění včetně infarktu myokardu a cévní mozkové příhody (3).

Ateroskleróza je komplexní proces, při kterém vícero patogenních faktorů přispívá k vývoji a postupnému dlouhodobému poškození cévní stěny. Endoteliální dysfunkce, akumulace lipidů ve stěně cév a infiltrace zánětlivými elementy spolupůsobí v různých stádiích vývoje aterosklerotického plaku, pak hrají důležitou roli v průběhu onemocnění (4).

POPIS REŠERŠNÍ STRATEGIE

Data pro tento literární přehled byla čerpána z aktuálních publikací a výsledků nejnovějších studií na základě Evidence Based Medicine. K vyhledávání nejnovějších informací v oblasti aterosklerózy a demence byly také využity české i zahraniční databáze včetně výsledků klinických pokusů. Byla zadávána klíčová slova v českém i anglickém jazyce, konkrétně tedy: ateroskleróza, demence, Alzheimerova choroba, neurodegenerativní onemocnění, rizikový faktor, prevence a podobně.

TEXT LITERÁRNÍHO PŘEHLEDU

Demence

V posledních letech se demence bez ohledu na prvotní příčinu stává stále častější diagnózou nejen ve vyšším věku. Klasifikace mentálních a behaviorálních poruch ICD-10 (desátá revize International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems – ICD) ji popisuje jako syndrom rozvíjející se v důsledku onemocnění mozku, které je obvykle chronické nebo progresivní povahy. Spočívá v narušení několika vyšších kortikálních funkcí, které zahrnují paměť, myšlení, porozumění, výpočet, učení, jazyk a úsudek. K těmto poruchám často dochází společně se změnami emoční kontroly, sociálního chování nebo motivace (5, 6).

Prevalence demence u osob starších 60 let dosáhla v roce 2010 5–7 % s celkovým postižením zhruba

35,6 milionu lidí a toto číslo se může v příštích několika desetiletích přinejmenším zdvojnásobit (14). Dle Alzheimer's Disease International (ADI) v roce 2015 žilo na celém světě již 46,8 milionu lidí s demencí. Tento počet se každých 20 let téměř zdvojnásobí a údajně dosáhne až 74,7 milionu v roce 2030 a 131,5 milionu v roce 2050. Tyto nové odhady jsou tak o 12–13 % vyšší než předpoklady z World Alzheimer Report z roku 2015 (7). V České republice trpí demencí různého stupně asi 120–150 tisíc lidí (8).

Prevalence demence v naší stárnoucí populaci roste alarmujícím tempem. Kvůli heterogenitě klinického projevu a složitosti neuropatologie nemoci zůstává klasifikace demence kontroverzní. Národní plán pro řešení Alzheimerovy choroby navrhl zahrnout do skupiny demencí spojených s Alzheimerovou chorobou tyto jednotky: Alzheimerova nemoc, demence s Lewyho tělísky, frontotemporální demence, vaskulární demence a smíšené demence (9).

Nejběžnější formou demence je Alzheimerova choroba, která představuje asi 50–70 % všech případů demence a její prevalence v populaci stoupá s rostoucím podílem populace starší 60 let. V roce 2012 tvořili pacienti s demencí u Alzheimerovy choroby (AD), kteří byli touto chorobou léčeni poprvé, více než 28 % z celkového počtu ambulantních pacientů léčených pro demenci (10). Počet léčených pacientů s AD se od roku 2012 do roku 2013 v České republice zvýšil o 5 % (11). Podle WHO se demence stala prioritou systému zdravotní péče. Udržování nebo zlepšování kvality života (QoL) mezi seniory s demencí je v současné době jedním z klíčových cílů zdravotní péče (12).

I když každý typ demence má svůj jedinečný patologický podklad, společnou etiologií sdílenou všemi těmito podmínkami je vznik cerebrovaskulární dysfunkce v určitém stádiu průběhu onemocnění. Mezi molekulární mechanismy mající vliv na rozvoj a progresi všech typů demencí patří hypoxie, oxidační stres, narušená mitochondriální bioenergetika, neuroinfekce, vlastní degenerativní procesy nervové soustavy a porucha permeability hematoencefalické bariéry (13).

Ateroskleróza a její vazba na demenci

Předpokládá se, že ateroskleróza se podílí na rozvoji demence a jejích hlavních podtypů: vaskulární demence a demence u Alzheimerovy choroby. Přes dobře známou souvislost mezi rizikovými faktory aterosklerózy ve středním věku s kognitivním poklesem ve stáří, zůstávají patofyziologické dráhy, které jsou základem této asociace, nejasné. Současná hypotéza je taková, že neurodegenerativní a vaskulární léze koexistují a mají synergickou roli ve vývoji kognitivních

poruch a demence. Tato asociace může být zprostředkována cerebrovaskulárním onemocněním, jako je mozková mrtvice a tzv. onemocnění malých tepen, nebo může být výsledkem mozkové hypoperfúze (14).

Projevy aterosklerózy karotických tepen (jako jsou aterosklerotické pláty a nárůst tzv. intimomediální šíře měřené pomocí ultrasonografie) jsou spojeny s projevy kognitivního deficitu a demencí a tato asociace může pomoci lépe porozumět komplexní interakci mezi vaskulárními a neurodegenerativními procesy. Aterosklerotické postižení karotid tak začalo být zkoumáno jako možný prediktor rizika rozvoje demence (15).

Byly identifikovány četné rizikové faktory rozvoje aterosklerózy jako je věk, pohlaví, obezita, kouření cigaret, arteriální hypertenze, diabetes mellitus, hypercholesterolemie atd. (16). S ohledem na etiologii aterosklerózy tak lze pro léčbu přijmout více terapeutických strategií. Léčba aterosklerózy je v současné době založena zejména na snižování hladiny krevních lipidů. Nejúčinnějšími léky z této skupiny v prevenci infarktu myokardu a mozkové mrtvice jsou inhibitory HMG-CoA reduktázy (statiny). Pokud by se statiny užívaly v kombinaci s protizánětlivými nebo imunomodulačními látkami, mohlo by to vést ke zpomalení progresu aterosklerózy (17).

Diagnostika

Aby mohla být ateroskleróza adekvátně léčena, je třeba identifikovat jednoduchou neinvazivní diagnostickou metodu pro její detekci a sledování progresu – zejména k záchytu vysoce rizikových aterosklerotických plátů, tzv. nestabilních nebo fragilních plátů. V současné době můžeme pro diagnostiku aterosklerózy využít počítačovou tomografii (CT), magnetickou rezonanci (MRI), ultrazvuk (UZ), digitální subtrakční angiografii (DSA) či pozitronovou emisní tomografii (PET). Každá z těchto metod s sebou nese specifické výhody i limitace. Další nové metody, jako je intravaskulární ultrazvuk, optická koherenční tomografie (OCT), mikrooptická koherenční tomografie (μ OCT) a infračervená spektroskopie (NIRS) se zatím používají experimentálně. Přestože výše uvedené zobrazovací modalities slibují přínos do budoucna, v současné době neexistuje jediná zobrazovací technika, která by spolehlivě identifikovala nestabilní aterosklerotický plát a jen zatím využití kombinace metod může přinést jejich komplexní vyhodnocení rozsahu a rizikosti aterosklerotického postižení (18).

Ve srovnání s aterosklerózou je diagnostika a léčba demence ještě méně jasná. Revidovaná kritéria pro diagnostiku demence uvádí, že demence je diagnostikována za předpokladu, že jsou přítomny urči-

té kognitivní nebo behaviorální (neuropsychiatrické) příznaky jako je například zhoršená schopnost vnímat a pamatovat si nové informace, špatný úsudek, zhoršená prostorová orientace či zhoršené jazykové funkce (1).

Běžně se v rámci diagnostiky a diferenciální diagnostiky demence používají rozličné neuropsychologické testy v kombinaci s neurozobrazovacími metodami (jako je CT, MR, PET) a analýza mozkomíšního moku. Transkraniální sonografie je nová neinvazivní a levná metoda zkoumaná k využití v diagnostice a diferenciální diagnostice demence (19).

Studie z posledních desetiletí ukázaly, že změny hladiny VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) v krvi jsou spojeny nejen s nádorovými onemocněními, ale také s aterosklerózou a neurodegenerativními nemocemi včetně Alzheimerovy choroby. Patologická tvorba mikrovaskularizace v kombinaci abnormální cévní stěnou vede k větší fragilitě neovaskularizace aterosklerotického plátu a porušení hematoencefalické bariéry v mozku v důsledku abnormální syntézy VEGF a může být tak další vazbou mezi aterosklerózou a demencí (20).

Léčba

Terapie ostatních rizikových faktorů může také pozitivně ovlivnit progresi aterosklerózy. Nefarmakologické postupy jako je zvládání stresu, cvičení, jóga, úprava stravovacích návyků stravy stejně jako léková léčba zvýšeného krevního tlaku a cukrovky, odvykání kouření, redukce příjmu alkoholu a pravidelné denní cvičení, může významně ovlivnit proces aterosklerózy a další život ohrožující komplikace (21).

K léčbě Alzheimerovy choroby se běžně používají inhibitory cholinesterázy a memantin. Jiné molekuly, jako jsou inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, inhibitor aktivity monoaminoxidázy, různé složky potravin – např. antioxidanty jako je kurkumin (extrakt z kurkumy) papain (extrakt z jablka), bromelin (extrakt z ananasu) atd. jsou testovány pro ovlivnění různých typů demence. Zatím však není známo, zda léčba aterosklerózy může ovlivnit progresi kognitivního deficitu u pacientů s demencí (22).

V současné době probíhá na FZV Univerzity Palackého v Olomouci grantový výzkumný projekt „Vliv aterosklerózy na rozvoj demence a možnosti jejího nefarmakologického ovlivnění“, který se zaměřuje na výše uvedenou problematiku, zejména na získání epidemiologických dat od velké skupiny pacientů, kognitivní testování, posouzení aterosklerotického postižení karotických tepen a jeho korelace se stavem kognice a vlivu některých rehabilitačních – pohybových aktivit na kognitivní výkonnost.

VÝSTUPY

Aterosklerózu (zejména karotid) lze považovat, dle výsledků epidemiologických studií, za prediktor rizika rozvoje demence. Nicméně patofyziologické dráhy nejsou ještě zcela jasné. U aterosklerózy byly zjištěny četné rizikové faktory, jako je například obezita, kouření cigaret, arteriální hypertenze, diabetes mellitus či hypercholesterolemie. Jsou to rizikové faktory z velké míry ovlivnitelné. Proto je možné se na ně zaměřit v rámci prevence a to nejen prevence aterosklerózy, ale i prevence demence. S ohledem na etiologii obou souvisejících onemocnění lze tedy přijmout hned několik terapeutických strategií. Terapie může být jak farmakologická, tak i nefarmakologická (pro pacienta, co se týče nejen nežádoucích účinků léčiv, vhodnější). Z důvodu prodlužování střední délky života bude neustále narůstat incidence jak aterosklerózy, tak i demence. Proto je třeba zjišťovat nové optimální možnosti jejich ovlivnění v populaci.

PODĚKOVÁNÍ

Práce byla podpořena Juniorským grantem Univerzity Palackého v Olomouci vedeným pod registračním číslem JG_2019_004.

REFERENČNÍ SEZNAM

1. Gohar A, Gijssberts CM, Haitjema S, et al. Health-related quality of life and outcome in atherosclerosis - Does sex matter? *Int J Cardiol.* 2016;212:303-306.
2. Moyle W, Murfield J, Venturto L, et al. Dementia and its influence on quality of life and what it means to be valued: family members' perceptions. *Dementia.* 2014;13(3):412-425.
3. Aldons J. Lusis. Atherosclerosis. *Nature.* 2000;407(6801):233-241.
4. Singh RB, Mengi SA, Xu Y-J, et al. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial proces. *Exp Clin Cardiol.* 2002;7(1):40-53.
5. World Health Organization. ICD-IO Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines. World Health Organisation: Geneva; 1992.
6. Prince M, Bryce R, Albanese E, et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 2013;9(1):63-75.e2.
7. Alzheimer's Disease International. World Alzheimer Report [Internet]. 2015. Available from: <http://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>
8. Mohelska H, Maresova P, Valis M, et al. Alzheimer's disease and its treatment costs: case study in the Czech Republic. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2015;(11):2349-2354.
9. Benjamin RM. A Plan to Address Alzheimer's Disease. *Public Health Rep.* 2013;128(2):76-77.
10. ÚZIS ČR. Health care of patients treated for dementia in out-patient and in-patient facilities in the Czech Republic in 2008 [Internet]. 2013. Aktuální informace č. 57/2013.
11. ÚZIS ČR. Activity of out-patient facilities of psychiatric care in 2013 [Internet]. 2014. Aktuální informace č. 28/2014.
12. Moniz-cook E, Vernooij-dassen M, Woods R, et al. A European consensus on outcome measures for psychosocial intervention research in dementia care. *Aging Ment Health.* 2008;12(1):14-29.
13. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2016;36(1):172-186.
14. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol.* 2010;120(3):287-296.
15. Harlé LM, Plichart M. Carotid atherosclerosis and dementia. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2015 Sep;13(3):309-316
16. Hajar R. Risk Factors for Coronary Artery Disease: Historical Perspectives. *Heart Views.* 2017;18(3):109-114.
17. Zhou Q, Liao JK. Statins and Cardiovascular Diseases: From Cholesterol Lowering to Pleiotropy. *Curr Pharm Des.* 2009;15(5):467-478.
18. Huibers A, de Borst GJ, Wan S, et al. Non-invasive Carotid Artery Imaging to Identify the Vulnerable Plaque: Current Status and Future Goals. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015;50(5):563-572.
19. Wollman DE, Prohovnik I. Sensitivity and specificity of neuroimaging for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Dialogues Clin Neurosci.* 2003;5(1):89-99.
20. Lange C, Storkebaum E, de Almodóvar CR, et al. Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(8):439-454.
21. Boden-Albala B, Sacco RL. Lifestyle factors and stroke risk: exercise, alcohol, diet, obesity, smoking, drug use, and stress. *Curr Atheroscler Rep.* 2000;2(2):160-166.
22. Mishra S, Palanivelu K. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview. *Annals of Indian Academy of Neurology* [Internet]. 2008 [cited 2020 Feb 18];11(1):[13-19]. Available from: <http://www.annalsofian.org/text.asp?2008/11/1/13/40220>

KONTAKT NA HLAVNÍHO AUTORA

Mgr. Anna Zatloukalová, Ph.D.
Ústav zdravotnického managementu
Fakulta zdravotnických věd
Univerzita Palackého v Olomouci
Hněvotínská 976/3
775 15 Olomouc
tel.: 585632861
email: anna.zatloukalova@upol.cz

Přijato k recenzi: 13. 3. 2020

Přijato do tisku: 20. 6. 2020