

Alzheimerova choroba jako výzva pro veřejné zdravotnictví

doc. MUDr. Jana Janoutová, Ph.D.^{1,2,3}, Mgr. Martina Kovalová, Ph.D.¹, Mgr. Petr Ambroz, Ph.D.¹, Mgr. Ondřej Machaczka, Ph.D.¹, Mgr. Anna Zatloukalová, Ph.D.¹, Mgr. Kateřina Němček, Ph.D.¹, MUDr. Eva Mrázková, Ph.D.¹, MUDr. Oto Košta, Ph.D.¹, prof. MUDr. Vladimír Janout, CSc.^{1,3}

¹Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví LF OU, Ostrava

²Ústav zdravotnického managementu FZV UP Olomouc

³Centrum vědy a výzkumu FZV UP Olomouc

Alzheimerova choroba (ACH) je v současnosti významnou výzvou pro veřejné zdravotnictví. Jedná se o velmi závažné onemocnění, jehož prevalence bude významně stoupat s nárůstem počtu lidí v nejvyšších věkových skupinách. Existuje řada rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost vzniku tohoto onemocnění. Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské univerzity ve spolupráci s Ústavem biochemie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity spolupracuje na epidemiologické studii případů a kontrol, zabývající se identifikací nejvýznamnějších rizikových faktorů ACH. Cílem projektu je posoudit vliv vybraných potenciálních rizikových faktorů na vznik této choroby. Z dosavadní analýzy dat pilotní studie byl zjištěn statisticky významný rozdíl u pohlaví, vzdělání a zaměstnání, z vaskulárních rizikových faktorů u ischemické choroby srdeční. U kouření a pití alkoholu byla zjištěna inverzní asociace. Znalost rizikových faktorů ACH může přispět k časné prevenci a efektivní terapii této vážné choroby.

Klíčová slova: Alzheimerova choroba, neurodegenerativní onemocnění, demence, epidemiologie, rizikové faktory.

Alzheimer's disease, appeal to public health

Alzheimer's disease (AD) is very important appeal to public health now. It is very serious disease, prevalence will be increased with population ageing. There are many risk factors, which increase possibility of AD. Department of Epidemiology and Public Health, Faculty of Medicine University of Ostrava and Department of Biochemistry, Faculty of Science, Masaryk university collaborate on the case control study which identifies the most significant risk factors of AD. In a pilot study significant difference in gender, education, occupation and ischemic heart disease were found. In smoking and drinking inverse association was observed. Knowledge of the risk factors for AD allows early prevention and effective therapy of this serious disease.

Key words: Alzheimer's disease, neurodegenerative disease, dementia, epidemiology, risk factors.

Úvod

Péče o nemocné demencí se stává významnou prioritou v oblasti veřejného zdravotnictví v řadě zemí světa. Nejčastější formou demence je Alzheimerova choroba (ACH). ACH je závažné smrtelné onemocnění, které pozvolna způsobuje degradaci všech kognitivních funkcí a končí těžkou demencí. Demence má devastující dopad nejen na nemocného, ale i na jeho okolí.

Vzhledem k tomu, že je výskyt demence častější ve vyšším věku, v nejbližších desetiletích očekáváme v souvislosti s předpokládaným nárůstem počtu lidí v nejvyšších věkových skupinách významný vzestup počtu takto nemocných. Toto onemocnění má velký veřejně zdravotnický dopad nejen díky vysokým nákladům na léčení a následné pečovatelské služby. I přes intenzivní výzkum je stále nejasná prvotní příčina této

nemoci. Existuje řada rizikových faktorů, které zvyšují pravděpodobnost vzniku onemocnění, například vývojové, genetické, vaskulární a psychosociální. Podle kvalifikovaných odhadů žije v České republice přibližně 156 tisíc nemocných demencí (1–3).

Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské univerzity ve spolupráci s Ústavem biochemie Přírodovědecké

fakulty Masarykovy univerzity v Brně pracuje na epidemiologické studii případů a kontrol, zabývající se identifikací nejvýznamnějších rizikových faktorů ACH. Cílem projektu je posoudit vliv vybraných potenciálních rizikových faktorů genetických, vaskulárních a psychosociálních na vznik této choroby. Předložená práce přináší první výsledky epidemiologických dat získaných z dotazníkového šetření.

Metodika

Sběr dat z dotazníkového šetření a odběr biologického materiálu (venózní krev) probíhá průběžně od roku 2016 ve spolupráci s psychiatrickými nemocnicemi, neurologickými a psychiatrickými odděleními nemocnic a Alzheimer centrem v Českých Budějovicích.

Osoby jsou do souboru vybírány podle následujících diagnostických kritérií:

- klinická diagnóza ACH dle Mezinárodní klasifikace nemocí, 10. revize (MKN–10), která zahrnuje přítomnost demence, plíživý začátek s pomalou deteriorací, vyloučení jiných důvodů demence odbornými vyšetřeními, v raném stadiu se nevyskytl ani náhlý apoplektický záchvat ani příznaky ložiskového poškození mozku
- hodnota testu Minimental State Examination (MMSE) pod 24 bodů.

Kontrolní skupinu tvoří pacienti z uvedených pracovišť:

- bez diagnózy ACH
- s MMSE skóre 28 bodů a více
- odpovídajícího věku \pm 5 let a pohlaví jako případ.

Po podpisu informovaného souhlasu je od všech respondentů ve studii s pomocí zdravotníků spolupracujících zařízení a pacientovy dokumentace vyplněn dotazník a proveden odběr venózní krve. Vzorky nesražené venózní krve jsou uchovávány v mrazicím pultu o teplotě -20 stupňů Celsia. Vzorky jsou epidemiologem označeny alfanumerickým kódem a poté odváženy do genetické laboratoře Ústavu biochemie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity do Brna ke genetické analýze.

Dotazník obsahuje 34 otázek zaměřených na rizikové faktory ACH, například periferní aterosklerózu, ischemickou chorobu srdeční (ICHS), hypertenzi, diabetes mellitus (DM), prodělanou

cévní mozkovou příhodu (CMP), ale také vzdělání, zaměstnání, zájmy a koníčky, pohybovou aktivitu, kuřáctví, pití alkoholu.

Pro statistickou analýzu předložených dat byla použita základní popisná statistika v závislosti na druhu veličin. Pro popis kvalitativních veličin byly využity frekvenční tabulky s absolutními a relativními počty, pro metrické veličiny pak aritmetický průměr a směrodatná odchylka. Pro hodnocení výskytu sledovaných parametrů u sledovaných skupin byla data zpracována pomocí statistických testů χ^2 test a Fischerova exaktního testu. Statistické testy byly hodnoceny na hladině statistické významnosti 5 %. Pro statistické zpracování byl použit program Stata v. 10, OpenEpi, MS Excel.

Vybrané výsledky

Práce předkládá dosud analyzovaná data z dotazníkového šetření sledujícího možné rizikové faktory ACH. V souboru je celkem 244 osob, z toho 186 případů a 58 kontrol. Ve skupině případů byl zjištěn statisticky významný rozdíl v pohlaví, žen s demencí bylo 3,5x více než mužů ($p < 0,001$).

Průměrný věk mužů ve skupině případů je 78,66 let, u žen 81,43 let. V kontrolní skupině je průměrný věk mužů nižší, a to 65,32 let a u žen 65,5 let. V jednotlivých skupinách (ve skupině případů i kontrol) je věková skladba mezi pohlavími vyrovnaná. Zatím se nedařilo dosáhnout požadovaného věkového rozdílu mezi skupinou případů a kontrol.

Dalším sledovaným faktorem je rodinný stav. Ve skupině případů převládá rodinný stav vdovec/vdova (61,2 %) oproti kontrolám (12,28 %). Byl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$). U 82,56 % respondentů ve skupině případů byl zjištěn pozvolný průběh onemocnění. Významnými faktory jsou vzdělání a zaměstnání. Statisticky významně více osob (15,52 % oproti 6,9 %) ve skupině kontrol má vzdělání vysokoškolské. Naopak statisticky významně více osob (29,31 % oproti 10,34 %) ve skupině případů má pouze základní vzdělání. Byl zjištěn statisticky významný rozdíl ve vzdělání mezi případy a kontrolami ($p = 0,003$). V souvislosti se vzděláním je sledován i typ zaměstnání. Ve skupině případů převládá práce fyzická (62,86 %), naopak ve skupině kontrol práce duševní (67,24 %). Byl zjištěn statisticky významný rozdíl ve vykonávaném zaměstnání ($p < 0,001$).

U vybraných vaskulárních rizikových faktorů, například ICHS, hypertenze, DM 2. typu, byl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu

ICHS u případů a kontrol. U ostatních sledovaných vaskulárních rizikových faktorů (například hypertenze, periferní ateroskleróza, prodělaná CMP) statisticky významný rozdíl zjištěn nebyl. Průměrný věk počátku těchto sledovaných nemocí byl u osob kontrolní skupiny nižší.

Ze sledovaných návykových látek vyplývá, že statisticky významně méně je kuřáků ve skupině případů (4,42 %) oproti kontrolám (28,41 %) ($p < 0,001$), v obou skupinách převládají muži. Ve skupině kontrol je statisticky významně více bývalých kuřáků (27,59 %) oproti případům (7,18 %). Také byl zjištěn statisticky významný rozdíl v konzumaci alkoholu mezi případy a kontrolami ($p < 0,001$). Statisticky významně více konzumují alkohol pravidelně denně a pravidelně týdně (téměř 20 % osob) kontroly oproti případům (pouze necelá 2 % osob). Ve skupině případů jsou oproti kontrolním osobám mnohem častěji uváděni abstinenti.

V porovnání zájmů a koníčků z období před onemocněním nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl mezi sledovanými soubory.

Diskuse

Předložená data jsou zpracována od 244 osob, z toho 186 případů a 58 kontrol. Významným rizikovým faktorem ACH je věk. Podle věku v době manifestace prvních klinických příznaků až 98 % případů spadá do tzv. pozdní formy, kde se klinické příznaky manifestují v 65 letech a později (4, 5). Průměrný věk mužů ve skupině případů ve studii je 78,66 let, u žen 81,43 let. Vyšší věkový rozdíl mezi porovnávanými skupinami, který zatím nedosahuje požadovaného rozdílu 5 let, může být způsoben částečně zatím malým kontrolním souborem, ale i faktem, že je velmi obtížné najít osoby vyššího věku s nepoškozenou kognicí.

Výskyt demence se uvádí přibližně 2x častěji u žen než u mužů a riziko výskytu ACH je až 3x vyšší u žen než u mužů. Ženy nejen častěji onemocní ACH než muži, ale mají také rychlejší úbytek kognice. Vysvětlení bývají různá, například vliv estrogenů, různá genetická rizika, rizika dalších nemocí (například DM, deprese, kardiovaskulární onemocnění) a změny v anatomii mozku (6, 7, 8). I v tomto souboru případů bylo prokázáno, že žen s demencí bylo 3,5x více než mužů ($p < 0,001$). U lidí s málo četnými kontakty a sociálními vazbami na rozdíl od osob udržujících si kontakty a sociální vazby do vysokého věku je riziko demence a ACH vyšší (9, 10, 11).

V analyzovaném souboru ve skupině případů převládá rodinný stav vdovec/vdova (61,2 %) oproti kontrolám (12,28 %), což může být samozřejmě ovlivněno vyšším věkovým průměrem u případů. I zde byl zjištěn statisticky významný rozdíl ($p < 0,001$). Podrobnější informace o sociálních vazbách nebyly v dotazníkovém šetření zjišťovány. Byly sledovány zájmové aktivity, jak duševní, tak fyzické. Tyto jsou uvedeny níže.

Tato studie vychází z klinické diagnózy ACH. Jedním z důležitých diagnostických kritérií je plíživý vznik kognitivního defektu, tedy pozvolný průběh onemocnění, který může pomoci odlišit ACH od vaskulární demence. U 82,56 % respondentů ve skupině případů byl uveden pozvolný průběh onemocnění. U necelých 17 % nemocných s rychlým průběhem se nabízí vysvětlení, že se spíše jedná buď o smíšenou formu demence, nebo demenci vaskulární. Dále je možné zvažovat, že onemocnění má dlouhé prodromální stádium, takže pozvolných změn si rodina a okolí u nemocného zpočátku nevšimne, případně jim přisuzuje jiný význam. Nemocný se pak může dostat k lékaři až v době, kdy dojde k selhání v soběstačnosti v základních aktivitách, nebo při změnách v chování. Tyto změny mohou působit jako náhlé.

Mezi významné psychosociální determinanty patří vzdělání a zaměstnání. Řada epidemiologických studií zjistila u vyššího stupně vzdělání protektivní efekt u kognitivního deficitu (12). V kontrolní skupině bylo více osob s vysokoškolským vzděláním, které zastávaly práce s duševní aktivitou, naopak ve skupině případů mělo více osob jen základní vzdělání a častěji vykonávaly práce spojené s fyzickou aktivitou; tyto rozdíly byly signifikantní ($p = 0,003$). Se vzděláním velmi úzce souvisí i způsob zaměstnání. Ve skupině případů převládá práce fyzická (62,86 %), naopak ve skupině kontrol práce duševní (67,24 %). Byl zjištěn statisticky významný rozdíl v druhu pracovní činnosti ($p = 0,006$). Tyto výsledky naznačují, že čím nižší vzdělání, tím je větší pravděpodobnost zaměstnání s převahou fyzické práce a menší zapojení kognitivních funkcí během života.

Výsledky nedávných výzkumů ukázaly, že kardiovaskulární rizikové faktory zvyšují riziko demence v pozdním věku a hrají významnou

roli v patogenezi ACH. Hypertenze, dyslipidemie, obezita a DM II. typu predisponují k ICHS a CMP včetně kortikálních a subkortikálních infarktů a lézí bílé hmoty. Jednotlivé kardiovaskulární rizikové faktory mohou zvyšovat riziko demence společně nebo jednotlivě. Z dosavadních výzkumů vyplývá, že nelze přiřazovat vaskulární rizikové faktory pouze vaskulární demenci. Řada kohortových studií a metaanalýz podporuje názor, že vaskulární rizikové faktory ve středním věku zvyšují riziko ACH (13, 14, 15). V předložené studii byl zjištěn statisticky významný rozdíl ve výskytu ICHS u případů a kontrol. U ostatních sledovaných vaskulárních rizikových faktorů statisticky významný rozdíl zjištěn nebyl. Byl zjištěn nižší průměrný věk počátku těchto sledovaných nemocí u osob kontrolní skupiny. Podobné závěry již byly uvedeny v naší publikaci Sery et al. v roce 2014 (16).

Kouření a nadměrné užívání alkoholu patří k velmi vážným problémům v oblasti veřejného zdravotnictví. Kouření má vliv na neuropatologii ACH. Tabákový kouř obsahuje řadu toxických substancí, způsobujících oxidativní stres a zánět, který zvyšuje riziko ACH (17,18). Přes všechny možné pochyby mají kuřáci větší riziko vzniku ACH ve srovnání s nekuřáky (19). Kouření významně redukuje délku dožití, takže úmrtí na nemoci způsobené kouřením mohou zastírat skutečný efekt kouření na riziko demence. Vztah konzumace alkoholu s kognitivním poklesem a demencí je rozporuplný. Obdobně jako u jiných chorob, i zde byl zjištěn vztah ve tvaru křivky J, kdy mírní konzumenti jsou v nižším riziku demence, než abstinenti a silní konzumenti alkoholu (20). Ve sledovaných souborech z dosavadních výsledků vyplývá statisticky významně méně kuřáků ve skupině případů, obdobně je to i u užívání alkoholu. Otázkou zůstává validita získaných údajů, správného rozlišení abstinence a příležitostného užívání alkoholu. Obdobně jako u užívání alkoholu je obtížné dohledání správných informací v anamnéze nemocného o stávajícím a bývalém kuřáctvím. Nezodpovězenou otázkou zůstává důvod abstinence a nekuřáctví u nemocných ACH. Je pravděpodobné, že díky úbytku kognitivních funkcí se ztrácejí určité aktivity včetně pití alkoholu a kouření. Bylo by žádoucí věnovat

v anamnéze pacienta užívání návykových látek větší pozornost i v souvislosti s časovým hlediskem. Je proto potřeba významně zvážit interpretaci získaných výsledků.

Často jsou studovány volnočasové aktivity a hobby, například čtení, luštění křížovek, kulturní aktivity apod. Tyto činnosti vykazují protektivní efekt u demence a ACH (11, 21, 22). V porovnání zájmů a koníčků z období před začátkem onemocnění nebyl v předložené studii zjištěn statisticky významný rozdíl mezi sledovanými soubory.

Závěr

V současné době významně roste výskyt chronických neurodegenerativních onemocnění, především ACH. Je potřeba zintenzivnit výzkum v této oblasti. Ze sledovaných rizikových faktorů byl zjištěn statisticky významný rozdíl u pohlaví, vzdělání a zaměstnání, z vaskulárních rizikových faktorů u ICHS. U kuřáctví a pití alkoholu byla zjištěna inverzní asociace, která vyžaduje další podrobnější vyhodnocení. Výsledky studie předložené v této práci jsou pouze dílčí. Projekt nadále pokračuje a u řady faktorů lze očekávat další statisticky významné rozdíly mezi porovnávanými soubory. Po skončení projektu na konci roku 2019 budou data porovnávána s předchozí studií, která probíhala v letech 2010–2015. Počet respondentů značně naroste. Zde pak lze pravděpodobně očekávat zajímavé výsledky. ACH představuje významný problém veřejného zdravotnictví. Vzhledem k tomu, že ACH je velmi závažné a dosud terminální onemocnění spojené se spoustou neznámých, je potřeba věnovat studiu možných rizikových faktorů velkou pozornost. Znalost těchto faktorů a včasný záchyt patologie by tak mohly být velkým přínosem v prevenci a včasné léčbě ACH. Z hlediska časné diagnostiky a možného uplatnění principů prevence se jeví jako zásadní především faktory genetické. Analýza genetických faktorů je významnou součástí i naší epidemiologické studie.

*Podpořeno z programového projektu
MZ ČR s reg. č. 16- 31207 A.*

LITERATURA

1. Alzheimer's disease International.: World Alzheimer Report 2015 [online]. 2015 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <http://www.alz.co.uk/sites/default/files/pdfs/World-Report-2015.pdf>.

2. Koncepce Alzheimer. Ministerstvo zdravotnictví. [online].

[cit. 2019-05-14]. Dostupné z: https://www.mzcr.cz/dokumenty/definivni-navrh-koncepce-alzheimer_12998_3216_1.html.

3. Česká alzheimerovská společnost [online]. [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <http://www.alzheimer.cz/alzheimerova-choroba/>
4. Jiráček R, et al. Gerontopsychiatrie. Galén, 2013; ISBN 978-80-7262-873-5.
5. Kalvach Z, Zadák Z, Jiráček R, et al. Geriatrie a gerontologie. Praha: Grada Publishing, a. s., 2004; s. 547–548. ISBN 80-247-0548-6
6. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, et al. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology*. 1997; 48(1): 132–138.
7. Letenneur L, Gilleron V, Commenges D, et al. Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66(2): 177–183.
8. Li R, Singh M. Sex differences in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014; 35(3): 385–403.
9. Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, et al. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*. 2000; vol. 355, s. 1315–1319.
10. Wang HX, Karp A, Herlitz A, et al. Personality and lifestyle in relation to dementia incidence. *Neurology*. 2009; vol. 72, s. 253–259.
11. Marioni RE, Proust-Lima C, Amieva H, et al. Social activity, cognitive decline and dementia risk: a 20-year prospective cohort study. *BMC Public Health*. 2015; 15: 1089.
12. Janoutová J, Ambroz P, Kovalová M et al. Epidemiologie mírné kognitivní poruchy. *Cesk Slov Neurol N* 2018; 81/114(3): 284–289.
13. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study [see comments]. *JAMA* 1997; 277(10): 813–817.
14. Meng XF, Yu JT, Wang HF, et al. Midlife vascular risk factors and the risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014; 42(4): 1295–1310.
15. Albai O, Frandes M, Timar R et al. Risk factors for developing dementia in type 2 diabetes mellitus with mild cognitive impairment. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019; 15: 167–175.
16. Sery O, Hlinecka L, Balcar VJ, et al. Diabetes, hypertension and stroke – does Alzheimer protect you? *Neuroendocrinology Letters* 2014; 35 (8): 691–696.
17. Sonnen JA, Larson EB, Gray SL, et al. Free radical damage to cerebral cortex in Alzheimer's disease, microvascular brain injury, and smoking. *Annals of neurology* 2009; 65(2): 226–229.
18. Ho YS, Yang X, Yeung SC, et al. Cigarette smoking accelerated brain aging and induced pre-Alzheimer-like neuropathology in rats. *PloS one* 2012; 7(5): e36752.
19. Alzheimer's disease International: World Alzheimer Report 2014 [online]. 2014 [cit. 2019-05-14]. Dostupné z: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2014.pdf>
20. Sheardová K, Hudeček D. Prevence demence a životní styl. *Neurol. praxi* 2011; 12(6): 418–421.
21. Crowe M., Andel R., Pedersen NL, et al. 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 Sci*. 2003; 58, 249–255.
22. Biessels GJ., Staekenborg S., Brunner E. et al. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2006; 5, 64–74.