

# Uloga mentalne i tjelesne aktivnosti u prevenciji Alzheimerove bolesti

---

**Duraković, Din**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2017**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:892489>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-02**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Din Duraković

ULOGA MENTALNE I TJELESNE AKTIVNOSTI

U PREVENCIJI ALZHEIMEROVE BOLESTI

Diplomski rad

Rijeka, 2017 godine

Mentor rada: Prof. dr sc. Mira Bučuk, izvanredni profesor

Katedra za neurologiju

Medicinski fakultet Rijeka

Sveučilište u Rijeci

Diplomski rad ocijenjen je dana u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 34 stranice, 2 slike, 2 tablice, 48 literaturnih navoda.

## Zahvala

Zahvaljujem se mentorici diplomskog rada prof. dr sc. Miri Bučuk  
iz Katedre za neurologiju Medicinskog fakulteta Rijeka, Sveučilišta u Rijeci,  
na izboru teme i pomoći savjetima u izradi rada u svim fazama.

## Sadržaj

	stranica
Zahvala .....	3
1. Uvod .....	5
1.1. Demencije .....	6
2. Svrha rada .....	8
3. Pregled literature o Alzheimerovoj bolesti .....	9
3.1. Alzheimerova bolest .....	9
3.1.1. Etiologija .....	10
3.1.2. Patogeneza .....	11
3.1.3. Klinička slika .....	12
3.1.4. Dijagnostika .....	13
3.1.4. Liječenje .....	15
4. Mentalna i tjelesna aktivnost u u prevenciji Alzheimerove bolesti .....	18
4.1. Mentalna aktivnost u prevenciji Alzheimerove bolesti .....	19
4.2. Tjelesna aktivnost i tjelesno vježbanje u prevenciji Alzheimerove bolesti .....	21
5. Personalizirana medicina u izboru tjelesne vježbe u Alzheimerovoj bolesti .....	23
6. Rasprava .....	25
7. Zaključci .....	30
8. Sažetak .....	31
9. Summary .....	32
10. Literatura .....	33
11. Životopis .....	40

*Dementia is a loss of mental ability severe enough to interfere with normal activities of daily living, lasting more than six months, not present since birth, and not associated with a loss or alteration of consciousness (International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment, 2017).*

## 1. Uvod

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (1) (WHO, 2017) Alzheimerova bolest i druge demencije pripadaju skupini deset vodećih uzroka smrti u Svijetu. Godine 2015. bile su na 7. mjestu uzroka i odnijele preko 1 500 000 života u Svijetu, dok se u razvijenim zemljama nalaze na nezavidnom 3. mjestu i odgovorne su za preko 60 smrti na 100 000 stanovnika (1)

S porastom udjela osoba starije životne dobi (koje čine najbrže rastući dio stanovništva u razvijenim zemljama Svijeta) i rastućim očekivanim trajanjem života, povećava se i prevalencija kroničnih bolesti – srca i krvožilnog sustava, metaboličkih i zloćudnih bolesti te demencija, među kojima je demencija Alzheimerovog tipa najšea. U Republici Hrvatskoj udio osoba starih 65 i više godina premašuje 17%, a udio starijih od 60 godina premašuje 24% ukupnog stanovništva. Procjenjuje se da u našoj zemlji od Alzheimerove bolesti boluje 80 000 osoba (2).

S demencijom u svijetu živi gotovo 47 milijuna ljudi (3). U slijedećih dvadeset godina očekuje se udvostručenje te se procjenjuje da će broj oboljelih do 2030. godine dosegnuti gotovo 75 milijuna, a do 2050. godine premašiti 130 milijuna (3).

## 1.1. Demencije

Jedne od najčešćih *neuroloških bolesti* u tzv. starijoj dobi su cerebrovaskularni inzult, demencije i Parkinsonova bolest (4,5). Prema međunarodnoj klasifikaciji bolesti, jedne od najznačajnijih *psihijatrijskih bolesti* iz skupine organski uvjetovanih psihičkih poremećaja su demencije, uz endogene bolesti: psihoze, neuroze, somatske poremećaje i poremećaje uvjetovane stresom, poremećaje ponašanja povezane s fiziološkim poremećajima i fizikalnim čimbenicima, bolestima ovisnosti, poremećaji ličnosti i ponašanja, duševnu zaostalost. Te su promjene ranije bile nazivane „psihoorganski sindrom“, od kojega boluje oko 14% hrvatskog pučanstva kronološke dobi 65 i više godina (2). Slijede smetnje psihološkog razvoja i poremećaji u djece i adolescenata ( 6,7).

Demencije su jedne od najznačajnijih bolesti u neurološkoj i u psihijatrijskoj znanosti i struci. Taj naziv potječe od latinske riječi *dementia*, što bi se u izravnom prijevodu odnosilo na bezumnost tj. ludilo. U literaturi je navedeno kako je taj izraz prvi koristio Celsus 10-e godine nove ere, no čini se da se u njegovu vremenu pod tom dijagnozom radilo o maniji, a ne o demencijama kakvih ih smatramo danas. Te bolesti označavaju promjene središnjeg živčanog sustava, a praćene su smanjenjem kognitivnih sposobnosti (4,6). U tim bolestima smanjuju se najviše živčane funkcije. Od demencije a napose od Alzheimerove demencije najčešće obolijevaju bolesnici kronološke životne dobi iznad 65 godina, dok su rjeđe u kronološki mlađoj dobi (8,3). Nerijetko uz to postoje i pridružene bolesti koje se mogu liječiti danas poznatim načinima, kao što su npr. vaskularna demencija tj. vaskularni kognitivni poremećaji. Čimbenici opasnosti za razvoj vaskularnih demencija su kronološka dob iznad 65 godina, stanje nakon cerebrovaskularnog inzulta, arterijska hipertenzija kao jedan od najznačajnijih čimbenika, hiperlipoproteinemije a napose povišena serumska koncentracija lipoproteina niske gustoće (LDL-low density lipoproteins), povišena koncentracija ukupnog kolesterola,

snižena koncentracija tzv. zaštitnog kolesterola protiv ateroskleroze - lipoproteina visoke gustoće (HDL-high density lipoproteins), povišena koncentracija triglicerida, hiperglikemije, a napose šećerna bolest tipa 2, navika aktivnog pušenja (ali i pasivnog). Simptomi vaskularnih demencija nerijetko su teškoće pamćenja, otežano koncentriranje, nemir, depresivna i/ili konfuzna stanja, smetnje u donošenju odluka posebno ako se radi o većem broju aktivnosti, otežana kontrola akta uriniranja i drugo (2,4-6). Ako se ispolje prije kronološke dobi od 45 g., u oko 30% tih bolesnika radi se o neurodegenerativnim demencijama, a rijetko o Alzheimerovoj bolesti. U oko 20% u podlozi su autoimunosne i upalne bolesti, dok u oko 20% tih bolesnika demencija ostaje otvorenog razloga nastanka (8).

Kliničkim prosuđivanjem, Alzheimerova demencija, vaskularna demencija, fronto-temporalna demencija i značajne depresivne bolesti, nije lako razlikovati.

Prema nekim autorima, demencije su se ranije svrstavale prema kronološkoj dobi oboljele osobe u one *presenilne*, tj dobi bolesnika do 65 godina, i *senilne*, u kojima je kronološka dob bolesnika bila viša od 65 godina života (dob od 65 ili više godina kao administrativna granica kronološke dobi vezana je uz prvog kancelara Njemačkog carstva princa Otta Eduarda Leopolda von Bismarcka :1815-1898, no danas pokušavamo uzeti u razmatranje ne kronološku, već biološku dob). Međutim, ta klasifikacija demencija nije se pokazala održivom, zbog toga što su vrlo slični ili gotovo isti patološki procesi ustanovljeni u osoba različite životne dobi, a osim toga etiološki kao i patofiziološki procesi u nekim su demencijama bili velikim dijelom otvorene etiološke teškoće (4), jer se često radi o različitim patološkim procesima koji istovremeno djeluju u razvoju demencija. Jedan je od takvih primjera istovremeni nalaz demencije Alzheimerovog tipa i multiinfarktne demencije. Iako se u novije vrijeme može naići na podjelu demencija na kortikalne i subkortikalne, to ne znači isključivo ograničenje nađenih patoloških promjena na ta područja. U početnoj fazi



kortikalnih demencija zbivaju se selektivne promjene kognitivnih funkcija koje ovise o lokalizaciji patoloških promjena: npr. promjene ponašanja u Alzheimerovoj bolesti, gubitak kratkotrajnog pamćenja u Pickovoj bolesti koja nastaje zbog cirkumskriptne atrofije mozga i ima naziv lobarna skleroza. Kortikalne demencije nisu praćene žarišnim neurološkim promjenama, kao ni ekstrapiramidnim simptomima (smetnjama koordinacije i nevoljnim pokretima). Za razliku od toga, u *subkortikalnim demencijama* u početnoj fazi usporavaju se mentalni procesi, zbivaju se promjene raspoloženja, praćeno je nedostatkom motivacije i/ili inicijative, dok je manje izražen deficit kognitivnih funkcija (4). Češće postoje simptomi ekstrapiramidnih disfunkcija: pojačani tremor ruku i/ili nogu u mirovanju, ukočeno držanje, usporeni hod, hodanje sitnim koracima, nemir u nogama, ukočeni pogled, smanjena mimika, ponekad plaženje jezika i drugo, a rjeđe su nazočni znaci oštećenja ekstrapiramidnih putova.

## 2. Svrha rada

Svrha rada jest pokušati ocijeniti ima li dovoljno dokaza danas, koji bi mogli upućivati na mogućnost učinka tjelesne aktivnosti i tjelesnog vježbanja na prevenciju odnosno ublažavanje kronične progresivne Alzheimerove bolesti kako u početnoj fazi, tako i u fazi ispoljene bolesti.

### 3. Pregled literature o Alzheimerovoj bolesti

#### 3.1. Alzheimerova bolest

Među demencijama, Alzheimerova bolest (Alzheimerova demencija ili demencija Alzheimerovog tipa), ima sve značajnije mjesto (1-4,8-16). Ispoljava se progresivnim propadanjem kognitivnih funkcija, s karakterističnom pojavom senilnih plakova, depozita  $\beta$ -amiloida i stvaranjem neurofibrilarnih tračaka u moždanom korteksu i subkortikalnoj sivoj tvari (2,9).

Njemački liječnik – neurolog, psihijatar i neuropatolog dr Aloysius Alzheimer (1864-1915) opisao je 1906. godine tijek bolesti bolesnice u šestom deceniju života, u koje je nastalo intelektualno nazadovanje, a koje je smetnje povezo s postmortem, na obdukciji nađenim „senilnim pločicama“ („plakovima“) u stijenkama krvnih žila i neurofibrilarnim vretenima središnjeg živčanog sustava (4). No ta se bolest sve do druge polovice 20-og stoljeća smatrala rijetkim oblikom presenilne demencije. Međutim, oko 1970 g. počeo se zauzimati stav kako između demencije Alzheimerovog tipa i tzv. senilne demencije, nema dokaza o značajnim razlikama u kliničkoj slici, ustroju, biokemijskim i/ili patohistološkim promjenama. Od svih demencija, Alzheimerova bolest smatra se primarnim uzrokom u oko 80% tih bolesnika (2,10). Prema današnji procjenama, u Hrvatskoj oko 80.000 bolesnika boluje od Alzheimerove bolesti, tj. oko 10% pučanstva dobi 65 i više godina, a taj se broj i dalje povećava (2).

U tablici 1. prikazana je razlika znakova Alzheimerove demencije i nekih promjena koje se događaju s povisivanjem dobi života.

Tablica 1.

Razlika između Alzheimerove demencije i nekih promjena s povisivanjem dobi (preneseno iz Alzheimer's Association, Chicago IL, 2016)

<b>Znaci Alzheimerove demencije</b>	<b>Promjene povezane sa starenjem</b>
loše prosuđivanje, loše donošenje odluka	ponekad donošenje loših odluka
nesposobnost upravljanja novčanim sredstvima	gubitak mjesečnih primanja
gubitak pamćenja datuma ili godišnjeg doba nakon toga	zaboravljivost koji je dan i sjećanje
teškoće u svakodnevnom razgovoru	atkada zaboravljanje koju riječ upotrijebiti
zaboravljanje pri premještanju stvari i	gubitak stvari s vremena na vrijeme
nesposobnost u njihovu nalaženju	

### 3.1.1. Etiologija

Danas se smatra kako postoje najmanje 5 lokusa smještenih na kromosomima 1, 12, 14, 19 i 21, odgovornih za pojavu i napredovanje Alzheimerove bolesti (9). U literaturi se spominje nekoliko pretpostavki koje bi mogle imati značajno mjesto u nastanku Alzheimerove bolesti. Spominje se kolinergička pretpostavka, prema kojoj bi nastupile presinaptičke biokemijske i histopatološke promjene neurotransmitorskih obilježivača koje bi ometale kognitivne funkcije, no ne direktnim već indirektnim putem (14). Druga je teorija kaskadnog nakupljanja proteina amiloid-B-peptida (A $\beta$ ) 42 beta u moždanim stanicama, što dovodi do njihovog propadanja. Slijedi hipoteza tau-proteina koja se odnosi na grješku u metabolizmu amiloid preteče („prekursora“) proteina (APP) i na smetnje u odstranjivanju beta amiloida, što ima za posljedicu brojne događaje poput hiperfosforilacije tau-proteinima posredovane grješke mikrotubularnog nakupljanja s posljedičnim zapletenostima neurofibrilarnih snopića i promjenama na sinapsama, čija bi posljedica bila Alzheimerova bolest (14). K tome se spominje i uloga oksidacijskog stresa u nastanku bolesti. Komponenti upalnog zbivanja daje se posebno mjesto, u smislu razvoja upalnog procesa kao posljedici nakupljanja beta amiloida

(A $\beta$ ) i tau ( $\tau$ )-proteina, pri čemu bi Alzheimerova bolest bila posljedica imunoloških zbivanja (2,14).

### 3.1.2. Patogeneza

Danas se smatra da u razvoju Alzheimerove bolesti u interakciji sudjeluju brojni čimbenici, od kojih su značajni genetski. Oni uključuju mutacije gena APP (amyloid precursor protein) na 21-om kromosomu, mutacije gena za presenilin-1 na 14-om kromosomu i gena za presenilin-2 na 1-om kromosomu. Prema amiloidnoj teoriji te bolesti, mutacije gena bile bi vezane za nakupljanje proteina amiloid-B-peptida (A $\beta$ ) 42, što bi moglo možda upućivati na amiloidnu hipotezu u nastanku Alzheimerove bolesti, a mutacije gena za presenilin-1 na 14-om kromosomu i gena za presenilin-2 na 1-om kromosomu pokušavaju se povezati s nasljednim oblikom Alzheimerove bolesti. Kasni početak te bolesti vezan je za alel  $\epsilon$ 4 gena za ApoE na 19-om kromosomu. No činjenica je kako nazočnost tog alela nužno ne znači razvoj Alzheimerove bolesti, jer se u nekih nositelja ta bolest ne ispoljava. Bolest je češća u osoba kronološki starije životne dobi, niže razine obrazovanja, u onih koji su doživjeli traumu glave odnosno središnjeg živčanog sustava, u osoba izloženih produženim stanjima stresa, kao i u osoba ženskog spola (2,10).

Amiloid koji je proizvod metabolizma u mozgu se stvara u malim količinama, a u procesima njegovog odstranjenja iz organizma sudjeluju amiloidna protutijela. Starenjem se ta protutijela manje stvaraju, pa je to možda jedan od razloga nakupljanja amiloida u mozgu. K tome se spominju distrofični neuritis kao i amiloidna angiopatija (14).

No uz to ulogu imaju i apolipoprotein E, kao i druge pridružene somatske sustavne organske bolesti, od dijabetesa melitusa, hiperlipoproteinemije do arterijske hipertenzije. Smatra se kako bolesti koje povećavaju opasnost za kardiovaskularne bolesti, istovremeno također

povisuju opasnost za Alzheimerovu bolest. Tome u prilog govore podaci kako su u oko 80% bolesnika koji boluju od Alzheimerove bolesti nađeni istovremeno i znaci kardiovaskularnih bolesti (17,18).

Progresiju Alzheimerove bolesti obilježava gubitak neurona u kori velikog mozga i određenim subkortikalnim regijama. Dolazi do atrofije zahvaćenih područja, degeneracije temporalnog režnja, parijetalnog režnja i dijelova kore čeonog režnja, cingularne vijuge i jezgara moždanog debla (19).

### 3.1.3. Klinička slika

Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO), demencija označava smanjenu sposobnost pamćenja, a uz to mogu postojati i druge spoznajne teškoće kao što su poremećaji govora i jezika (disfazija), nesposobnosti prepoznavanja i shvaćanja vizualnih, taktilnih i slušnih fenomena (agnozija), gubitak sposobnosti izvođenja namjernih ili nenamjernih, napose usloženih aktivnosti (apraksija), smetnje u orijentiranosti, smetnje u svakodnevnom odlučivanju i drugo. Tijekom te bolesti bolesnik sve više intelektualno nazaduje, što ima za posljedice ometanje osnovnih socijalnih sposobnosti u oblasti radnih, društvenih i moralnih kategorija. Neki autori smatraju kako je sadržajnija i sveobuhvatnija definicija demencija slijedeća: to je „sindrom globalnog i progresivnog oštećenja stečenih spoznajnih sposobnosti čiji je uzrok organska bolest središnjeg živčanog sustava, pri čemu je svijest očuvana, no smanjene su sposobnosti napose učenja i pamćenja, apstraktnog mišljenja, orijentacije kao i snalaženja u prostoru i vremenu“ (4). Bolest obično počinje postupno sa zaboravnosti-promjenama pamćenja u poslovima koji se dnevno obavljaju, pa potom postupno napreduje u smislu sve većih promjena pamćenja. Slijedi sve slabija orijentiranost u prostoru i vremenu, zapuštanja osobnih higijenskih navika, do naprijed navedenih ostalih promjena. No bolest može početi i naglo, kao posljedica velikih duševnih stresova kao što su gubitak npr. bliskog

člana obitelji, hospitalizaciji i kirurškom zahvatu, odvajanju od poznate sredine npr. seljenjem u drugi stambeni prostor i drugo. Danas je stav kako patološki procesi u središnjem živčanom sustavu u toj bolesti započinju 10-20 godina prije ispoljavanja početnih simptoma bolesti. Od početnih ispoljavanja simptoma, bolest postupno napreduje, a podaci govore o prosječnoj duljini trajanja života od oko 7-8 godina (2,15).

#### 3.1.4. Dijagnostika

Smatra se kako u bolesnika koji boluju od te bolesti, detaljni anamnestički podaci i neurološki u oko 85% put su ka postavljanju ispravne dijagnoze (9). Za dijagnostiku Alzheimerove bolesti najvažniji su anamnestički odnosno heteroanamnestički podaci od članova obitelji odnosno osoba s kojima bolesnik živi. Pri tome se ocjenjuju mnogi vidovi bolesti, koji se mogu svrstati u nekoliko skupina: neprihvatljivo ponašanje (npr. galama, fizički nasrtaj, lutanje u bližoj ili daljoj okoli i drugo), simptomi depresije, pa i psihoze. Moguć je razvoj delirija, kao i sklonost samoubojstvu. Odlučujući je potom cjelovit klinički pregled kako bi se isključile pridružene bolesti na koje se terapijski ili promjenom navika može utjecati, poput arterijske hipertenzije, šećerne bolesti, pretilosti, dislipoproteinemije, pušenja cigareta. U tablici 2. prikazana je modificirana Hackinskijeva lista za ocjenu demencija.

Tablica 2. Modificirana Hackinskijeva ljestvica za ocjenu Alzheimerove i vaskularne demencije, preneseno iz The Merck Manual of Diagnosis and Therapy (9)

NALAZ	BODOVI
Nagla pojava simptoma	2
Pogoršanje na mahove (npr. pogoršanje pa stabilno stanje pa pogoršanje)	1
Promjenljivi tijek	2
Noćna smetenost	1
Relativno očuvana osobnost	1
Depresija	1
Somatske tegobe (npr. trnjenje u rukama, nespretnost u rukama)	1
Emocionalna nestabilnost	1
Arterijska hipertenzija trenutno izražena ili u ranijoj anamnezi	1
Preboljeli cerebrovaskularni inzult	2
Dokazi o aterosklerozi drugih dijelova tijela (npr. miokarda, drugih arterija)	1
Žarišni neurološki simptomi (npr. hemipareza, homonimna hemianopsija, afazija)	2
Žarišni neurološki znakovi (npr. jednostrana slabost, gubitak osjeta, asimetrični refleksi, znak Babinskog)	2

*Ukupni zbroj <4 ukazuje na primarnu demenciju (npr. Alzheimerovu bolest);  
4-7 = neodređeno; >7 ukazuje na vaskularnu demenciju.*

Stanje se ocjenjuje i MMSE (Mini Mental State Examination) upitnikom koji služi za procjenu, a ne za dijagnostiku te bolesti. Neuropsihologijskom dijagnostikom korištenjem testova, mogu se prema rezultatima diferencijalno-dijagnostički razlučiti različita bolesna stanja praćena demencijom (16). U ranoj dijagnostici koriste se biološki biljezi u likvoru: amiloid  $\beta$ 1-42, koji je snižene koncentracije u toj bolesti za oko 40-50%. Koristi se t-tau ( $\tau$ ) ili ukupni tau ( $\tau$ ) protein, koji je u toj bolesti povišene koncentracije do nekoliko stotina puta, kao i tau-proteini fosforilirani na treoninu 181 ili p-tau:  $\tau$  – (treonin je  $\alpha$ -aminokiselina koja se koristi u biosintezi proteina). Potonja se dijagnostika koristi u ocjeni veličine fosforiliranosti tau ( $\tau$ )-proteina, čija je posljedica stvaranje zapletenih neurofibrilarnih snopića (15). Također se u ranoj dijagnostici bolesti ispituje značaj proteina-1 sličnog vizininu

(vitinase like protein: VILIP-1), koji bi možda mogao biti „biološki biljeg“ kao i hitinazi-3 sličan protein (chitinase-3-like protein ili YKL-40). Koristi se i kompjutorizirana tomografija središnjeg živčanog sustava (CT), kao i magnetska rezonancija (MR). Pozitronska emisijska tomografija s  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoksiglukozom (PET) danas se smatra najznačajnijom metodom, kojom se razlučuje Alzheimerova bolest od drugih demencija. No navedene metode su suviše visoke cijene u odnosu na analizu likvora na amiloid-B-peptid ( $\text{A}\beta$ ) 42, t-tau ( $\tau$ ) i p-tau 181 ( $\tau$ ).

### 3.1.5. Liječenje

U početnoj fazi Alzheimerove bolesti najvažnije se mjere trebaju provoditi u obitelji oboljele osobe, kao i u oblasti dužnosti patronažne medicinske sestre. To se sastoji od zajedničkih aktivnosti poput odlaska u trgovine, posjete obitelji i prijateljima, šetnje s članovima obitelji ili medicinskom sestrom, sa psom i drugo. Redovita hidratacija, hranjenje i osobna higijena također su značajni.

Čini se kako inhibitori kolinesteraze u nekim slučajevima mogu poboljšati kognitivnu funkciju i pamćenje. To su donepezil, rivastigmin i galantamin, koji su slične učinkovitosti. Takrin se rijetko primjenjuje, jer ima hepatotoksične nuspojave. Donepezil, inhibitor acetilkolinesteraze, se obično prvi primjenjuje, u ranim fazama bolesti, kod blagog i umjerenog stupnja demencije, i to jednom dnevno (najčešće se ne opisuju značajne nuspojave, no mogu biti do ponekad gastrointestinalne, vertiginozne, kardijalne-aritmije) pri dozi od 5 mg kroz 4 - 6 tjedana, a zatim se povisuje do 10 mg dnevno. Nuspojave se dovode u kontrolu s povisivanjem doze (9).



Memantin, antagonist *N*-metil-*D*- aspartat receptora, primijenjuje se kod umjerenog i teškog stupnja demencije, poboljšava prijenos živčanih signala i usporava progresiju bolesti. Oralna doza iznosi 5 - 10 mg dva puta dnevno.

Pokušaji primjene drugih lijekova: E-vitamin E u visokoj dozi, selegilin, nesteroidni antireumatici, ekstrakta Ginkgo bilobe i statina još su otvoreni problem, dok se estrogene nisu pokazali korisnima. Ako se prihvati komponenta upalnog zbivanja u Alzheimerovoj bolesti, vjerojatno bi bila prihvatljiva terapijska primjena protuupalnih lijekova kao i imunizacija protiv beta amiloida ( $A\beta$ ).

Čini se kako zdrav način prehrane ima zaštitno mjesto u očuvanju moždanih stanica (20). To se odnosi na ograničenje unosa kuhinjske soli (ne više od 3-5 g na dan), šećera, zasićenih masnih kiselina (manje od 10% od ukupnih dnevno unijetih masnoća), smanjen unos namirnica koje sadrže kolesterol (ne više od 300 mg na dan), ograničena konzumacija životinjskih iznutrica, mesa i mesnih prerađevina. Ograničena je i konzumacija crne kave jer 4-6 šalica kave na dan ima proaterogeno djelovanje zbog toga što nefiltrirana kava sadrži lipidni sastojak i dva uljna sastojka.

U prehrani tih bolesnika treba se prikloniti prednosti konzumiranja voća, povrća, žitarica napose onih netopivih u vodi: celuloza, hemiceluloza, lignin, namirnica koje sadrže mnogo celuloze (pšenične mekinje jer povećavaju volumen crijeva, a time zadržavanje vode, što je korisno u prevenciji divertikuloze, ali ne i snižavanju serumskog kolesterola), kao i prehranu morskom ribom i njenim prerađevinama.

U velikog broja bolesnika, Alzheimerova bolest rezultat je međudjelovanja brojnih čimbenika, od kojih se na genetsku komponentu danas ne može djelovati, no može se djelovati na pridružene bolesti kao to su navika pušenja, šećerna bolest, arterijska hipertenzija,

dislipoproteinemije, hiperuricemija, pretilost, nedostatak tjelesne i mentalne aktivnosti i drugo. Liječenjem odnosno otklanjanjem tih navika i pridruženih bolesti može se smanjiti opasnost od razvoja Alzheimerove bolesti ili se može odgoditi njen početak (21). Aktivna imunizacija amiloidnim cjepivom nije se pokazala uspješnom zbog nuspojava (meningoencefalitis u 6% bolesnika), dok pasivna imunizacija monoklonskim imuniziranim protutijelima nije dugog učinka pa se primjena treba ponavljati (2).

#### 4. Mentalna i tjelesna aktivnost u u prevenciji Alzheimerove bolesti

Mnogobrojna su istraživanja pokazala da mentalno i tjelesno redovito aktivne osobe starije dobi imaju manji rizik smanjenja kognitivnih sposobnosti i razvoja demencije. Provođenje redovitih i učestalih mentalnih i tjelesnih aktivnosti doprinosi poboljšanju kognitivnih funkcija u osoba starije životne dobi i smanjuje opasnost razvoja demencije (22). Neka istraživanja upućuju na sinergistički učinak provođenja mentalne i tjelesne aktivnosti (23). Dvanaestotjedni kontrolirani pokus Barnes i suradnika (24) s ciljem poboljšanja kognitivne funkcije u neaktivnih starijih osoba koji su imali simptome zaboravljivosti kombiniranom primjenom mentalne i tjelesne aktivnosti govori u prilog značajnijeg učinka količine aktivnosti nego tipa aktivnosti (24).



Slika 1. D. Sch. (87 g.) oboljela od Alzheimerove bolesti, član obitelji autora (osobni album)

#### 4.1. Mentalna aktivnost u prevenciji Alzheimerove bolesti

Istraživanja govore u prilog neuroprotektivnog i neuregenerativnog učinka provođenja složenih mentalnih aktivnosti (mentalne aktivnosti u domeni obrazovanja, rada, umjetničkog stvaranja, čitanja i pisanja, društvenih aktivnosti) tijekom života. Složena mentalna aktivnost tijekom života povezuje se smanjenjem stope atrofije hipokampusa. Atrofija hipokampusa senzitivni je biomarker rane faze bolesti. Neuroprotektivni učinak u području medijalnog temporalnog režnja smatra se odgovornim za opaženu povezanost između složene mentalne aktivnosti tijekom života i manje stope pojavnosti demencije u populacijskim istraživanjima (25).

Mentalna aktivnost može se održavati tako da se mozak trajno koristi, čime se ne samo koristi pričuva moždanih stanica, već se mogu stvarati i nove moždane stanice. Od osobite je važnosti u prevenciji demencije održavati memoriju britkom. Korisnim se smatra čitanje,

rješavanje križaljki, rebusa i drugih zadataka, poticanje druženja i uključivanje u društvene aktivnosti, razvijanje različitih interesa, bavljenje hobijima. Dokazano je da niska razina moždane aktivnosti kao npr. u osoba niže intelektualne naobrazbe, češće je povezana s razvojem Alzheimerove bolesti. Sa suprotne strane, viša intelektualna naobrazba vezana je s rjeđim ispoljavanjem te bolesti, odn. ako se ispolji, onda se to događa kasnije u životu (26-29).

Simptomi te bolesti razlikuju se od bolesnika do bolesnika. Ponekad je korisno započeti s „malim koracima“ u prevenciji te bolesti, kao npr. svakodnevnim šetnjama u društvu, što će rezultirati s malim pomacima na bolje. Korisno je čitati, pisati, igrati igrice, sudjelovati na predavanjima napose onim koja su namijenjena seniorima, igrati igraće karte tjedno zbog socijalnog kontakta, sudjelovati na lokalnim seminarima za seniore, vrtlariti, koristiti bilo koji poznati način za vježbanje pamćenja kao što je igranje s djecom, unucima. Korisno je učiti drugi strani jezik, učiti svirati na glazbenom instrumentu. Oni koji tako rade, pokazuju poboljšanje pamćenja kroz najmanje idućih 5 godina, što uključuje transakcije novaca, kućne poslove i slično. U onih osoba u kojih se već počela ispoljavati Alzheimerova bolest, tijek će biti duži i napredovanje polaganije, nego u onih koji se tim aktivnostima ne bave.

#### 4.1. Tjelesna aktivnost i tjelesno vježbanje u prevenciji Alzheimerove bolesti

Redovito tjelesno vježbanje odgovarajućeg volumena i intenziteta jedan je od uvjeta očuvanja i poboljšanja zdravstvenog stanja, povećanja stupnja zdravlja, sprječavanju nekih kroničnih bolesti poput demencija, ateroskleroze i njenih primarnih, sekundarnih i tercijarnih komplikacija, sprječavanju nekih zloćudnih bolesti kao npr. karcinoma dojke ili debelog crijeva, kao i usporavanju smanjivanja funkcija nekih organa i organizma u cjelini, kao posljedici starenja (30-33). Iznimno je važno u reguliranju tjelesne mase i arterijskog krvnog tlaka, metabolizma glukoze i masnoća u krvi. Tjelesna spremnost, napose kardio-respiratorna

sposobnost, a napose udružena s mišićnom sposobnosti značajno je povezana sa manjim rizikom razvoja kroničnih bolesti i boljom kvalitetom života, napose u starijoj dobi (34,35). Danas se u istraživanja učinaka tjelesne aktivnosti na zdravlje pozornost posvećuje napose dobrobitima koja ogledaju kroz antioksidativne i protuupalne učinke umjerene tjelesne aktivnosti, sa sniženjem vrijednosti biljega upale (Hs-CRP, interleukin-6, TNF- $\alpha$ ) i povećanjem vrijednosti protuupalnih čimbenika (33). protuupalni učinci vježbanja osobito su važni s obzirom da su brojni čimbenici ušpale uključeni u patogenezu mnogi kroničnih bolesti.

Više prospektivnih kliničkih istraživanja ustanovilo je kako se čini da tjelesna aktivnost jačeg intenziteta usporava odnosno odgađa nastanak demencije (26). Posebno se to opaža u treninzima izdržljivosti (27). U bolesnika koji boluju od Alzheimerove bolesti, tjelesno vježbanje može pomoći poboljšanju komunikacijskih sposobnosti (26). Rezultati nekoliko istraživanja upućuju na poboljšanje verbalnog izražavanja i kognitivnih simptoma u onih bolesnika koji boluju od Alzheimerove bolesti i koji se bave tjelesnom aktivnosti, što nije pokazano u ranijim istraživanjima.

Istraživanja upućuju da redovita tjelovježba može usporiti proces progresivno smanjenje kortikalnog volumena mozga, koje zbiva tijekom starenja. Starije osobe koje sudjeluju u redovitom aerobnom vježbanju imale su manje izražen gubitak volumena kore velikog mozga i hipokampusa . U usporedbi s neaktivnim, u redovito aktivnih starijih osoba opaža se veći volumen kortikalne sive tvari i hipokampusa (36).

Zbog tjelesnog vježbanja brojne se pozitivne promjene događaju u tijelu čovjeka na kojeg tjelovježba pozitivno djeluje. To su fiziološke i biokemijske promjene, kao i promjene načina mišljenja, poimanja sebe i okolice, a posljedica svega je poboljšanje psihičkog stanja.

Dokazano je kako tjelesno vježbanje poboljšava psihičko stanje (7,8,37,38), mehanizmom smanjivanja učinaka stresa, smanjivanja učestalosti kratkoročnih promjena raspoloženja, stvaranja osjećaja zadovoljstva, što sve rezultira poboljšanjem psihičkog stanja. Tjelesno vježbanje poboljšava raspoloženje, opće prilagođavanje pojedinca, samopoimanje, odnos prema svome tijelu, samopouzdanje, samopoimanje, kognitivno i perceptivno procesiranje, ponašanje, smanjuje tenzije, ublažava neke psihičke poremećaje. Ima opuštajući učinak, smanjuje napetost, smanjuje somatsku i kognitivnu napetost, smanjuje mišićnu napetost, smanjuje negativne misli, a napose depresiju kao i anksioznost. Smanjuje psihopatološke promjene u smislu smanjivanja njihova intenziteta, poboljšava opće funkcije u smislu osamostaljivanja tijekom nekih aktivnosti svakodnevnog životnog ritma, omogućuje prihvaćanje situacija koje su bolesnika ranije smetale. Tjelesno vježbanje može biti dodatno sredstvo u liječenju depresivnih i anksioznih tegoba. U nekim zemljama poput SAD, više od polovice liječnika praktičara svojim anksioznim bolesnicima preporučuje tjelovježbene aktivnosti: hodanje (barem 5 km na dan odjednom ili podijeljeno u 2 odn. 4 dijela, ako to bolesnik može i smije provoditi), plivanje, bicikliranje, trčanje. Tako npr. u liječenju šećerne bolesti ili povišena krvnog tlaka 1. stupnja tjelovježba je vrlo korisna tako da se gotovo preporuča „receptom“ (21,39-41). Za dementne osobe biološki starije dobi tjelovježba ima kako socijalno značenje, tako i značenje održavanja sposobnosti kretanja, što dovodi i do poboljšanja psihičkog stanja. No napisano je kako „tjelovježba pripada skupini ljekovitih sredstava koja se trebaju trajno primjenjivati u tzv. normalnog pučanstva, jer se u protivnom slučaju psihički učinci brzo gube“ (38).

Teorijske postavke dobrobiti tjelovježbe na psihičke promjene obično se svrstavaju u tri skupine: a) monoaminska hipoteza povisivanja koncentracije katekolamina adrenalina, kao i serotonina kao posljedica tjelesnog vježbanja na smanjivanje depresije; b) pirogenična hipoteza o povisivanju temperature tijela pod utjecajem tjelesnog vježbanja, čija je posljedica

poboljšavanje raspoloženja; c) endorfinska hipoteza koja je bazirana na povisivanju koncentracije endorfina zbog stresa koji je posljedica tjelesnog vježbanja - endorfini smanjuju osjet boli, poboljšavaju raspoloženje i dovode do euforije (38).

Navode se hipoteze o psihološkim modulatorima psihičkih bonusa u povezanosti s tjelesnim vježbanjem. Prva je hipoteza distrakcije, pri čemu se osoba koja se bavi tjelesnim vježbanjem, isključuje iz teškoća svakodnevnog života, čime se psihičko stanje mijenja na bolje. Druga je hipoteza vezana uz poboljšavanje tjelesne spremnosti tijekom i nakon tjelesnog vježbanja, čime se povećava osjećaja kompetentnosti. Posebno se tjelesnim vježbanjem poboljšava psihičko stanje i smanjuje depresija. Pri tome bitno je zadovoljstvo tjelovježbom, jer kod onih koji su zadovoljniji time, učinci na psihičko stanje znatno su povoljniji (39,40). No pitanje je koju tjelovježbu u koje osobe izabrati, glede bonusa na psihičke promjene? Najčešće se radi o aerobnoj tjelesnoj aktivnosti, koju valja kombinirati s umjerenim vježbama mišićne izdržljivost, koje će doprinijeti očuvanju mišićne i koštane mase. Vježbe koordinacije i fleksibilnosti također će važne u starijoj dobi. Doprinosu napose sprječavanju padova i ozljeđivanja. Pri tome je za poboljšanje psihičkih promjena u bolesnika koji boluju od demencije značajna frekvencija vježbanja koja treba optimalno biti svakodnevna, a minimalno tri puta tjedno. Intenzitet vježbanja treba biti manji do umjeren, ovisno o psihičkim i somatskim karakteristikama bolesnika, a trajanje vježbanja također treba individualno podesiti, upupno 30-tak minuta - što je moguće podijeliti u nekoliko segmenata po desetak do petnaestak minuta. No u nemogućnosti vježbanja ili bilo kojeg razloga, dementni bolesnik treba hodati ako to može, ako smije i ako se snalazi u prostoru u vremenu, a ako ne, onda uz pomoć člana obitelji ili profesionalnog osoblja. Tjelesna aktivnost treba biti sigurna, umjerena, ugodna i prilagođena oblikom, vrstom, trajanjem i posebno intenzitom zdravstvenom i funkcionalnom statusu pacijenta.

## 5. Personalizirana medicina u izboru tjelovježbe u Alzheimerovoj bolesti

Personalizirana medicina novo je područje (započeto 2005), a zasnovana je na korištenju genetskih posebnosti svakoga ispitanika odn. bolesnika u otkrivanju, liječenju i sprječavanju bolesti. Radi se o napretku u brizi za zdravlje posebno u starijoj dobi, a koristi se primjenom genetskih i drugih informacija za pojedinog bolesnika, baziranom na novim medicinskim postupcima koji bolesnike svrstava u različite skupine prema kliničkom stanju - kliničkim odlukama, dijagnostičkim i terapijskim postupcima prilagođenim pojedinom bolesniku, vodeći računa o pretpostavljenoj opasnosti za bolesti (2). Istraživanja su usmjerena ka analizi genoma i njegovih mutacija u bolestima ("genome-wide association study" ili GWAS). GWAS istraživanja korisna su u otkrivanju genskih varijacija koje su povezane s nekim bolestima, a do 2014 g. provedeno ih je preko 1.300.

Genom je "preslika" tijela svakog čovjeka o tome kako izgleda, koju ima genetsku sklonost za neke zdravstvene pokazatelje, kako se tijelo bori protiv bolesti, kako metabolizira hranu, na koje liječenje će tijelo reagirati, a na koje neće i drugo (42). To je dakle istraživanje bolesti na molekularnoj bazi. Okosnica personalizirane medicine je korištenje genetskih informacija. To je medicina prilagođena pojedinom bolesniku (individualizirana medicina) koja bi trebala omogućiti otkrivanje osnovnog uzroka bolesti, uklanjanje tog uzroka, bazirana na nalazima genetičke i genomske medicine. Vjerojatno bi mogla dovesti do napretka u održavanju zdravlja i u osoba s demencijom, što će pokazati buduće vrijeme. Ako se ustanove mutacije genoma, to može biti korisno za informaciju o dijagnosticiranju neke bolesti u budućnosti, npr. nekih demencija. Personalizirana medicina u svijetu se brzo razvija, a uključuje molekularnu dijagnostiku te staničnu i gensku terapiju, što je ciljano i prilagođeno svakom ispitaniku odn. bolesniku (43).



Analiza genoma i njegovih mutacija bit će korisna u odabiru tjeleovježbe (koju koristiti, a koju ne koristiti) i u bolesnika koji boluju od Alzheimerove i drugih demencija (36). To uključuje: a) individualnu i skupnu evaluaciju reakcije ispitanika na trening; b) zabilježiti varijabilnost u ispitanika tijekom treninga; c) podesiti doziranje treninga tako da ispitanik od toga ima najvišu korist i najmanju nelagodu; d) ispitati učinkovitost više različitih postupaka za ispitivanu podskupinu pučanstva; e) povećati kliničko značenje rezultata učinkovitosti treninga u ispitivanog pučanstva.



Slika 2. D. Sch. (87 g.) oboljela od Alzheimerove bolesti (član obitelji autora, osobni album)

## 6. Rasprava

U Hrvatskoj je oko 14% bolesnika kronološke dobi 65 i više godina koji boluju od demencije, od kojeg broja je 10% onih koji boluju od Alzheimerove demencije ili oko 80.000. Ta demencija napose u starijoj dobi postaje najznačajniji javnozdravstveni, ali i društveni i ekonomski problem. Etiologija bolesti još je otvoren problem. Istraživanja su usmjerena ka različitim čimbenicima koji bi mogli utjecati na tijek te bolesti, od okolinskih do genetskih.

Mentalna aktivnosti, cjeloživotna, napose aktivnost složenijih oblika doprinosi kognitivnom statusu, a permanentna uključenost u mentalnu aktivnost doprinosi očuvanju kognitivnog statusa u starijoj životnoj dobi, kako je dosad prikazano u istraživanjima slikovnim prikazima očuvanja volumena moždanog korteksa i hipokampusa (25).

Tjelesno vježbanje ima brojne dobrobiti na tjelesne i duševne funkcije organizma čovjeka. Na tjelesne funkcije djeluje tako da smanjuje krvni tlak u normotenzivnih i u blagoj i umjerenoj arterijskoj hipertenziji, regulira tjelesnu masu i čuva optimalni sastav tijela u smislu očuvanja koštane i mišićne mase – prevenirajući sarkopeniju i osteoporozu, smanjuje inzulinsku rezistenciju, smanjuje koncentraciju povišenih koncentracija LDL i VLDL u serumu, povisuje koncentraciju zaštitnog HDL i djeluje protuupalno (18,42,44-48). Na mentalne funkcije djeluje umirujuće, smanjuje anksioznost, poboljšava raspoloženje, povećava kvalitetu života, djeluje na očuvanje kognitivnog zdravlja te je povezano je sa zdravljem i kvalitetom života napose u starijoj dobi, sprječavajući progresiju demencije u Alzheimerovoj bolesti (28,29,40-42).

Dakako, mogu ponekad postojati i negativne strane tjelesnog vježbanja, ukoliko je neprimjereno oblikom i intenzitetom zdravstvenom i funkcionalnom statusu bolesnika. Mogu uključivati na prvom mjestu kardiovaskularne opasnosti tjelovježbe. Uz to je pitanje vremenskog trajanja treninga (odlazak na trening - trening - povratak s treninga), materijalni troškovi treninga, ali ponekad i premalo zadovoljstvo vlastitim tijelom, frustracije, napetosti posebno ondje gdje osoba misli da nije dovoljno vježbala ili da nije imala dovoljne koristi od vježbanja ili da nije odabrala optimum modaliteta tjelovježbe (38).

Danas se smatra da u razvoju Alzheimerove bolesti sudjeluju u interakciji brojni čimbenici, napose genetski: mutacije gena APP (amyloid precursor protein) na 21-om kromosomu, mutacije gena za presenilin-1 na 14. kromosomu i gena za presenilin-2 na 1. kromosomu. Te

mutacije gena vezane su za nakupljanje proteina amiloid-B-peptida (A $\beta$ ) 42, što bi moglo možda upućivati na *amiloidnu hipotezu* u nastanku Alzheimerove bolesti, a mutacije gena za presenilin-1 na 14. kromosomu i gena za presenilin-2 na 1. kromosomu pokušavaju se povezati s nasljednim oblikom Alzheimerove bolesti. Kasni početak te bolesti vezan je za alel  $\epsilon$ 4 gena za ApoE na 19. kromosomu. No činjenica je kako nazočnost tog alela ne mora značiti razvoj Alzheimerove bolesti, zbog toga što se u nekih nositelja bolest ne ispoljava. Bolest je češća u osoba kronološki starije životne dobi, nižeg obrazovanja, u onih koji su doživjeli traumu središnjeg živčanog sustava, u ženskog spola, kao i u osoba izloženih prolongiranom stresu. Nažalost, do sada se cijepljenje AN1792 aktivnom imunizacijom amiloidnom cjepivom (stvaranje endogenih protutijela) nije pokazalo učinkovitim, zbog razvoja ozbiljnih nuspojava, meningoencefalitisa (2). Također se nije do sada pokazalo učinkovitim cijepljenje pasivnom imunizacijom tj. primjenom monoklonskih humaniziranih protutijelima, čija se primjena može „titrirati“ i prilagoditi bolesniku pa pratiti moguće nuspojave, no taj postupak nije trajnog učinka i treba ga ponavljati. Ispitivanje sva tri protutijela: bapinezumab, solanezumab, ponezumab, zaustavljeno je u fazi 3. kliničkog terapijskog pokusa, zbog negativnih rezultata (7, 28).

Danas preostaje u Alzheimerovoj bolesti i dalje intenzivno istraživati posebno farmakogenomiku (istraživanje uloge genoma pri učinku lijeka). Preventivnim i terapijskim mjerama treba kontrolirati i liječiti somatske bolesti koje mogu pogoršati demenciju: naviku pušenja, pretilost, dislipoproteinemiju, arterijsku hipertenziju, diabetes mellitus i ev. druge kronične bolesti. Treba vježbati duh i tijelo. Mentalno i tjelesno vježbanje značajni su u naporima da se demencija odgodi, a ako se dijagnosticirala, da se dementni bolesnik osposobi za samostalnost u obavljanju svakodnevnih aktivnosti, od uređivanja i oblačenja do socijalnih kontakata. Ako je moguće, treba se baviti tjelesnim vježbanjem, a ako to nije moguće, treba hodati, a u vremenima sjedenja brojnim danas postojećim aktivnostima vježbati i poticati

moždane funkcije. Od analize genoma u personaliziranoj medicini očekuju se prava usmjerenja za tjelovježbe prilagođene pojedincu što će pokazati vjerojatno ne daleka budućnost.

## 7. Zaključci

Mentalna aktivnost u bolesnika koji boluju od Alzheimerove demencije može se održavati tako da se mozak trajno koristi, čime se ne samo koristi pričuva moždanih stanica, već se mogu stvarati i nove moždane stanice. Niska razina moždane aktivnosti češće je povezana s razvojem te bolesti, dok je viša intelektualna naobrazba vezana s rjeđim odnosno kasnijim ispoljavanjem te bolesti. Korištenjem moždane aktivnosti pokazuje se poboljšanje pamćenja, tijek je duži i napredovanje polaganije, nego u onih koji se tim aktivnostima ne bave.

Tjelesno vježbanje u tih bolesnika poboljšava raspoloženje, opće prilagođavanje, samopoimanje, pozitivan odnos prema svome tijelu, samopouzdanje, kognitivno i perceptivno procesiranje, ponašanje, smanjuje tenzije, ublažava neke psihičke poremećaje. Ima opuštajući učinak, smanjuje napetost, smanjuje somatsku i kognitivnu napetost, smanjuje mišićnu napetost, smanjuje negativne misli, a napose depresiju kao i anksioznost.

Personalizirana medicina analizom genoma i njegovih mutacija bit će korisna u odabiru tjelovježbe pri odgovoru na pitanja koju treba, a koju ne treba koristiti u bolesnika koji boluju od Alzheimerove bolesti.

## 8. Sažetak

Demencija kao jedna od najznačajnijih bolesti u neurološkoj i psihijatrijskoj znanosti i struci, vezana je najčešće uz kronološku životnu dob i javlja se češće iznad 65 godina. Prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije, demencija označava smanjenu sposobnost pamćenja, a uz to mogu postojati i druge spoznajne teškoće poput disfazije, agnozije, apraksije, smetnje u orijentiranosti, smetnje u dnevnom odlučivanju i drugo. Od svih bolesnika koji boluju od demencije, Alzheimerova bolest smatra se danas primarnim uzrokom u oko 80% tih bolesnika. U Hrvatskoj je oko 80.000 bolesnika boluje od te bolesti, tj. oko 10% osoba kronološke dobi 65 i više godina. Smatra da su u razvoju te bolesti značajni genetski čimbenici. Oni uključuju mutacije gena APP (amyloid precursor protein) na 21-om kromosomu, mutacije gena za presenilin-1 na 14. kromosomu i gena za presenilin-2 na 1. kromosomu. Vezane su za nakupljanje proteina amiloid-B-peptida (A $\beta$ ) 42. Bolest je češća u osoba kronološki starije životne dobi, nižeg stupnja obrazovanja, u onih koji su doživjeli traumatičnijeg živčanog sustava, u ženskog spola, kao i u osoba izloženih prolongiranim stanjima stresa. Kako se na genetsku komponentnu ne može utjecati, treba imati u kontroli kronične bolesti poput arterijske hipertenzije, dijabetesa melitusa, hiperuricemije, dislipoproteinemije, uz kontrolu navike pušenja i pretilosti. Mentalna i aerobna tjelesna aktivnost trebaju biti favorizirane, jer mogu odgoditi ili usporiti Alzheimerovu demenciju. Od analize genoma u personaliziranoj medicini očekuju se prava usmjerenja u oblike tjelovježbe prilagođene pojedincu što će pokazati vjerojatno ne daleka budućnost.

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, amiloid, mentalna aktivnost, personalizirana medicina  
tjelesna aktivnost

## 9. Summary

Alzheimer's dementia is one of the most important disease in the elderly in neurological and psychiatric science and practice, connected to the biological ages of 65 or more, but rarely it could be seen and younger patients. According to the criteria of WHO, dementia means loss of memory and associated with other sensory problems: dysphasia, agnosia, apraxia, orientation problems, problems in making of daily decisions and other. Among dementias, Alzheimer's disease has the most important role because it is the cause of 80 per cent of these diseases. In Croatia there are about 80,000 patients suffering of Alzheimer's disease, i.e. about 10 per cent of the whole elderly population. We think today that genetic factors play the most important role in a development of this disease. Those factors include APP (amyloid precursor protein) gene mutations on the 21-th chromosome, gene mutations for preseniline-1 on the 14-th chromosome, and a gene for preseniline-2 on the 1-th chromosome. It is connected to the accumulation of protein amyloid-B-peptide ( $A\beta$ ) 42. This disease is more frequent in the elderly, with low education level, in those with head trauma, in females, and in persons suffering of prolonged stress situations. It is not possible to control the genetic component of his disease. That is why we have to control some chronic diseases as are arterial hypertension, diabetes mellitus (type 2), hyperuricaemia, dyslipoproteinaemias, beside smoking habits and obesity. Mental and aerobic physical exercise should be at the first place of health activities, because it could delayed or to slow Alzheimer's dementia. In a near future we are expecting that genome analysis in personalized medicine will show us the right way about types of physical exercise.

**Key words:** Alzheimer's disease, mental, physical activity, physical exercise, personalized medicine.

## 10. Literatura

1. WHO. The top 10 causes of death. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/) preuzeto 15.5.2017.
2. Mimica N, Bogdanović N, Tomasović Mrčela N, Tomek Roksandić S, Kušan Jukić M, Klepac N, Demarin V, Puljak A, Morović S, Popek I. Alzheimerova bolest – gerijatrijski gerontološko-javnozdravstveni problem, U: Tomek Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije, rano otkrivanje i zaštita zdravlja, Medicinska naklada Zagreb 2017, str. 3-13.
3. Prince M i sur. The global impact of dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International, London, 2015.
4. Lušić I. Neurološke bolesti, U: Duraković Z i sur. Gerijatrija – Medicina starije dobi, CT-poslovne informacije, Zagreb, 2011, str. 361- 401.
5. Demarin V, Trkanjec Z. Vaskularni kognitivni poremećaji. Medix 2012; 18(101): 43-49.
6. Peršić N, Peršić Brida M, Brida M. Psihijatrijske bolesti, U: Duraković Z i sur. Gerijatrija – Medicina starije dobi, CT- poslovne informacije, Zagreb, 2011, str. 401-445.
7. International classification of diseases and related health problems. World Health Organization, ICD-11-MMS, Geneva, January 2017.
8. Boban M. Prepoznavanje demencije s početkom u mlađoj životnoj dobi, U: Tomek Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije, rano otkrivanje i zaštita zdravlja, Medicinska naklada Zagreb 2017, str. 44-55.
9. Porter RS, Kaplan JL ured. The Merck Manual of diagnosis and therapy, 19. izd., Merck Co & Inc., Kelinworth, New Jersey 2015.

10. Mimica N, Presečki P. Alzheimerova bolest – epidemiologija, dijagnosticiranje i standardno farmakološko liječenje. *Medix* 2012; 18(101): 8-14.
11. Klepac N. Blagi kognitivni poremećaj, U: Tomek Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije, rano otkrivanje i zaštita zdravlja, Medicinska naklada Zagreb 2017, str. 37-43.
12. Braš M, Đorđević V, Brajković L. Palijativna skrb o osobama oboljelim od Alzheimerove bolesti. *Medix* 2012; 18(101): 64-66.
13. Pulić E, Njegovan Zvonarević T, Šantek V. Radnoterapijski proces u osoba s Alzheimerovom bolešću, U: Tomek Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije, rano otkrivanje i zaštita zdravlja, Medicinska naklada Zagreb 2017, str. 242-247.
14. Mohandas E, Rajmohan V, Raghunath B. Neurobiology of Alzheimer,s disease, *Indian Journal of Psychiatry* 2009; 51(1):55-61.
15. Babić Leko M, Bažadona D, Šimić G. Metode rane dijagnostike Alzheimerove bolesti, U: Tomek Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije, rano otkrivanje i zaštita zdravlja, Medicinska naklada Zagreb 2017, str. 56-62.
16. Žakić Milas D. Neuropsihološka dijagnostika demencije, U: : Tomek Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. Alzheimerova bolest i druge demencije, rano otkrivanje i zaštita zdravlja, Medicinska naklada Zagreb 2017, str. 63-66.
17. Dougherty RJ, Ellingson LD, Schulz SA, Boots EA, Meyer JD, Lindheimer JB, Van Riper S, Stegner AJ, Edwards DF, Oh JM, Kosciak RL, Dowling MN, Gallagher CL, Carlsson CM, Rowley HA, Bendlin BB, Asthana S, Hermann BP, Sager MA, Johnson SC, Okonkwo OC, Cook DB. Meeting physical activity recommendations may be



- protective against temporal lobe atrophy in older adults at risk for Alzheimer,s disease. *Alzheimer,s & Dementia: Diagnosis, Assesment & Disease Monitoring* 2016; 4: 14-17.
18. Shad BJ, Wallis G, van Loon LJ, Thompson JL. Exercise prescription for the older population: The interactions between physical activity, sedentary time, and adequate nutrition in maintaining musculoskeletal health. *Maturitas* 2016; 93: 78-82.
  19. Wenk GL. Neuropathologic changes in Alzheimer ' s disease. *J Clin Psychiatry.*2003;64 Suppl 9:7-10.
  20. Krznarić Ž, Vranešić Bender D. Nutritivna potpora pri demenciji – osvrt na Hrvatske smjernice za kliničku prehranu osoba starije dobi. *Medix* 2012; 18(101): 73-74.
  21. The Healthy Brain Initiative: The Public Health Road Map for State and National Partnership, 2013-2018. Alzheimer's Association and Centers for Disease Control and Prevention. Alzheimer's Association, 2013. (64 pages)
  22. Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 2006;144(2):73-81.
  23. Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L. Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol.* 2002;155(12):1081- 1087.
  24. Barnes DE, Santos-Modesitt W, Poelke G, Kramer, AF, Castro C, Middleton LA, Yaffe C. The mental activity and exercise (MAX) Trial. A randomized controlled trial to enhance cognitive function in older adults *JAMA Intern Med.* 2013;173(9):797-804.
  25. Valenzuela MJ, Sachdev P, Wen W, Chen X, Brodaty H. Lifespan Mental Activity Predicts Diminished Rate of Hippocampal Atrophy. *PLoS ONE* 2008; 3(7): e2598. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002598>

26. Zschucke E, Gaudlitz K, Strohle A. Exercise and physical activity in mental disorders: Clinical and experimental evidence. *Journal of Preventive Medicine & Public Health* 2013; 46(suppl 1): S12-S21.
27. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine* 2009; 39(1):3-11.
28. NIH Statement of the Science Conference Preventing Alzheimer,s Disease and Cognitive Decline, Final Panel Statement, Bethesda, Maryland, April 26-28, 2010, *Annals of Internal Medicine* 2010; 152: 792-796.
29. Rot M, Collins KA, Fitterling HL. Physical exercise and depression. *Mount Sinai Journal of Medicine* 2009; 76: 204-214.
30. Mišigoj Duraković M i sur. Tjelesno vježbanje i zdravlje, Grafos i Fakultet za fizičku kulturu, Zagreb 1999, str. 2-3.
31. Mišigoj Duraković M. Tjelesna aktivnost i vježbanje, U: Duraković Z. i sur. Gerijatrija – Medicina starije dobi, CT-poslovne informacije, Zagreb 2007, str. 515-525.
32. Mišigoj Duraković M. Aerobika- značilnosti in učinki na povečanje aerobne sposobnosti ter spremembe v sestavi telesa, U: Mišigoj Duraković M in sod. Telesno vadba in zdravje, Zveza društev športnih pedagogov Slovenije, Fakulteta za šport Univerze v Ljubljani, Kineziološka fakulteta Univerze v Zagrebu, Zavod za šport Slovenije, Ljubljana 2003., str.395-401.
33. Mišigoj-Duraković M, Sorić M, Duraković Z. Tjelesna aktivnost u prevenciji, liječenju i rehabilitaciji srčanožilnih bolesti. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012;63(Suppl 3):13-22.
34. Stewart KJ, Turner KL, Bacher AC, DeRegis JR, Sung J, Tayback M, Ouyang P. Are fitness, activity, and fatness associated with health-related quality of life and mood in older persons? *J Cardiopulm Rehabil.* 2003;23(2):115-21.

35. Mišigoj-Duraković M, Sorić M, Matika D, Jukić I, Duraković Z. Which is more important for reducing the odds of metabolic syndrome in men: Cardiorespiratory or muscular fitness? *Obesity (Silver Spring)*. 2016;24(1):238-44
36. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108(7):3017-3022.
37. Zhu W, Wadley VG, Hutto B, Blair SN, Hooker SP. Objectively measured physical activity and cognitive function in older adults. *Revista Brasileira de Psiquiatria* 2016; 38(3): 255-261.
38. Horga S. Utjecaj tjelesnog vježbanja na psihičku dobrobit, U: Mišigoj Duraković M i sur. *Tjelesno vježbanje i zdravlje*, Grafos i Fakultet za fizičku kulturu, Zagreb 1999, str. 267-275.
39. Heimer S. Utjecaj treninga jakosti i snage na živčani sustav, U: Mišigoj Duraković M i sur. *Tjelesno vježbanje i zdravlje*, Grafos i Fakultet za fizičku kulturu, Zagreb 1999, str. 53-56.
40. Kasović M. Utjecaj tjelesne aktivnosti u prevenciji i liječenju Alzheimerove bolesti, U: Tomek Roksandić S, Mimica N, Kušan Jukić M i sur. *Alzheimerova bolest i druge demencije, rano otkrivanje i zaštita zdravlja*, Medicinska naklada Zagreb 2017, str. 199-205.
41. Duraković Z. Arterijska hipertenzija, U: Duraković Z i sur. *Gerijatrija –Medicina starije dobi*, CT-poslovne informacije, Zagreb 2007, str. 99-108.
42. Mochcovitch MD, Deslandes AC, Freire RC, Garcia RF, Nardi AE. The effects of regular physical activity on anxiety symptoms in healthy older adults: a systematic review. *Journal of Health Psychology* 2016; 28. pii: 1359105316656768.
43. Buford TW, Roberts MD, Church TS. Toward exercise as personalized medicine. *Sports Medicine* 2013; 43(3): 157-165.

44. Newsom JT, Shaw BA, August KJ, Strath SJ. Physical activity – related social control and social support in older adults: Cognitive and emotional pathways to physical activity. *Molecular Aspects of Medicine* 2016; 50:1-32.
45. Angulo J, El Assar M, Rodriguez-Manas L. Frailty and sarcopenia as the basis for the phenotypic manifestation of chronic diseases in older adults. *Maturitas* 2016; Jun 1. pii: S0378- 5122(16)30125.6, doi: 10.1016/j.maturitas.2016.05.016.
46. Wood KN, Nikolov R, Shoemaker JK. Impact of long-term endurance training vs. guideline -based physical activity on brain structure in healthy aging. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2016; 156(8): 1-13.
47. Kim M-J, Han C-W, Min K-Y, Cho C-Y, Lee C-W, Ogawa Y, Mori E, Kohzuki M. Physical exercise with multicomponent cognitive intervention for older adults with Alzheimer,s disease: A 6-month randomized controlled trial. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 2016; 6: 222-232.
48. Zaleski AL, Taylor BA, Panza GA, Wu Y, Pescatello LS, Thompson PD, Fernandez AB. Coming of age: Considerations in the prescription of exercise for older adults. *The Methodist DeBakey Cardiovascular Journal (MDCVJ)* 2016; 12(2): 98-104.

*I Have Dementia.  
My eyes do see, My ears do hear  
I am still me, So let's be clear  
My memory may fade,  
My walk may slow  
I am ME inside  
Don't let me go.*



[www.keepinmindinc.com](http://www.keepinmindinc.com)

## 11. Životopis

Din Duraković rođen je u Zagrebu 29. siječnja 1993 g. u liječničkoj obitelji. Osnovnu školu pohađao je u školi Matka Lagine u Zagrebu (1999-2007). Srednju školu pohađao je u Gornjogradskoj gimnaziji u Zagrebu (2007-2011). Tijekom osnovne i srednje škole bavio se plivanjem i vaterpolom.

Akadske godine 2011/12 upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Mostaru, a akademske godine 2012/13 nastavlja studij medicine na Medicinskom fakultetu Rijeka, Sveučilišta u Rijeci.

Tijekom studija sudjeluje u humanitarnim akcijama. Također tijekom studija aktivno sudjeluje radovima na studentskim znanstvenim kongresima u organizaciji Medicinskog fakulteta Rijeka, Sveučilišta u Rijeci:

*Din Duraković i sur.: The importance of mild traumatic brain injuries in athletes. NEURI 3. studentski kongres: Neuroznanosti, Rijeka and Rab, April 26-28, 2013, zbornik radova, str. 55.*

*Lovro Štefan, Zrinka Šmuljić, Din Duraković: Navike pušenja cigareta i konzumacije alkohola u mladih vrhunskih sportaša. 5. studentski kongres: Prehrana i klinička dijetoterapija, Rijeka 15. lipnja 2014, zbornik radova, str.38.*

*Din Duraković, Nina Marčac: Ketogena dijeta – kontroverze i otvorena pitanja. 7. kongres s međunarodnim sudjelovanjem: Prehrana i klinička dijetoterapija, Rijeka-Opatija 10-12 lipnja 2016, zbornik radova.*

Autor je članaka objavljenih u časopisu JAHR Medicinskog fakulteta Rijeka, Sveučilišta u Rijeci:

*Din Duraković: Eutanazija u dječjoj dobi, JAHR Europski časopis za bioetiku, 2014; 5: 387-405.*

*Din Duraković: Medicinska marihuana, JAHR Europski časopis za bioetiku 2016; 7: 331-342.*