

Obniżona funkcja płuc jako czynnik ryzyka demencji

Reduced lung function as a risk factor for dementia

Natasza Czepulis

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetiki, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Demencja to poważny i narastający problem zdrowia społecznego. Ze względu na brak skutecznych leków, kluczowe stają się być działania profilaktyczne i zarządzanie pogorszeniem funkcji poznawczych. W związku z czym priorytetem badawczym staje się identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka demencji oraz MCI, do jakich należą choroby płuc oraz osłabiona funkcja płuc. W obecnej literaturze rośnie liczba dowodów sugerujących, związek upośledzenia czynności układu oddechowego z większym ryzykiem demencji lub pogorszenia funkcji poznawczych. Celem pracy jest przedstawienie aktualnej wiedzy w tym zakresie. *Geriatrics 2025;19:153-159. doi: 10.53139/G.20251925*

Słowa kluczowe: starzenie, demencja, zaburzenia funkcji poznawczych, osłabiona funkcja płuc, obniżona funkcja układu oddechowego, POChP, FEV1, FVC, PEF

Abstract

Dementia is a serious and growing public health issue. Due to the lack of effective treatments, preventive measures and managing cognitive decline become crucial. As a result, identifying modifiable risk factors for dementia and mild cognitive impairment (MCI), such as lung diseases and impaired lung function, has become a research priority. Current literature increasingly supports the link between compromised respiratory function impairment and a higher risk of dementia or cognitive impairment. The aim of this study is to present the latest knowledge in this area. *Geriatrics 2025;19:153-159. doi: 10.53139/G.20251925*

Keywords: aging, dementia, cognitive impairment, impaired lung function, reduced respiratory function, COPD, FEV1, FVC, PEF

Wstęp

Demencja wg. definicji Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 opracowanej przez Światową Organizację Zdrowia (ang. World Health Organization, WHO) jest zespołem klinicznym wynikającym z przewlekłej lub postępującej zwyrodnieniowej choroby mózgu. Objawia się ona zaburzeniami wyższych funkcji korowych takich jak myślenie, orientacja, pojmowanie, zdolność liczenia, umiejętność uczenia się oraz mowa, przy czym na pierwszy plan wysuwają się problemy z pamięcią. Chorobie często towarzyszą zmiany w kontroli emocjonalnej, zachowaniach społecznych i motywacji. Aby postawić diagnozę demencji, wymienione symptomy muszą występować przez co najmniej 6 miesięcy, przy zachowanej "świadomości otoczenia". Demencja star-

cza obejmuje różne typy otępienia, z czego najczęściej diagnozowaną jest choroba Alzheimera (ok. 62%), a następnie kolejno otępienie naczyniopochodne, otępienie mieszane, otępienie z ciałami Lewy'ego, otępienie czołowo-skroniowe i inne. Choroba znacząco ogranicza zdolność do samodzielnego funkcjonowania w zakresie podstawowych czynności życia dnia codziennego (ang. activities of daily living, ADL), co stanowi również duży problem w kontekście życia osobistego i zawodowego osób bliskich chorego [1].

Demencja starcza w kontekście demograficznego starzenia się społeczeństwa jest poważnym problemem i wyzwaniem dla zdrowia publicznego. W Polsce, wg. danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) z 2022 roku, liczba osób powyżej 60 roku życia wynosiła 9,8 mln co stanowiło 25,9% populacji. Prognozy na

2060 rok wskazują, że liczba ta wzrośnie do 11,9 mln czyli 38,3% ogółu mieszkańców Polski [2]. To oznacza, że starzenie się społeczeństwa będzie miało istotny wpływ na wzrost liczby osób z demencją, co już teraz jest zauważalne. Wg. danych Institute for Health Metrics and Evaluation z 2019 roku w Polsce liczba osób z chorobą Alzheimera i chorobami pokrewnymi wynosiła 585 tys. osób co stanowiło 1,5% populacji, co ważne ilość ta systematycznie rośnie [3]. Starzenie się społeczeństwa wiąże się nie tylko z rosnącą liczbą przypadków demencji, ale również z ogólnym spadkiem funkcji mózgu, takich jak pogorszenie pamięci, zaburzenia mowy, utrata zdolności przestrzennych i czasowych oraz zmiany osobowości i emocji. Dlatego identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka jest kluczowa dla podejmowania działań prewencyjnych, mających na celu zapobieganie występowaniu demencji i zaburzeń funkcji poznawczych w szybko starzejącym się społeczeństwie.

W ostatnim czasie podejście do chorób układu oddechowego zmieniło się – z postrzegania ich jako lokalnych jednostek chorobowych na widzenie ich jako części systemowych wielochorobowości. Miary funkcji płuc, takie jak natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa (ang. *forced expiratory volume in one second*, FEV1) czy pojemność życiowa płuc (ang. *forced vital capacity*, FVC), stanowią istotne wskaźniki prognostyczne nie tylko śmiertelności ogólnej i z przyczyn sercowo-naczyniowych, ale także mogą być rozważane jako niespecyficzne wskaźniki ogólnego stanu zdrowia, co sugeruje Verlato G i wsp. oraz Duong i wsp. [4,5].

Funkcje oraz zdrowie układu oddechowego zostały powiązane także z zachowaniem funkcji poznawczych, co sprawia, że w ostatnich latach pojawiło się wiele prac badawczych w tym obszarze. Celem tego artykułu jest przedstawienie aktualnych dowodów i badań na temat zależności między funkcjonowaniem układu oddechowego a kognitywnymi zdolnościami człowieka. W dobie starzejącego się społeczeństwa lepsze zrozumienie tych zależności może przyczynić się do opracowania efektywnych strategii prewencji demencji oraz wspierania zdrowego starzenia się populacji.

Zmiany w układzie oddechowym związane ze starzeniem

Proces starzenia się organizmu ludzkiego, a tym samym układu oddechowego, rozpoczyna się już w 35 roku życia [6]. Z wiekiem dochodzi do licznych zmian strukturalnych oraz fizjologicznych w układzie oddechowym, które prowadzą do stopniowego pogorszenia

jego funkcji. Główne zmiany obejmują utratę elastyczności płuc, zmniejszenie powierzchni wymiany gazowej w pęcherzykach płucnych, osłabienie mięśni oddechowych oraz zmiany anatomiczne w obrębie starzejącej się klatki piersiowej. Zmiany te skutkują pogorszeniem sprawności wentylacyjnej, co można zmierzyć za pomocą różnych testów diagnostycznych.

Najczęściej używane w badaniach oceniających funkcję układu oddechowego to parametry spirometrii dynamicznej. Na potrzeby bieżącej pracy omówione zostaną wskaźniki najczęściej używane w badaniach. Należą do nich parametry: FEV1 czyli ilość wydychanego powietrza w pierwszej sekundzie wydechu po maksymalnym wdechu, FVC odnosi się do maksymalnej pojemności powietrza, która może zostać wydaloną po maksymalnym wdechu, a także stosunek FEV1/FVC. Kolejnym często stosowanym parametrem jest PEF (ang. *peak expiratory flow* – szczytowy przepływ wydechowy), który mierzy maksymalne natężenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe podczas maksymalnie nasilonego wydechu.

Badania wskazują, że wraz z wiekiem wszystkie wymienione wskaźniki ulegają obniżeniu. Spadek FEV1 wynosi średnio około 30 ml/rok, natomiast w przypadku FVC jest to około 20 ml/rok, prowadzi to do związanej z wiekiem redukcji wskaźnika FEV1/FVC [6]. Roczny spadek PEF został oszacowany na około 6,6 l/min u kobiet oraz około 11,5 l/min u mężczyzn [7]. Te zmiany odzwierciedlają fizjologiczne konsekwencje starzenia się układu oddechowego i są istotne w ocenie zdrowia oddechowego u starszych osób.

Związek funkcji płuc i funkcji poznawczych w badaniach

W ostatnich latach coraz więcej uwagi poświęca się zależności między funkcjonowaniem układu oddechowego a funkcjami poznawczymi. W literaturze naukowej pojawia się rosnąca liczba dowodów potwierdzających tę relację, jednak związek ten budzi również pewne kontrowersje wśród badaczy. W 2020 roku opublikowany został przegląd systematyczny poddający krytyce przede wszystkim metodologię badań oceniających tę zależność [8]. Mimo to, wciąż pojawiają się nowe publikacje oraz meta-analizy, które potwierdzają ten związek.

W dotychczasowej literaturze wg. wiedzy autorów dostępne są trzy meta-analizy oceniające związek między spadkiem funkcji płuc a ryzykiem pogorszenia funkcji poznawczych oraz rozwoju demencji. Pierwsza opracowana przez Russa C. T. i wsp. obejmuje 10 pro-

spektywnych badań kohortowych opublikowanych do kwietnia 2019 roku. Badania te uwzględniały osoby o średniej wieku od $41,8 \pm 4,2$ do $79,04 \pm 0,55$ lat, z czasem obserwacji wynoszącym od 12 do 40 lat. Demencję diagnozowano npd. aktów zgonu, danych z elektronicznych kart pacjentów oraz oceny klinicznej. Parametry pomiaru funkcji płuc, takie jak FEV1, FVC, PEF, były analizowane oddzielnie w meta-analizie. Biorąc pod uwagę wskaźnik FEV1 spośród dostępnych badań tylko dwa porównywały najniższy kwartył z najwyższym co dało 1,46-krotny wzrost ryzyka wystąpienia demencji (HR, 1,46; 95% CI; 0,77-2,75; N=62 209; 1905 przypadków demencji). Badania oceniające ryzyko wystąpienia zaburzeń funkcji poznawczych na każde jedno odchylenie standardowe spadku FEV1 wykazały 1,28-krotny wzrost ryzyka wystąpienia demencji (HR, 1,28; 95%CI; 1,03-1,60; N=67 505; 2280 przypadków demencji; 6 badań). Cztery badania porównywały najniższy kwartył z najwyższym w przypadku parametru FVC, wykazując 1,58-krotny wzrost ryzyka wystąpienia demencji dla obniżonej funkcji płuc (HR, 1,58; 95% CI; 1,07-2,33; N=78 995; 2 352 przypadków demencji). W badaniach analizujących efekt jednego spadku o jedno odchylenie standardowe stwierdzono 1,21-krotny wzrost ryzyka (HR, 1,21; 95%CI; 0,97-1,51; N= 63 840; 1992 przypadków demencji; 4 badania). Jeśli chodzi zaś, o wskaźnik PEF porównanie najniższego z najwyższym kwartyłem wykazało 2,21-krotny wzrost ryzyka wystąpienia demencji (HR, 2,21; 95%CI; 1,73-2,82; N=50830; 678 przypadki demencji, 2 badania). Badania rozpatrujące spadek PEF o jedno odchylenie standardowe wykazały 1,39-krotny wzrost ryzyka rozwoju demencji (HR, 1,39; 95%CI; 1,24-1,56; 2 badania; N =4 9 316; 540 przypadków demencji, 2 badania) [9].

Kolejna meta-analiza opublikowana w 2023 roku, obejmująca 14 podłużnych badań kohortowych, potwierdza te wyniki. Średnia wieku uczestników w poszczególnych badaniach mieściła się pomiędzy $41,8 \pm 4,2$ a $79 \pm 0,55$ lat, a okres obserwacji trwał od 3 do 40 lat. Jakość wszystkich uwzględnionych badań oceniona została za pomocą Skali Oceny Jakości Newcastle-Ottawa Quality (ang. the Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale, NOS), a ich średni wynik wyniósł 7,97 punktów na 9 możliwych. Badania te oceniały ryzyko wystąpienia demencji przy relatywnie obniżonej funkcji płuc mierzonej parametrami FEV1, FVC, PEF, wykazując wzrost ryzyka dla FEV1 o 25% (RR, 1,25; 95% CI; 1,17–1,33; 7 badań, N=95 559); dla FVC o 40% (RR, 1,40; 95% CI; 1,16–1,69; 7 badań; N=106 386) oraz

dla PEF o 84% (RR, 1,84; 95% CI; 1,37–2,46; 4 badania; N=58 056) [10].

W literaturze autorzy zdołali zidentyfikować jedną meta-analizę dotyczącą oceny wpływu zdrowia płuc na zdolności kognitywne, opartą na badaniach skupiających swoją uwagę na aspekcie starzenia, opublikowaną w 2019 roku. Dane pozyskano z 8 niezależnych badań longitudinalnych, prowadzonych w Anglii, Holandii, Stanach Zjednoczonych oraz Szwecji. Analiza ta miała na celu zbadanie związku między funkcją płuc (mierzoną za pomocą parametrów FEV1 i PEF) a funkcjami poznawczymi ocenianymi w różnych domenach neuropsychologicznych, takich jak: stan umysłowy, szybkość przetwarzania informacji, uwaga i pamięć robocza, rozumowanie percepcyjne, zdolności werbalne oraz uczenie się i pamięć. Analiza objęła łącznie 20586 osób zamieszkujących środowisko domowe ≥ 49 roku życia (średnia wieku od $65,6 \pm 8,47$ do $83,28 \pm 2$ lat) z czego kobiety stanowiły od 0% do 73,2% populacji badanej. Uczestnicy monitorowani byli przez okres od około 5 do 18 lat, a osoby wykazujące objawy otępienia na początku badania zostały wykluczone. Wyniki meta-analizy okazały się interesujące: powiązania przekrojowe pomiędzy funkcją płuc a funkcjami poznawczymi były powszechnie obserwowane, jednak ich sumaryczna istotność była niewielka. Z kolei powiązania podłużne, dotyczące zmian w czasie, były rzadsze, lecz miały większą istotność statystyczną. Autorzy przytaczanego badania odnotowali następujące korelacje między początkowymi wartościami FEV1 i PEF a poszczególnymi domenami poznawczymi, odpowiednio: stan umysłowy (R, 0,15; 95%CI; 0,08-0,23), szybkość przetwarzania (R, 0,21; 95%CI; 0,15-0,27), uwaga i pamięć robocza (R, 0,11; 95%CI; 0,07-0,15), rozumowanie percepcyjne (R, 0,20; 95%CI; 0,16-0,24), zdolności werbalne (R, 0,11; 95%CI; 0,08-0,14) oraz uczenie się i pamięć (R, 0,11; 95%CI; 0,06-0,15). Skumulowany wynik dla wszystkich domen wyniósł $R=0,14$ (95%CI; 0,12-0,16). Analiza długoterminowa wykazała następujące powiązania dla rozumowania percepcyjnego (R, 0,38; 95%CI; 0,19-0,54), szybkości przetwarzania (R, 0,34; 95%CI; 0,14-0,51), uwagi i pamięci roboczej (R, 0,26; 95%CI; 0,15-0,37), a także mniej istotne powiązania dla zdolności werbalnych (R, 0,15; 95%CI; 0,04-0,26) oraz uczenia się i pamięci (R, 0,11; 95%CI; 0,02-0,19). Skumulowany wynik dla wszystkich domen był istotny i wyniósł $R=0,23$ (95%CI; 0,18-0,29) [11].

Cytowane meta-analizy wskazują, że osoby z osłabioną funkcją płuc wykazują zwiększone ryzyko

rozwoju zaburzeń poznawczych i demencji. Warto jednak podkreślić, że zakres średniej wieku badanych populacji objętych meta-analizami jest zróżnicowany, co może mieć istotny wpływ na omawianą zależność [9]. Z perspektywy badania czynników ryzyka należy zwrócić szczególną uwagę na to, że populacja osób starszych, a zwłaszcza grupy tzw. „najstarszych starych“ (ang. *the oldest old*) może różnić się od populacji osób w średnim wieku. Literatura wskazuje na zjawisko tzw. „odwrotnej epidemiologii“ lub „paradoksu czynników ryzyka“ obserwowane u osób w wieku podeszłym [12]. Dlatego z punktu widzenia geriatryi szczególną wartość mają badania, które uwzględniają podział populacji na osoby w wieku ≤ 65 lat oraz dodatkowe podziały według przedziałów wiekowych starości. Niestety, liczba takich badań jest ograniczona. Przykładem może być analiza przeprowadzona np. na podstawie danych z badania NHATS (ang. National Health and Aging Trends Study), które objęło reprezentatywną dla Stanów Zjednoczonych grupę 5935 uczestników (z czego 55,4% stanowiły kobiety) powyżej 65 roku życia zamieszkujących środowisko domowe. Wyniki tego badania wskazały, że lepsza funkcja płuc, mierzona za pomocą wskaźnika PEF, korelowała z niższym ryzykiem rozwoju demencji. Najwyższe wartości PEF ($\geq 80\%$) oraz wartości w zakresie 50-80% były związane z istotnie niższym ryzykiem rozwoju demencji w porównaniu z najniższymi wartościami ($<10\%$): odpowiednio o 49% (HR, 0,51, 95%CI; 0,37–0,71) oraz o 25% (HR, 0,75, 95%CI; 0,56–1,00). Jednakże, po rozbiciu na grupy wiekowe zależność ta u osób w wieku ≥ 85 uległa osłabieniu tracąc istotność statystyczną [13]. Podobne wyniki uzyskane zostały w badaniu the Lothian Birth Cohort 1921, w którym grupę badaną stanowiło 488 stosunkowo zdrowych osób (57,4% stanowiły kobiety) zamieszkujących środowisko domowe Szkocji. W chwili rozpoczęcia badania uczestnicy mieli 79 lat, a ich obserwacja planowana była do osiągnięcia 95 roku życia. W tej grupie autorzy nie odnotowali zależności pomiędzy funkcją płuc mierzoną za pomocą wskaźnika FEV1 a ryzykiem rozwoju demencji po 79 roku życia, a nawet zasugerowany został wzrost tego ryzyka. Warto podkreślić, że wcześniejsze badania przeprowadzone w tej samej kohorcie wykazały, że wyższe wartości wskaźnika FEV1 były związane z lepszymi wynikami w testach poznawczych. Autorzy sugerują, że te potencjalnie sprzeczne wyniki mogą wynikać z różnic w profilu ryzyka rozwoju demencji w porównaniu z profilem niepatologicznego starzenia się wśród najstarszych osób [14]. Te wyniki sugerują, że powiązania pomiędzy funk-

cją płuc a ryzykiem rozwoju demencji, które są wyraźne u osób w średnim wieku oraz we wcześniejszej starości, tracą na znaczeniu wśród najstarszych grup wiekowych. Omówienie przypuszczalnych mechanizmów tego zjawiska przekracza ramy tego opracowania, jednak należy zaznaczyć, że zrozumienie w jaki sposób profil czynników ryzyka demencji zmienia się z wiekiem, jest kluczowe dla opracowania skutecznych strategii zapobiegawczych.

Związek występowania POChP z występowaniem zaburzeń kognitywnych

Spadek funkcji płuc wraz z wiekiem obejmuje zarówno naturalne zmiany fizjologiczne, jak i patologiczne, które mogą być spowodowane chorobami, w tym przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). POChP jest powszechnie występującą przewlekłą zapalną chorobą płuc. W populacji ogólnej jej występowanie szacuje się na około 10%, a po 65 roku życia wzrasta do 14,2%, by wśród osób powyżej 70 roku życia osiągnąć nawet 50% [15].

Wraz z wiekiem dochodzi do zmian strukturalnych i funkcjonalnych w płucach, które mogą sprzyjać rozwojowi POChP. Co interesujące część tych zmian pokrywa się ze zmianami obserwowanymi u pacjentów z POChP [6]. Według WHO, POChP jest jedną z głównych przyczyn śmierci i niepełnosprawności na świecie [16]. Oprócz problemów związanych z układem oddechowym, POChP często współwystępuje z innymi schorzeniami, które mogą wpływać na przebieg choroby i obniżać jakość życia pacjentów, zwiększając koszty ekonomiczne z nią związane. Jednym z istotnych zaburzeń współistniejących z POChP jest zaburzenie funkcji poznawczych. Według Globalnej Inicjatywy Chorób Przewlekłych Układu Oddechowego (ang. the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD) około 32% pacjentów z POChP doświadcza zaburzeń funkcji poznawczych [17].

W literaturze dostępnych jest kilka meta-analiz podejmujących próbę oceny związku pomiędzy POChP a ryzykiem rozwoju demencji lub pogorszenia funkcji poznawczych. Przykładem jest tu badanie Wang J. i wsp. obejmujące 6 badań kohortowych z lat 2014 – 2021, przeprowadzonych w Chinach, USA i Wielkiej Brytanii. Jakość uwzględnionych badań była wysoka, średni wynik w skali NOS wynosił ponad 7. Średni czas obserwacji wynosił od 2,8 do 10, 2 lat. Analiza 428 030 uczestników o średniej wieku w zakresie pomiędzy

65,7±11,0 a 82,91±9,74 lat wykazała wzrost ryzyka rozwoju demencji (RR, 1,24; 95%CI: 1,03–1,50; $p=0,024$) oraz zaburzeń funkcji poznawczych (RR, 1,30; 95%CI: 1,13–1,43; $p < 0,001$) u pacjentów z POChP. W badaniu tym w analizach uwzględniona została kwestia wieku, wykazano wzrost ryzyka wystąpienia demencji lub zaburzeń funkcji poznawczych we wszystkich grupach wiekowych, ale bardziej wyraźną zależność zaobserwowano u osób poniżej 65 roku życia (RR, 1,80; 95%CI: 1,00–3,22). U osób w wieku 65–74 lat ryzyko to wynosiło $RR=1,40$ (95%CI: 1,28–1,53), a u pacjentów powyżej 75 roku życia ryzyko to wynosiło $RR=1,52$ (95%CI: 1,10–2,12). Autorzy zalecają jednak ostrożną interpretację tych wyników ze względu na ograniczoną liczbę badań (tylko 2 badania) uwzględnionych w analizie podgrupowej oraz wysoką heterogeniczność [18].

Przytoczone meta-analizy wskazują na istotne znaczenie zdrowia układu oddechowego dla prawidłowego funkcjonowania poznawczego, zwłaszcza w kontekście starzenia się. Z jednej strony, ogólne pogorszenie funkcji płuc związane z wiekiem prowadzi do wzrostu ryzyka zaburzeń poznawczych, takich jak demencja. Z drugiej strony obecność schorzeń układu oddechowego, takich jak POChP, dodatkowo zwiększa to ryzyko. Badania pokazują, że osoby cierpiące na POChP są bardziej narażone na rozwój demencji i innych zaburzeń poznawczych niż osoby które, nie mają tej choroby. Co ciekawe siła tej zależności wydaje się być większa w średnim wieku niż w wieku podeszłym. Silniejsze korelacje obserwowane w młodszych grupach wiekowych mogą sugerować, że osłabienie funkcji płuc w średnim wieku wpływa na późniejszy rozwój chorób neurodegeneracyjnych. Te odkrycia wspierają teorię stopniowego rozwoju chorób otępiennych, zgodnie z wytycznymi Narodowego Instytutu ds. Starzenia się oraz Stowarzyszenia Alzheimer'a z 2011 roku, które wyodrębniają dwa etapy poprzedzające pełnoobjawową demencję. Pierwszy to etap przedkliniczny, w którym nie obserwuje się widocznych objawów (bezobjawowy), a drugi to etap prodromalny, charakteryzujący się łagodnymi zaburzeniami poznawczymi (ang. *mild cognitive impairment*, MCI) [19]. Wczesne zmiany funkcji poznawczych mogą rozwijać się na długo przed pojawieniem się pełnoobjawowej demencji. Etap przedkliniczny może trwać nawet 10–20 lat przed postawieniem diagnozy [20]. Dlatego też kluczowe znaczenie może mieć identyfikacja spadku funkcji płuc we wcześniejszych latach życia, w okresie wieku średniego. Wykrywanie osłabienia funkcji płuc w tym okresie oraz wdrożenie

odpowiednich interwencji terapeutycznych mogłoby przyczynić się do zmniejszenia ryzyka późniejszych zaburzeń poznawczych. W kontekście zapobiegania chorobom neurodegeneracyjnym, wczesna diagnostyka i interwencje mogą stanowić istotny obszar przyszłych badań. Poznanie dokładnych mechanizmów łączących funkcje płuc z funkcjami poznawczymi mogłoby prowadzić do bardziej ukierunkowanych strategii terapeutycznych, zarówno w zakresie opóźniania występowania demencji, jak i poprawy jakości życia pacjentów.

Zaburzenia funkcji układu oddechowego a zmiany w obrazie mózgu

W kontekście zależności obniżonej funkcji oddechowych oraz poznawczych ciekawe wydają się być badania z wykorzystaniem metod neuroobrazowania strukturalnych cech mózgu, takich jak np. rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI). Jednym z większych badań w tym zakresie jest badanie populacyjne podłużne oparte na danych pozyskanych z Biobanku (Bazy Danych Biomedycznych) Wielkiej Brytanii, w którym oceniano wpływ zaburzeń oddechowych na ryzyko rozwoju otępienia. W badaniu tym liczącym 308534 (52,6% stanowiły kobiety) uczestników o średniej wieku 56,3±8,0 lat, nie wykazujących objawów otępienia, analizowano funkcje płuc za pomocą wskaźników FEV1 i FVC, dzieląc uczestników na grupy z ograniczeniami obturacyjnymi i restrykcyjnymi układu oddechowego. Średni czas obserwacji wynosił 12,6 lat. Wyniki wykazały znacznie podwyższone ryzyko rozwoju choroby otępiennej w obu grupach: HR, 1,28 (95% CI: 1,15–1,42) dla ograniczeń obturacyjnych i HR, 1,42 (95%CI: 1,27–1,60) dla ograniczeń restrykcyjnych. Wyniki MRI, obejmujące 30159 osób, ukazały wyraźne zmiany strukturalne w mózgu związane z obniżoną funkcją oddechową. U osób z ograniczeniami obturacyjnymi zauważono zmniejszenie całkowitej objętości mózgu tzn. istoty szarej oraz białej (β : -0,052, SE: 0,018, $P_{fdr} = 0,014$). Dodatkowo, odnotowano zmiany w integralności istoty białej, takie jak zmniejszenie frakcjonalnej anizotropii (β : -0,075, SE: 0,022, $P_{fdr}=0,005$) oraz wzrost średniej dyfuzyjności (β : 0,051, SE: 0,021, $P_{fdr}=0,034$), które są charakterystyczne dla choroby Alzheimer'a i związane są z zaburzeniami pamięci i funkcji wykonawczych. W grupie osób z ograniczeniami restrykcyjnymi wykazano zmniejszoną całkowitą objętość istoty szarej (β : -0,075, SE: 0,021, $P_{fdr}=0,002$) oraz zwiększoną objętość zmian hiperintensywnych w istocie białej (β : 0,076, SE: 0,021,

Pfdr=0,002), które uważane są za kluczowy wskaźnik obciążenia naczyńowego mózgu w procesie starzenia się oraz wskaźnik predykcyjny postępu upośledzenia poznawczego. Wspólnym mianownikiem dla obu grup badanych była atrofia hipokampu, charakterystyczna dla demencji starczej i choroby Alzheimera. U osób z ograniczeniami obturacyjnymi wykazano atrofię hipokampu (β : -0.051, SE: 0.019, Pfdr=0,019), a w grupie z ograniczeniami restrykcyjnymi (β : -0.066, SE: 0,024, Pfdr=0,017).

Choć mechanizmy leżące u podstaw tej zależności nie są jeszcze w pełni poznane, kluczową rolę przypisuje się hipoksji, wynikającą z zaburzeń funkcji oddechowej. Krótkotrwała hipoksja wydaje się mieć korzystne efekty neuroprotektoryjne, jednak przewlekłe niedotlenienie wywołuje stres oksydacyjny, prowadząc do uszkodzenia mitochondriów, degeneracji i utraty komórek nerwowych, zaburzenia w metabolizmie neuroprzekaźników oraz dysfunkcję synaps. Te zmiany neurofizjologiczne mogą prowadzić do degradacji struktur mózgowych, co ostatecznie zwiększa ryzyko rozwoju neurodegeneracji i chorób takich jak choroba Alzheimera [9]

Podsumowanie

W obliczu starzejącego się społeczeństwa, zachowanie sprawności poznawczej staje się fundamentalną kwestią, szczególnie w kontekście jakości życia oraz ograniczenia ryzyka niesprawności funkcjonalnej wśród osób populacji w wieku podeszłym. Wczesne stadium zaburzeń poznawczych, takie jak łagodne zaburzenia poznawcze – MCI, znacząco zwiększa ryzyko rozwoju demencji – szacuje się, że 10-20% osób z MCI przechodzi w demencję w ciągu roku, a po 5-10 latach ryzyko to wzrasta do 60-100%. Istotnym aspektem tego etapu jest jego odwracalność, a wskaźnik powrotu nor-

malnych funkcji poznawczych jest podobny do przejścia w demencję [22].

Obecnie brak skutecznych leków na choroby demencyjne sprawia, że kluczowe stają się być działania profilaktyczne i zarządzanie pogorszeniem funkcji poznawczych. Identyfikacja modyfikowalnych czynników ryzyka, takich jak słaba kondycja płuc i przewlekłe choroby układu oddechowego, w tym POChP, ma fundamentalne znaczenie. Wzrasta liczba dowodów potwierdzających wpływ zdrowia układu oddechowego na zachowanie prawidłowych funkcji kognitywnych. Pogorszenie funkcji płuc może przyspieszać procesy neurodegeneracyjne, co w konsekwencji pogarsza funkcje kognitywne i przyczynia się do pogorszenia samopoczucia psychicznego. Zrozumienie tej zależności stwarza możliwość wczesnych interwencji i wprowadzenia działań prewencyjnych, które mogą optymalizować funkcje mózgu oraz poprawiać jakość życia i dobrostan psychiczny osób starszych. Skuteczne zarządzanie i monitorowanie funkcji płuc, zwłaszcza w średnim wieku, mogłoby przyczynić się do opóźnienia lub nawet zapobiegania rozwojowi zaburzeń poznawczych i demencji, co stanowi ważny kierunek przyszłych badań.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Natasza Czepulis

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Rokietnicka 3, 60-806 Poznań

☎ (+48 61) 641 83 70

✉ natasza.czepulis@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. Felbecker A, Limmroth V, Tettenborn B.: Choroby otępienne. Elsevier Edra Urban & Partner; Wrocław 2020; rozdz.4: ss. 41-4.
2. Wyszowska D, Gabińska M, Romańska S.: Sytuacja osób starszych w Polsce w 2022 r. Główny Urząd Statystyczny, Urząd Statystyczny w Białymstoku. Warszawa; Białystok 2023:10.
3. Barcikowska M, Barczak A, Gabryelewicz T i wsp.: NFZ o zdrowiu. Choroba Alzheimera i choroby pokrewne. Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji; Warszawa 2022: s. 7.
4. Verlatto G, Olivieri M.: Reduced Lung Function in Midlife and Cognitive Impairment in the Elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(11):1304-5.
5. Duong M, Usman A, Ma J i wsp.: Associations between lung function and physical and cognitive health in the Canadian Longitudinal Study on Aging (CLSA): A cross-sectional study from a multicenter national cohort. *PLoS Med.* 2022;19(2):e1003909.
6. Cho SJ, Stout-Delgado H.W.: Aging and Lung Disease. *Annu Rev Physiol.* 2020;82:433-59.

7. Thomas ET, Guppy M, Straus SE i wsp.: Rate of normal lung function decline in ageing adults: a systematic review of prospective cohort studies. *BMJ Open* 2019;9(6):e028150.
8. Duggan EC, Graham RB, Piccinin AM i wsp.: Systematic Review of Pulmonary Function and Cognition in Aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2020;75(5):937-92.
9. Russ TC, Kivimäki M, Batty GD.: Respiratory Disease and Lower Pulmonary Function as Risk Factors for Dementia: A Systematic Review With Meta-analysis. *Chest*. 2020;157(6):1538-58.
10. Lia QY, Lib XM, Hua Hyvi i wsp.: Associations of Lung Function Decline with Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Alzheimers Dis*. 2023;92(3):853-73.
11. Duggan EC, Piccinin AM, Clouston S i wsp.: A Multi-study Coordinated Meta-analysis of Pulmonary Function and Cognition in Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(11):1793-804.
12. Czepulis N, Krzysińska-Siemaszkó R. Długowieczność a profil lipidowy. *Geriatria* 2020;14:176-83.
13. Donahue PT, Xue QL, Carlson MC. Peak Expiratory Flow Predicts Incident Dementia in a Representative Sample of U.S. Older Adults: The National Health and Aging Trends Study (NHATS). *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78(8):1427-35.
14. Sibbett RA, Russ TC, Allerhand M i wsp.: Physical fitness and dementia risk in the very old: a study of the Lothian Birth Cohort 1921. *BMC Psychiatry*. 2018;18(1):285.
15. Kałucka S.: Najnowsze wytyczne postępowania w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc na rok 2019/2020 – GOLD 2019/2020 Część II. Klasyfikacja i leczenie POChP. *Geriatria* 2020; 14: 76-82.
16. World Health Organization (2019). Global Health Estimates: Life Expectancy and Leading Causes of Death and Disability. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates>.
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (2020). 2021 Global Strategy for Prevention, Diagnosis, and Management of COPD. <https://goldcopd.org/archived-reports/#>.
18. Wang J, Li X, Lei S i wsp.: Risk of dementia or cognitive impairment in COPD patients: A meta-analysis of cohort studies. *Front Aging Neurosci*. 2022;14:962562.
19. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA i wsp.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7(3):280-92.
20. Mark RE, Brehmer Y.: Preclinical Alzheimer's dementia: a useful concept or another dead end? *Eur J Ageing*. 2022;19(4):997-1004.
21. Zhou L, Yang H, Zhang Y i wsp.: Association of impaired lung function with dementia, and brain magnetic resonance imaging indices: a large population-based longitudinal study. *Age Ageing*. 2022;51(11):afac269.
22. Gu C, Ma M, Xu J i wsp.: Association between pulmonary ventilatory function and mild cognitive impairment: A population-based study in rural China. *Front Public Health*. 2022;10:1038576.