Prehrana oboljelih od Alzheimerove bolesti

Bašnec, Anja

Master's thesis / Diplomski rad

2017

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:053394

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-19**

REPOZITORIJ PTFOS PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK dabar DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Food Technology Osijek

zir.nsk.hr

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

dabar DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU
PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

Anja Bašnec

PREHRANA OBOLJELIH OD ALZHEIMEROVE BOLESTI

DIPLOMSKI RAD

Osijek, listopad, 2017.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku
Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek
Zavod za ispitivanje hrane i prehrane
Katedra za prehranu
Franje Kuhača 20, 31000 Osijek, Hrvatska

Diplomski sveučilišni studij Znanost o Prehrani i Nutricionizam

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti
Znanstveno polje: Nutricionizam
Nastavni predmet: Dijetoterapija
Tema rada je prihvaćena na III. izvanredovitoj sjednici Fakultetskog vijeća Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek u akademskoj godini 2016./2017. održanoj 3. srpnja 2017.
Mentor: doc. dr. sc. *Ines Banjari*

Prehrana oboljelih od Alzheimerove bolesti

Anja Bašnec, 349/DI

Sažetak:
Alzheimerova bolest (AB) je progresivna i neizlječiva neurodegenerativna bolest koja zahvaća sve veći broj ljudi u svijetu, posebno populaciju iznad 65 godina starosti. Glavni simptomi AB su gubitak pamćenja, pad kognitivnih sposobnosti i promjene u osobnosti koji vode do nemogućnosti samostalnog funkcioniranja. Cilj rada bio je procijeniti prehrambene navike oboljelih od Alzheimerove bolesti i usporediti ih sa zdravim osobama. U istraživanju je sudjelovalo 10 osoba oboljelih od AB prosječne starosti 75,9 ± 11,6 godina (40 % muškaraca i 60 % žena) i 35 zdravih osoba, prosječne starosti 61,0 ± 9,6 godina (37,1 % muškaraca i 62,9 % žena). Oboljeli od AB su značajno stariji ($p<0,001$), imaju značajno niži indeks tjelesne mase (23,4 ± 3,2 kg/m^2, $p=0,002$), imaju izraženiji gubitak na masi (30,0 % vs 17,0 %), imaju više problema sa žvakanjem ($p=0,012$) i veći broj simptoma povezanih s demencijom (4,5 ± 3,3 vs 2,5 ± 2,2, $p=0,029$) od zdravih osoba. Također, nikada ne preskaču obroke (100 % vs 42,9 %, $p=0,002$) i imaju više obroka u danu (3,4 ± 0,7 vs 2,5 ± 0,5, $p=0,003$). Karakteristike prehrane oboljelih od AB su bolje od zdravih osoba: DASH dijeta (5,2 ± 0,9 vs 4,2 ± 1,3 bodova, $p=0,042$), MeDi dijeta (AB i ostale demencije 13,5 ± 3,1 vs 10,5 ± 4,2 bodova, $p=0,031$) i MIND dijeta (6,2 ± 1,0 vs 5,5 ± 1,5 bodova).

Ključne riječi: Alzheimerova bolest, prehrana, mediteranska prehrana, DASH, MIND, dijetoterapija

Rad sadrži: 50 stranica
8 slika
5 tablica
1 prilog
44 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu diplomskog rada i diplomskog ispita:

1.	doc. dr. sc. *Svetlana Tomić*, dr. med.	predsjednik
2.	doc. dr. sc. *Ines Banjari*	član-mentor
3.	prof. dr. sc. *Tihomir Moslavac*	član
4.	izv. prof. dr. sc. *Đurđica Ačkar*	zamjena člana

Datum obrane: 3. listopad 2017.

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

BASIC DOCUMENTATION CARD

GRADUATE THESIS

University Josip Juraj Strossmayer in Osijek
Faculty of Food Technology Osijek
Department of Food and Nutrition Research
Subdepartment of Nutrition
Franje Kuhača 20, HR-31000 Osijek, Croatia

Graduate program Food science and nutrition

Scientific area: Biotechnical sciences
Scientific field: Nutrition
Course title: Diet therapy
Thesis subject was approved by the Faculty of Food Technology Osijek Council at its session no. III held on July 3, 2017.
Mentor: *Ines Banjari*, PhD, assistant prof.

Nutrition of patients with Alzheimer's disease

Anja Bašnec, 349/DI

Summary:
Alzheimer's disease (AD) is a progressive and irreversible neurodegenerative disease, mostly affecting population older than 65 years. Symptoms like loss of memory, cognitive decline and personality change are the most common, all leading towards hindering person's ability to function independently. The aim was the assessment of dietary habits of AD patients in comparison to healthy elderly people. 10 AD patients aged 75.9 ± 11.6 years (40 % men and 60 % women), and 35 healthy elderly people aged 61.0 ± 9.6 years (37.1 % men and 62.9 % women) participated in the study. AD patients are significantly older ($p<0.001$), have lower Body Mass Index (23.4 ± 3.2 kg/m^2, $p=0.002$), with more emphasized weight loss (30.0 % vs 17.0 %), more dental problems ($p=0.012$) and more symptoms related to dementia (4.5 ± 3.3 vs 2.5 ± 2.2, $p=0.029$) from healthy elderly. Also, they never skip meals (100 % vs 42.9 %, $p=0.002$ %) and have more meals per day (3.4 ± 0.7 vs 2.5 ± 0.5, $p=0.003$). Dietary characteristics of AD patients are better from healthy elderly: DASH diet (5.2 ± 0.9 vs 4.2 ± 1.3 points, $p=0.042$), MeDi diet (AD and other dementias 13.5 ± 3.1 vs 10.5 ± 4.2 points, $p=0.031$) and MIND diet (6.2 ± 1.0 vs 5.5 ± 1.5 points).

Key words: Alzheimer's disease, nutrition, Mediterranean diet, DASH, MIND, diet therapy

Thesis contains:
50 pages
8 figures
5 tables
1 supplement
44 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1. *Svetlana Tomić*, MD, PhD, assistant prof. — chair person
2. *Ines Banjari*, PhD, assistant prof. — supervisor
3. *Tihomir Moslavac*, PhD, prof. — member
4. *Đurđica Ačkar*, PhD, associate prof. — stand-in

Defense date: October 3rd, 2017.

Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of the Faculty of Food Technology Osijek, Franje Kuhača 20, Osijek.

Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Ines Banjari na posvećenom vremenu i nesebičnoj pomoći koju mi je pružila tijekom pisanja ovog rada. Također, zahvaljujem i doc. dr. sc. Svetlani Tomić, dr. med. na pomoći oko pacijenata i svim sudionicima koji su sudjelovali u anketi na bilo koji način.

Konačno, zahvaljujem svojoj obitelji, zbog koje ovaj rad i postoji.

Sadržaj

1. UVOD 1
2. TEORIJSKI DIO 3
2.1. OPĆENITO O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI 4
2.2. EPIDEMIOLOŠKI PODACI 7
2.3. ETIOLOGIJA 9
2.3.1. Genetski čimbenici rizika 9
2.3.2. Vaskularni čimbenici rizika 10
2.3.3. Psihosocijalni čimbenici rizika 12
2.3.4. Dob i spol 12
2.3.5. Nutritivni čimbenici rizika 13
2.4. PATOFIZIOLOGIJA 15
2.4.1. β-amiloidne naslage 15
2.4.2. Tau-proteini 15
2.4.3. Hipoteza oksidativnog stresa 16
2.4.4. Kolinergička i glutamatna hipoteza 17
2.4.5. Hipoteza kronične upale neurona 17
2.5. DIJAGNOZA I SIMPTOMI 19
2.6. LIJEČENJE I TERAPIJA 21
2.7. DIJETOTERAPIJA 23
2.7.1. Mediteranska prehrana 23
2.7.2. DASH 24
2.7.3. MIND 25
2.7.4. Nutrijenti i namirnice 25
3. EKSPERIMENTALNI DIO 29
3.1. ZADATAK 30
3.2. ISPITANICI I METODE 30
3.3. STATISTIČKA ANALIZA 31
4. REZULTATI I RASPRAVA 33
4.1. OSNOVNI PODACI O ISPITANICIMA 34
4.2. PREHRAMBENE I ŽIVOTNE NAVIKE 38
5. ZAKLJUČCI 43
6. LITERATURA 45
7. PRILOZI 51

Popis oznaka, kratica i simbola

AB	Alzheimerova bolest
Aβ	beta-amiloidni protein
ApoE	apolipoprotein E
ApoE4	ε4 alel apolipoproteina E
APP	amiloidni prekursorski protein
BMI	indeks tjelesne mase
CNS	centralni živčani sustav
CRP	C reaktivni protein
DASH	dijeta za snižavanje krvnog tlaka
ECGC	epigalokatehin-3-galat
FDA	Agencija za hranu i lijekove (eng. *Food and Drug Administration*)
LDL	kolesterol niske gustoće (eng. *Low Density Lipoprotein*)
LRP-1	LDL receptorski protein
MeDi	mediteranska prehrana
MIND	hibrid mediteranske i DASH dijete
MMSE	Mini-Mental State Examination
NFT	neurofibrilarne petlje
ROS	reaktivne kisikove vrste
S100β	kalcij vezni protein
SFFQ	semi kvantitativni upitnik o učestalosti konzumacije hrane (eng. *Semi-Quantitive Food Frequency Questionnaire*)

1. UVOD

Alzheimerova bolest (AB) je ireverzibilna, neurodegenerativna bolest s progresivnim gubitkom memorije i kognitivnih sposobnosti. Patološki je okarakterizirana teškim oblikom apoptoze neurona, prevelikim nakupljanjem ekstracelularnih β-amiloidnih proteina između neurona, abnormalnim hiperfosforiliranim tau proteinom koji formira intraneuronalne neurofibrilarne petlje, te smanjenim metabolizmom glukoze neurona. Trenutno je u svijetu svaka deseta osoba iznad 65 godina oboljela od AB, a do 2050. Godine predviđa se da će 106 milijuna ljudi živjeti s AB (D'Cunha i sur., 2017).

Dijagnoza AB se postavlja na temelju anamneze i liječničke procjene pacijentovog stanja te putem posebnih kognitivnih testova koji ukazuju na probleme s pamćenjem i funkcioniranjem. Neki od najučestalijih simptoma AB su gubitak kratkotrajnog pamćenja, poteškoće u izvršavanju svakodnevnih aktivnosti, poteškoće govora, čitanja i pisanja, gubitak prostorne i vremenske orijentacije, pogrešne procjene i odluke, promjene raspoloženja i ponašanja, gubitak koncentracije, depresija, halucinacije, agresija, anksioznost, trzanje mišića i mnogi drugi. Liječenje uobičajeno podrazumijeva terapiju inhibitorima acetilkolinesteraza koji uspješno djeluju samo u početku bolesti do srednje blage faze, dok kod teške i kasnije faze bolesti nema pozitivnih rezultata (Neugroschl i Wang, 2012).

Sve je veći broj dokaza o povezanosti AB i prehrane. Tri najzastupljenije dijete koje su se pokazale učinkovitima za usporavanje progresije AB i ublažavanje simptoma su: Mediteranska prehrana, dijeta „Svladavanje hipertenzije prehranom" (DASH) te Mediteranska i DASH prehrana za odgodu neurodegenerativnih bolesti (MIND). Iako postoje naznake pozitivnog djelovanja pojedinih nutrijenata, kao što su vitamini B skupine, vitamin E i C te omega-3 masne kiseline, rezultati su oprječni i ukazuju na holističko djelovanje svih komponenata zajedno, čime se suplementacija zasebnih skupina nutrijenata većinski ne preporučuje (Walters i sur., 2017).

Cilj ovog diplomskog rada bio je utvrditi prehrambene navike osoba oboljelih od Alzheimerove bolesti te ih sporediti sa zdravom populacijom iste dobi.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. OPĆENITO O ALZHEIMEROVOJ BOLESTI

Alzheimerova bolest (AB) je najraširenija od svih vrsta demencija. Okarakterizirana je kao degenerativna bolest kod koje dolazi do gubitka pamćenja i ostalih kognitivnih poremećaja, a zasad je neizlječiva i s konačnim smrtnim ishodom. Većinom se pojavljuje kod osoba starijih od 65 godina, no postoji i mali postotak onih koji oboljevaju i mnogo prije 65. godine (Povova i sur., 2012). Bolest je prvi puta opisao Alois Alzheimer 1907. godine, i to kao neurodegenerativni poremećaj s karakterističnim kliničkim i patološkim osobinama. Najpoznatija patološka obilježja su senilne nakupine (plakovi) i intraneuralne neurofibrilarne petlje. Posljedično dolazi do gubitka neuralnih sinapsi i dolazi do smrti neurona, što uzrokuje smanjenje količine acetilkolina i drugih neurotransmitera (Chu, 2012).

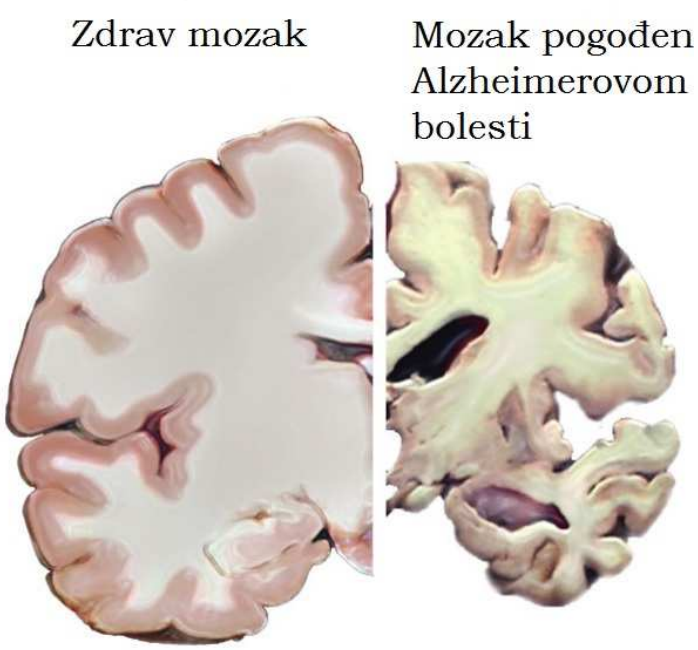
Razvoj bolesti se dijeli u tri stadija: rani, srednji i kasni, no granice između stadija nisu oštre, simptomi se mogu preklapati (Mimica i sur., 2015).

AB ima individualni utjecaj na ljude, no u početnoj fazi najpoznatiji simptom je postupno pogoršavanje sposobnosti pamćenja novih informacija. To je uzrokovano smrću neurona, jer neuroni koji prvi propadnu prilikom početka bolesti su oni koji su uključeni u proces stvaranja novih veza i novih sjećanja. Kada propadnu i neuroni u drugim regijama, zaslužni za neke druge funkcije, dolazi do: problema u planiranju i rješavanju problema, poteškoća prilikom obavljanja svakodnevnih obaveza kod kuće, na poslu ili prilikom odmora, zbunjenosti u prostoru i vremenu, poteškoća s riječima prilikom pisanja ili govora, gubljenja stvari ili teškog prisjećanja gdje stoji određena stvar u domu, smanjene ili loše procjene, povlačenja iz društvenih i radnih odnosa, promjene u raspoloženju i osobnosti, uključujući i apatiju i depresiju (Gaugler i sur., 2014).

U finalnoj, kasnoj fazi bolesti, oboljeli trebaju pomoć sa svim dnevnim aktivnostima kao što su oblačenje, kupanje, hranjenje, korištenje toaleta, također dolazi do problema u sporazumijevanju i komunikaciji sa skrbnicima, nemogućnosti u prepoznavanju najbližih osoba, te u konačnici oboljeli postanu i vezani za krevet i ovisni o pomoći druge osobe. To rezultira problemima s kretanjem, a stalno ležanje uzrokuje nove probleme, tj. podložnost infekcijama, od kojih je najčešća upala pluća (Gaugler i sur., 2014).

Ne postoje načini liječenja koji bi zaustavili ili izliječili bolest u potpunosti, bolest je ireverzibilna, tako da je ishod progresivne AB u konačnici smrt (Duthney, 2013).

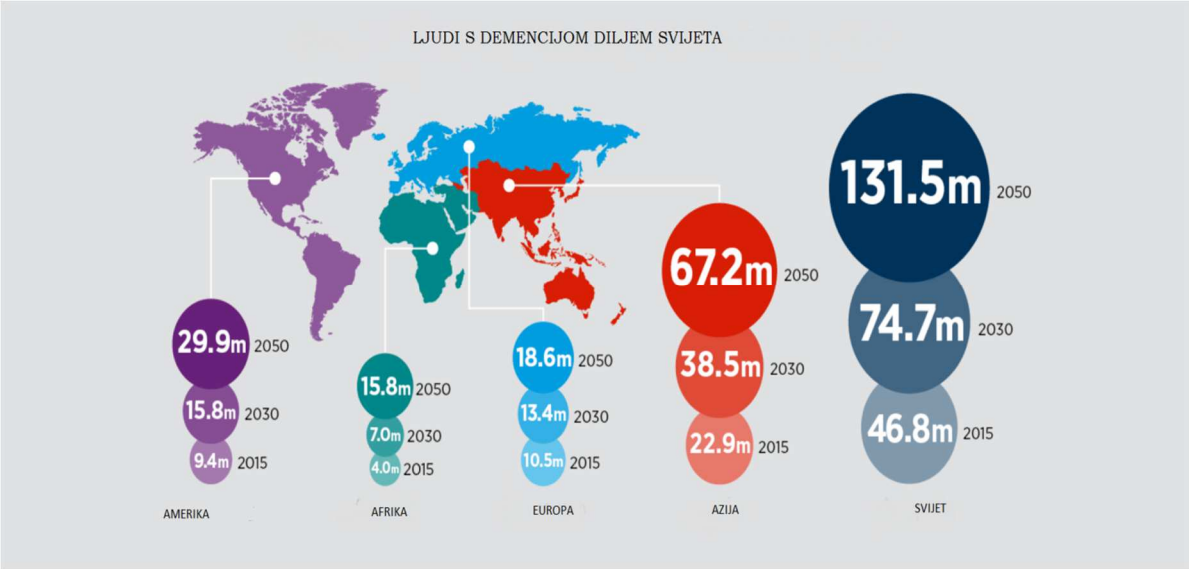
Zdrav ljudski mozak ima otprilike 100 milijardi neurona s dugim razgranatim nastavcima. Ovi nastavci omogućuju neuronima da formiraju veze s drugim neuronima, tzv. sinapse. Prijenos živčanog signala odvija se neurotransmiterima koji su pohranjeni u sinaptičkim vezikulama. Dolazak akcijskog potencijala (nastalog uslijed depolarizacije membrane djelovanjem Na^+/K^+ crpke) na kraj aksona uzrokuje ulazak kalcijevih iona koji potiču otpuštanje neurotransmitera u sinaptičku pukotinu. Neurotransmiter tada kratkotrajno reagira ili se veže s receptorom neurona s druge strane sinapse, što za posljedicu ima kretanje nekih iona (kalcija, natrija) uzduž drugog neurona i uzrokovanje sekundarnih biokemijskih procesa (Banjari i sur., 2014). Mozak sadrži oko 100 trilijuna sinapsi, koje omogućuju signalima da brzo putuju moždanom mrežom i stvaraju puteve i poveznice koji se očituju našim pamćenjem, sjećanjima, osjećajima, osjetima, pokretima i vještinama. Upravo su te funkcije ometane kod AB (Gaugler i sur., 2014). Među promjenama u mozgu za koje se smatra da su uzročnici AB nalaze se beta-amiloidni proteini (Aβ), fragmenti koji nastaju proteolitičkim cijepanjem velikog transmembranskog proteina i njihovo nakupljanje izvan neurona u mozgu (beta-amiloidni plakovi) te nakupljanje abnormalnog oblika tau proteina unutar neurona (tau petlje). Prijenos informacija preko sinapsi počinje opadati, broj sinapsi također opada i neuroni u konačnici umru. Akumulacija Aβ interferira s komunikacijom između dva neurona na mjestu sinapse i doprinosi propadanju neurona, jer neuroni izgube funkciju. Tau petlje blokiraju transport nutrijenata i ostalih esencijalnih komponenti u području neurona te također postoji mogućnost da pridonose smrti neurona. Slika mozga ljudi u poodmakloj fazi Alzheimerove bolesti pokazuje drastično manji volumen mozga (**Slika 1**), mozak izgleda kao smežuran, a to potječe upravo od propadanja i smrti neurona (Gaugler i sur., 2014).



Slika 1 Razlika u volumenu i strukturi zdravog i mozga pogođenog Alzheimerovom bolesti (Wikipedia, 2017)

2.2. EPIDEMIOLOŠKI PODACI

Kako je spomenuto ranije, AB je najčešći oblik demencije i čini 60-80 % svih demencija (Neugroschl i Wang, 2012).



Slika 2 Prevalencija Alzheimerove bolesti u svijetu
(Alzheimer's Disease International, 2015)

2015. godine je procijenjeno da 46,8 milijuna ljudi ima nekakav oblik demencije u svijetu i broj se udvostručava skoro svakih 20 godina, a pretpostavke su da bi mogao doseći brojku od 74,7 milijuna do 2030. godine, odnosno 131,5 milijuna 2050. godine (**Slika 2**). U 2015. godini je prevalencija demencije kod ljudi ≥ 60 godina iznosila 4,6 % u Središnjoj Europi, 8,7 % u Sjevernoj Africi i zemljama Dalekog istoka te između 5,6 % i 7,6 % u ostalim regijama. 58 % od svih ljudi s demencijom živi u zemljama Trećeg svijeta. U 2015. godini, incidencija je iznosila 9,9 milijuna novih slučajeva oboljelih u svijetu svake godine. Regionalna distribucija novih slučajeva oboljelih u svijetu iznosi 4,9 milijuna u Aziji (49 %), 2,5 milijuna u Europi (25 %), 1,7 milijuna u obje Amerike (18 %) i 0,8 milijuna u Africi (8 %) (Prince i sur., 2015).

Prevalencija ljudi oboljelih od AB iznad 65 godina u Europi iznosi 4,4 %, u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u) iznosi 9,7 %, a u svijetu 3,9 %, s regionalnom raspodjelom od 1,6 % u Africi, 4 % u Kini i Zapadno-oceanskim regijama, 4,6 % u Južnoj Americi, 5,4 % u Zapadnoj Europi i 6,4 % u Sjevernoj Americi (Qiu i sur., 2009).

Tablica 1 Oboljeli od demencije u RH za 2012. godinu (Alzheimer Europe, 2013)

Dobna skupina	Muškarci s demencijom	Žene s demencijom	Ukupno
30-59	1484	842	2326
60-64	272	1348	1620
65-59	1699	1645	3344
70-74	2586	4381	6967
75-79	4724	8381	13106
80-84	5493	12420	17913
85-89	2995	11280	14275
90-94	922	5466	6389
95+	218	918	1136
Ukupno	**20394**	**46682**	**67076**

Podaci o incidenciji AB u Republici Hrvatskoj (RH) pokazuju kako se bolest javlja iznad 65 godina u 5 % slučajeva, iznad 75 godina u 10 % slučajeva, a da iznad 85 godina, 40-50 % populacije ima početan oblik AB. Ako se uzme u obzir demografsko starenje populacije koje je evidentno zadnja dva desetljeća (poglavito zbog negativnog prirodnog prirasta stanovništva), RH je među zemljama kojima prijeti veliki porast slučajeva Alzheimerove bolesti. Prosječno očekivano trajanje života u Hrvatskoj 2010. godine bilo je 73,5 godina za muškarce i 79,9 godina za žene, što je u prosjeku 76,6 godina. Prosječno očekivano trajanje života u razdoblju 1960.-2010. godine je ukupno povećano za 9,2 godine za muškarce i 10,9 godina za žene. Važan indikator starenja je udio stanovnika starijih od 65 godina u ukupnom stanovništvu, koji je u RH 2011. godine iznosio 17,7 %, te se očekuje da će do 2050. godine u Hrvatskoj biti oko 26,2 % ljudi starijih od 65 godina (Likso i sur., 2016). Iz podataka o prevalenciji dobivenih od Međunarodnog udruženja za Alzheimerovu bolest (ADI - *Alzheimer's Disease International*) i Europskog udruženja za AB (*Alzheimer Europe, 2013*) za 2012. godinu, koji su dobiveni iz popisa stanovništva u RH 2011. godine, vidljivo je kako je u RH od demencije bolovalo 67 076 osoba od ukupnog broja stanovništva koji iznosi 4 387 376 (1,53 % stanovništva), a o njima se brinulo 202 164 osoba, uglavnom članova obitelji (**Tablica 1**) (Mimica i sur., 2015).

Procjenjuje se da je za 2010. godinu ukupni trošak izdvojen za liječenje demencije u svijetu iznosio 604 milijardi USD, što je 1,01 % ukupnog svjetskog BDP-a, od čega je 70 % potrošeno samo u Sjevernoj Americi i Zapadnoj Europi. 2015. godine ta se brojka popela na 818 milijardi USD, što čini porast od 35,4 %, što je 1,09 % ukupnog svjetskog BDP-a. Iznos potrošen na zdravstvenu skrb zauzima 20 % ukupnog troška utrošenog za demenciju, dok iznosi socijalne i neformalne brige za oboljele zauzimaju 40 % ukupnog troška (Prince i sur., 2015).

2.3. ETIOLOGIJA

Prema epidemiološkim studijama, rezultatima dobivenim snimanjem mozga (MRI, CT i dr. tehnikama) i neuropatološkim istraživanjima, otkrivena su tri načina i uzroka bolesti: genetički, vaskularni i psihosocijalni. Trenutno su u tijeku istraživanja o drugim etiologijama kao što su utjecaj prehrane, izloženost određenim tvarima (poglavito opijatima, medikamentima, kemikalijama i dr.) i upalni procesi u tijelu (Povova i sur., 2012).

2.3.1. Genetski čimbenici rizika

Genetski rizik ili takozvani familijalni oblik Alzheimerove bolesti je rjeđi oblik bolesti, koji se može javiti i puno prije 65. godine života (između 30.-te i 60.-te godine). Takav oblik bolesti je uzrokovan autosomnim dominatnim mutacijama, na genima koji kodiraju za amiloidni prekursorski protein (APP) (Povova i sur., 2012). Tri su vrste gena na kojima se odvijaju mutacije po kojima se može zaključiti da je bolest genetskog podrijetla; β-amiloidni prekursorski protein gen na kromosomu 21, presenilin 1 gen na kromosomu 14 i presenilin 2 gen na kromosomu 1. Mutacije na ovim genima dovode do prevelike produkcije β-amiloidnih peptida (Aβ40 i Aβ42), koji uzrokuju sinaptičku disfunkciju, neurotoksičnost i naslage Aβ (Chu, 2012). Ovakav oblik bolesti je prisutan samo kod 2-5 % svih slučajeva AB. Krvno srodstvo s pacijentima oboljelima od ovog oblika AB povećava rizik od razvoja bolesti i kod najbliže rodbine, za razliku od ostale populacije (Povova i sur., 2012).

Sporadični oblik, koji se javlja iza 65. godine, i to u 90 % svih slučajeva AB, može biti uzrokovan starošću, postojanjem neke druge bolesti, okolišem, životnim stilom te postojanjem nasljednog ε4 alela apolipoproteina E (ApoE) (Mosconi i McHugh, 2015). U perifernom dijelu

živčanog sustava ApoE je uključen u transport i metabolizam kolesterola i triglicerida, a proizvode ga mikroglija stanice i astrocite (Amemori i sur., 2015). U centralnom živčanom sustavu ApoE je posrednik u prijenosu lipoproteinskih čestica između različitih vrsta stanica u mozgu, i to putem LDL receptorskog proteina nosača (LRP-1). Kod krvno-moždane barijere LRP-1 je uključen u proces uklanjanja Aβ naslaga iz mozga, te je nedostatak LRP-1 u krvno-moždanoj barijeri jedan od razloga zašto se nakupljaju Aβ naslage (Salameh i sur., 2016). Postoje tri alela za ApoE: ε2, ε3 i ε4. Ukoliko je kod osobe najeksprimiraniji ε4 alel, dolazi do nakupljanja Aβ, jer je to najmanje efikasan oblik ApoE te on svoju funkciju čišćenja Aβ naslaga obavlja lošije od ostalih oblika i doprinosi povećanom nakupljanju depozita Aβ (D'Cunha i sur., 2017). To je poveznica između Aβ i ApoE (Salameh i sur., 2016). Važno je istaknuti kako prisutnost ApoE4 nije preduvjet razvoja bolesti već samo povećava rizik za pojavom bolesti (Neugroschl i Wang, 2012). Kada je kod osobe prisutan ApoE4 alel, veće su šanse za razvoj ateroskleroze i pojavu AB, ako je uz ApoE4 prisutan i dijabetes tipa 2, rizik od AB se dodatno povećava (Dwyler i DeTolve Donoghue, 2010). Za razliku od ApoE4 alela, ukoliko osoba ima prisutan ApoE2 alel, šanse za pojavu demencije se značajno smanjuju (Venturini i sur., 2014). Ovakav oblik bolesti s ApoE4 čini 20 % svih slučajeva sporadičnog oblika bolesti (Chu, 2012).

2.3.2. Vaskularni čimbenici rizika

Vaskularni faktori koji doprinose razvoju bolesti su pušenje, pretilost, visoki ukupni kolesterol, hipertenzija, dijabetes tipa 2 i infarkt (Povova i sur., 2012).

Do sada provedena istraživanja pokazuju kako **pušenje** povećava rizik za razvoj AB 2-4 puta (Chu, 2012). S druge pak strane, odnos konzumacije **alkohola** i AB se opisuje U-krivuljom, odnosno umjerena konzumacija alkohola tijekom života snižava rizik, dok visoka konzumacija kao i izbjegavanje alkohola u potpunosti povećavaju rizik od pojave bolesti (Hu i sur., 2013).
Viši **indeks tjelesne mase** (BMI) tijekom srednjih godina života povećava rizik za razvoj AB i drugih oblika demencije. Abdominalna pretilost u dobi oko 50 godina, neovisno povećava rizik od demencije 20-25 godina kasnije, odnosno od 70.-te godine nadalje (Povova i sur., 2012). Veliki je broj mehanizama koji povezuju pretilost i AB; inzulinska rezistencija i hiperinzulinemija uzrokovane visokom adipoznošću kod osobe, metabolički i upalni citokini koje otpušta adipozno tkivo, kardiovaskularni faktori kao što je hipertenzija i

cerebrovaskularne bolesti (Prince i sur., 2014). Ipak, poslije 50. godine života, tj. posebice u dubokoj starosti, niži ili normalan BMI te malnutricija postaju rizični faktori za razvijanje AB, za razliku od blago povišenog BMI-ja i debljine koji su poželjni i smanjuju rizik od AB (Gustafson i sur., 2015). Proteinsko energetska malnutricija je uobičajena kod srednje faze AB. Kod blage do teške faze AB 3 % pacijenata je pothranjeno. Ovo se povezuje s promjenama u apetitu, slabiji su osjeti okusa i mirisa, što vodi do smanjenog unosa i uživanja u hrani, zaboravljanja unosa hrane i promjenama u preferencijama hrane, što sve oslabljuje osobu. BMI i Mini nutritivna procjena (MNA) su dva alata uz pomoć kojih se procjenjuje uhranjenost kod starijih osoba (Weiqian i sur., 2013). Gubitak tjelesne mase oboljelih od AB je povezan s većim morbiditetom i mortalitetom, a ujedno i pogoršava prognozu bolesti (Prince i sur., 2014).

Povišeni krvni tlak se u srednjim godinama života, posebice ako je nekontroliran, povezuje s većim rizikom od pojave AB. Visoki ukupni serumski kolesterol tijekom srednjih godina života je također rizični faktor za razvoj AB u kasnijoj dobi (Povova i sur., 2012).

Brojna prospektivna istraživanja su zaključila da oboljeli od **dijabetesa** imaju povećani rizik od vaskularne demencije i AB, no rizik za AB je povećan čak i kod preddijabetesa (Povova i sur., 2012). Dislipidemija i inzulinska rezistencija zajedno predstavljaju tandem koji promovira patološke procese za koje se zna da su prisutni kod AB (Salameh i sur., 2016). Inzulinska rezistencija smanjuje moždani glukozni metabolizam i povećava nakupine β-amiloidnih proteina. Zajednički mehanizmi koji se mogu naći i kod AB i kod dijabetesa su: upala, oksidativni stres, niske razine vitamina C, inzulinska rezistencija, intolerancija na glukozu i kognitivni deficiti (Walker i Harrison, 2015). Neka istraživanja su pokazala jaku poveznicu između inzulinske rezistencije u mozgu i rane faze AB, pretpostavljajući da je AB možda neuroendokrini poremećaj mozga, takozvani „dijabetes tipa 3“ (Seneff i sur., 2011).

Povećani rizik za razvoj AB je pronađen kod osoba koje su imale infarkt, kao i predinfarktno stanje. Osobe sa **aterosklerozom** imaju posebno visok rizik od AB jer je ona, zajedno s cerebrovaskularnim lezijama i neurodegenerativnim promjenama, klinička slika sindroma demencije (Povova i sur., 2012).

2.3.3. Psihosocijalni čimbenici rizika

Određeni psihosocijalni faktori i aktivan životni stil smanjuju rizik od pojave AB (Povova i sur., 2012).

Rizik je najveći kod populacije s niskim **obrazovanjem**, a više obrazovanje najvjerojatnije povećava kognitivne rezerve (povećani strukturalni ili funkcionalni kapacitet mozga), koje smanjuju rizik od pojave Alzheimerove bolesti (Chu, 2012).

Mali krug prijatelja i poznanika i nedostatak **kontakta s okolinom** se povezuju s povećanim rizikom od AB. Starije osobe koje su većinu vremena same i s lošim ili slabijim kontaktom s rodbinom, češće obolijevaju. Osobe s niskom razinom neurotičnosti i visokim stupnjem ekstravertiranosti imaju manji rizik od AB (Povova i sur., 2012).

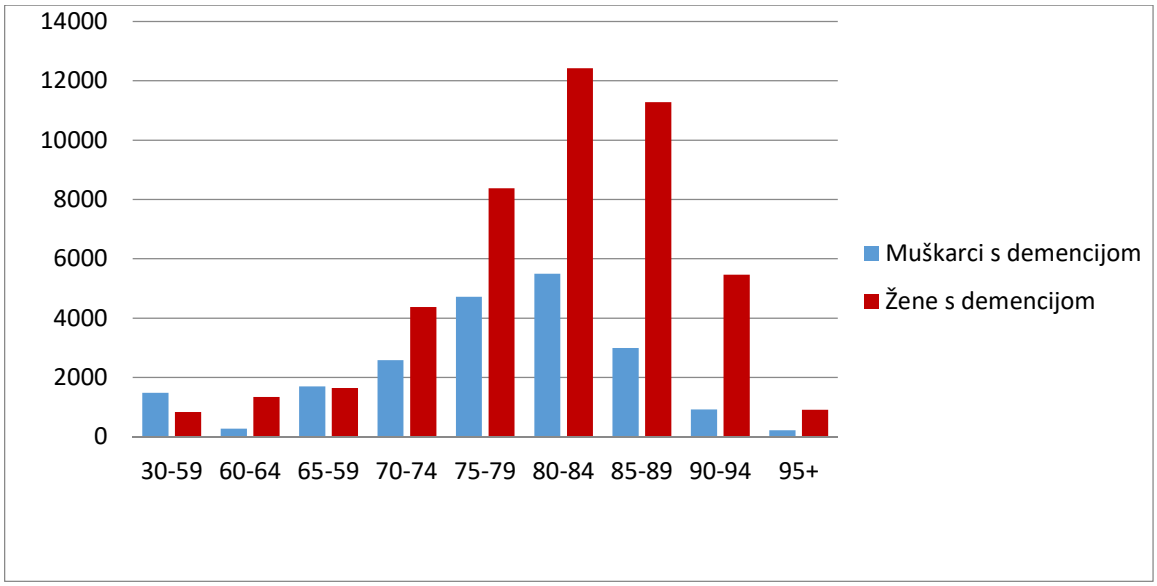
Različite **mentalne aktivnosti** kao što su čitanje, društvene obveze, pletenje, vrtlarenje, plesanje, društvene igre, sviranje instrumenta i slično, čuvaju mozak od propadanja i smanjuju rizik od demencije (Povova i sur., 2012).

Fizička aktivnost i tjelovježba reduciraju gubitak moždanog tkiva, demenciju te rizik od AB. Depresivno raspoloženje i nekretanje povećavaju rizik od AB (Chu, 2012).

2.3.4. Dob i spol

Dob je važan rizični čimbenik za razvoj bolesti. Godišnja incidencija bolesti iznosi 1 % kod starijih osoba od 65 do 70 godina, povećava se na 6-8 % kod osoba starijih od 85 god, a iznad 85 godina šansa za razvoj bolesti se povećava za 24-35 % (Chu, 2012).

Bolest više prevladava među ženskom populacijom, što se povezuje s duljim životnim vijekom žena od muškaraca i bioraspoloživosti testosterona kroz cijeli život kod muškaraca, a istraživanja su pokazala da testosteron reducira rizik od AB (Chu, 2012). Trend je vidljiv i u strukturi oboljelih od AB prema spolu u Republici Hrvatskoj (**Slika 3**) (Alzheimer Europe, 2013).



Sllika 3 Oboljeli od demencije u RH za 2012. godinu (Alzheimer Europe, 2013)

2.3.5. Nutritivni čimbenici rizika

Unos **dokosaheksaenske kiseline** (DHA) putem prehrane je vrlo važan faktor za izgradnju neuronskih membrana. DHA je omega-3 masna kiselina koja povisuje razine sinaptičkih proteina, povećava rast aksona i smanjuje gustoću dendrita, što su sve faktori za izgradnju sinapsi. Slabija *de novo* sinteza DHA u jetri je pronađena kod pacijenata s AB. Niže razine DHA u mozgu čine dendrite podložnijima Aβ toksičnosti. Suplementacija omega-3 kiselinama ili DHA smanjuje proizvodnju Aβ, *in vitro* i *in vivo*, no meta-analize nisu pokazale čvrsti dokaz o učinku suplementacije (Weiqian i sur., 2013).

Kolin je prekursor neurotransmitera acetilkolina, također i vitamin B skupine, i koristi se za sintezu neuronske membrane. Kolin je donor metilne skupine proteinima histonima koji osiguravaju zgusnutu strukturu kromatina (DNA namotana oko histona), a manjak kolina u organizmu uzrokuje hipometilaciju koja utječe na promjene u ekspresiji gena. Najbolji izvori kolina su jaja, zatim mlijeko i meso (Sezgin i Dincer, 2014). Prijenos kolina iz cirkulacije u mozak smanjuje se sa starenjem, a smanjena koncentracija kolina može uzrokovati degradaciju membranskog fosfatidilkolina kako bi se proizvele dovoljne količine neurotransmitera acetilkolina. Nedovoljan unos upravo ovih nutrijenata (DHA i kolina) je povezan s većim rizikom od AB, a prehrana bogata ovim nutrijentima smanjuje rizik od AB (Weiqian i sur., 2013).

Značajno niske razine vitamina **A, C, E, folata i vitamina B_{12}** u plazmi, su pronađene kod oboljelih od AB, za razliku od starijih kognitivno zdravih osoba. Također, primijećene su i niže razine **vitamina D, selena i cinka**. Uzrok niskim razinama nutrijenata može biti smanjena endogena biosinteza, smanjeni unos hrane općenito i slabija apsorpcija nutrijenata. Kada postoji manjak folata ili vitamina B_{12} u organizmu, razine homocisteina se povećavaju što doprinosi razvoju kardiovaskularnih bolesti i može doprinijeti akumulaciji amiloidnih i tau proteina te su niske razine ovih vitamina u krvi povezane sa smanjenom mobilizacijom DHA iz jetre i perifernog tkiva (Weiqian i sur., 2013; Prince i sur., 2014).

Visoki unos **zasićenih masnih kiselina** je povezan s pogoršanjem kognitivnih funkcija. Umjeren unos ovih kiselina povisuje rizik od demencije i AB, posebice kod nositelja ApoE4 alela. **Trans masne kiseline** vjerojatno povećavaju rizik od AB ili uzrokuju ranije javljanje simptoma, tako što povećavaju produkciju Aβ. Unatoč indikatorima koje pokazuju da preveliki unos trans masti može biti jedan od okidača AB, istraživanja nisu pronašla čvrste dokaze za te tvrdnje (Hu i sur., 2013).

Bakar je važan mineral za zdravlje, no u većim količinama je toksičan. Visoki unos bakra, zajedno s visokim unosom zasićenih i trans masti je povezan s kognitivnim propadanjem. Istraživanja su pokazala da oboljeli od AB imaju više razine bakra u serumu nego kontrolne grupe. Oralna suplementacija bakrom nije pokazala ni pozitivne, ali ni štetne učinke na progresiju AB. **Željezo** može uzrokovati oksidativni stres kod AB i disbalans u homeostazi željeza se smatra prekursorom AB. Starijoj populaciji se preporuča izbjegavati prehranu s prevelikim unosom željeza zajedno s velikim unosom zasićenih masnih kiselina (Hu i sur., 2013).

Zapadnjačka prehrana (*Western diet)* koju karakteriziraju visok unos zasićenih masti i rafiniranih ugljikohidrata, doprinosi razvoju AB putem mehanizama koji uzrokuju nakupljanje Aβ naslaga i putem oksidativnog stresa (Hu i sur., 2013), opisanim ranije.

2.4. PATOFIZIOLOGIJA

Dvije su glavne hipoteze nastanka Alzheimerove bolesti; hipoteza amiloidne kaskade i τ-hipoteza te druge hipoteze, koje se sve više uzimaju u obzir: hipoteza kolinergičke i glutamatne signalizacije, upalna hipoteza i hipoteza oksidacijskog stresa (Mimica i sur., 2015). Teorija amiloidne kaskade se odnosi na senilne naslage koje se sastoje od ekstracelularnih produkata β-amiloidnih peptida, dok se τ-hipoteza odnosi na unutarstanične hiperfosforilirane tau proteine u obliku neurofibrilarnih petlji (NFT-ovi) (Mimica i sur., 2015; Amemori i sur., 2015). Kolinergička i glutamatna signalizacija su uključene u proces učenja i procesiranja pamćenja kod zdravih osoba. Disfunkcija ovih puteva dovodi do poremećenih kognitivnih sposobnosti i gubitka neurona (Parsons i sur., 2013).

2.4.1. β-amiloidne naslage

Dominantna teorija o uzroku AB je ona o amiloidnim naslagama. Stvaranje prevelikih količina ili smanjeno uklanjanje beta amiloidnih naslaga, koje se sastoje od β-amiloidnih proteina (Aβ), je glavna karakteristika nastanka AB. β-amiloidni proteini koji tvore senilne plakove ($Aβ_{40}$ i $Aβ_{42}$) nastaju djelovanjem enzima α, β i γ-sekretaze na amiloidni prekursorski protein (APP) (Kovács, 2009). Kod zdravih ljudi, sekretaze kidaju APP na topljive proteine, no kod AB dolazi do abnormalnog procesa te nastaju Aβ (Li i sur., 2014). Na mikroskopskoj razini, kod oboljelih od AB je pronađen višak senilnih naslaga (plakova) izvanstanično u mozgu. Uslijed ovakvih pojava i promjena dolazi do smrti neurona i progresivnog gubitka neuralne funkcije. U ranoj fazi AB dolazi do nakupljanja Aβ, a kod kasnije faze dolazi do smanjenog uklanjanja uobičajenih količina Aβ. Višak Aβ se udružuje i formira topljive dimere, trimere i oligomere. Može doći i do stvaranja Aβ protofibrila, fibrila i neuralnih plakova. Aβ oligomeri su posebno toksični za neurone (Chu, 2012).

2.4.2. Tau-proteini

Druga najpopularnija teorija je intraneuralna akumulacija abnormalno hiperfosforiliranih tau proteina, koji remete normalnu transportnu funkciju neurona i uzrokuju povezivanje tubula do NFT-ova u hipokampusu (Chu, 2012). Neurofibrilarne petlje se zapravo sastoje od hiperfosforiliranog oblika mikrotubularnog proteina tau. On je potreban za stabiliziranje

mikrotubularnog i aksonskog rasta. Normalan tau je u interakciji sa tubulinom, olakšava nastanak mikrotubula i njihovu strukturu. Fosforilacija tau proteina unutar mikrotubula je normalna i potrebna za rast aksona. Kada dođe do hiperfosforilacije, tau se spontano povezuje u sparene helikalne filamente, koji onda stvaraju neurofibrilarne petlje. Hiperfosforilirani tau se akumulira, što uzrokuje njegovu disocijaciju s mikrotubula, i dovodi do destabilizacije i disrupcije neuralnog transporta. Stvaranje NFT-ova, oksidacija i lipidna peroksidacija su se dugo smatrali sekundarnom posljedicom akumulacije Aβ , no novija istraživanja pokazuju ta to ipak nije tako, već da su putevi nastanka Aβ i NFT-ova različiti i zasebni (Amemori i sur., 2015).

2.4.3. Hipoteza oksidativnog stresa

Oksidativni stres nastaje kada dođe do prevelike neravnoteže između prooksidativnih čestica i antioksidanasa u organizmu. Metabolizam kisika proizvodi slobodne radikale (čestice koje su prooksidansi) kao što su hidroksi radikal, superoksidni radikal i reaktivne dušikove vrste. Slobodni radikali su čestice koje uzrokuju štetu makromolekulama i remete normalne redoks puteve u organizmu, koji održavaju homeostazu. Mitohondrij sadrži mnoge redoks enzime i generira ROS-ove kao rezultat neuspješne oksidativne fosforilacije. Mitohondrijska disfunkcija se javlja rano i ima važnu ulogu u patogenezi AB (Li i sur., 2014).

Prooksidativna uloga prijelaznih metala kao što su Fe, Cu, Zn je dobro poznata i objašnjena. Ioni ovih metala su nužno potrebni za aktivnost neurona te je dio fiziologije mozga da regulira homeostazu ovih iona. Aβ imaju veliki afinitet za Cu^{2+}, Zn^{2+} i Fe^{3+} i mogu reducirati Cu^{2+} i Fe^{3+} do ROS-ova koji povećavaju Aβ toksičnost. 80-90 % cinka u mozgu je vezano na vezujuće proteine, a ostatak cinka se nalazi unutar vezikula u sinapsama ekscitirajućih neurona. Vezikularni cink se otpušta iz sinapsi tek kad dobije određeni signal i može regulirati aktivaciju različitih neurotransmitera. Kada su neuroni oštećeni uslijed oksidativnog stresa, vezani intracelularni cink se otpušta u citoplazmu i na taj način aktivira određene signalizacijske puteve koji uzrokuju još veću produkciju ROS-ova (Sezgin i Dincer, 2014).

Magnezij, također, ima vrlo važnu ulogu u patogenezi AD. Magnezij ima protektivni učinak na neurodegenerativni sustav na način da može zaštititi mozak od patogenog utjecaja prevelike količine željeza. Kod oboljelih od AD su pronađene smanjene koncentracije magnezija u različitim dijelovima mozga (Sezgin i Dincer, 2014).

Homocistein je aminokiselinski metabolit metionina, koji inducira oksidativni stres i doprinosi progresiji AB (Walters i sur., 2017). Hiperhomocisteinemija je tipična pojava koja se pronalazi kod starijih osoba s demencijom, a može se prevenirati i popraviti korištenjem suplementacije vitaminima B skupine (Venturini i sur., 2014). Vitamin B_{12} i folat su kofaktori potrebni za metilaciju homocisteina čime nastaju monoamin neurotransmiteri, fosfolipidi i nukleotidi, koji su poželjni i potrebni u mozgu (Ma i sur., 2017).

2.4.4. Kolinergička i glutamatna hipoteza

Kod oboljelih od AB dolazi do smanjene proizvodnje acetilkolina, a proizvode ga kolinergički neuroni povezani s učenjem, pamćenjem i ponašanjem (Venturini i sur., 2014).

Glutamat je zadužen za 70 % ekscitorne neurotransmisije u centralnom živčanom sustavu. Kada je receptor za *N*-metil-D-asparaginsku kiselinu (NMDA) aktiviran putem glutamata, dolazi do prolaska Ca^{2+} iona kroz sinapsu do drugog neurona. U normalnim uvjetima, to pobuđuje kaskadne signalne puteve koji omogućuju neuronima složenije procese pospremanja novih informacija, tj. učenja i pamćenja. Pretpostavlja se da kod ljudi sa AB dolazi do stalne aktivacije NMDA receptora, tako što prisutnost Aβ uzrokuje povećanu koncentraciju glutamata u i oko sinapse, jer je glutamatni transporter inhibiran i ne dolazi do apsorpcije i uklanjanja glutamata. To uzrokuje konstantni dotok Ca^{2+} iona. Dugotrajna povećana količina Ca^{2+} iona uzrokuje polaganu ekscitotoksičnost te postepeni neurodegenerativni efekt (Parsons i sur., 2013).

2.4.5. Hipoteza kronične upale neurona

Ključni prijenosnici upalnog odgovora u mozgu su lokalne imunološke stanice, mikroglije. U mirujućem stanju zadaća mikroglija je kontrola invazivnih patogena, staničnog otpada i toksina. Mikroglije odgovaraju na vanjske stimulanse povlačenjem svojih filopodija u formu kondenzirane ameboidne strukture i na taj način se aktiviraju. Aktivirane mikroglije su sinonim za citotoksičan, proupalni odgovor u mozgu i smatra se da su u centralnom živčanom sustavu ekvivalent makrofagima u perifernom živčanom sustavu (Latta i sur., 2015). Prisutnost aktiviranih mikroglija i njihovu povezanost s petljama i naslagama je pronašao Alois Alzheimer 1907. godine, kao i prisutnost ApoE ε3 alela te mutacije na presenilin 1 genu (Amemori i sur., 2015; Latta i sur., 2015).

Kronična neuroupala je jedan od većih faktora u patofiziologiji AB. Bolest se povezuje s upalnim odgovorom koji je rezultat povećanog broja aktiviranih mikroglija i astrocita, te aktiviranih komplementarnih proteina, citokina i ROS-ova (Seneff i sur., 2011). Mikroglije mogu otpuštati upalne citokine, kemokine i faktore rasta da poprave ozljedu i suzbiju patogene, i iako mikroglije ostaju u mirujućem stanju kod zdravih osoba, prolaze dramatične promjene u morfologiji prilikom odgovora na ozljedu (Li i sur., 2014). Povišena razina proupalnih citokina u mozgu oboljelog od AB dovodi do toksičnosti i smrti neurona (Latta i sur., 2015). Pretpostavka je da je aktivacija mikroglija prvotno rezultat ozljede moždanog tkiva i depozita amiloidnih plakova, te da ova aktivacija mikroglija dovodi do daljnjeg oštećenja tkiva koje rezultira u njihovoj dodatnoj aktivaciji, i na taj način se autotoksični ciklus ponavlja (Latta i sur., 2015). Nova istraživanja se fokusiraju na pronalaženje načina da se inhibira smrt neurona uzrokovana mikroglijama, bez da se utječe na njihovu ulogu u uklanjanju Aβ naslaga (Seneff i sur., 2011).

2.5. DIJAGNOZA I SIMPTOMI

Klinička dijagnoza AB se donosi kada pacijent ima progresivan gubitak pamćenja više od 6 mjeseci, s posljedičnim problemima u svakodnevnom funkcioniranju, brizi za sebe i društvenom životu (Chu, 2012).

Dijagnoza AB se sastoji od anamneze, dokumentacije funkcionalnog propadanja i isključivanja drugih potencijalnih etiologija nekakve vrste kognitivnog propadanja (Neugroschl i Wang, 2012). Ostali bitni dijagnostički parametri uključuju isključivanje problema sa sviješću, početak bolesti između 40. i 90. godine života, isključivanje poremećaja organizma ili drugih bolesti mozga koje bi mogle uzrokovati kognitivno propadanje, isključivanje metaboličkih poremećaja i dokazi o cerebralnoj atrofiji na CT-u ili MRI-ju bez ostalih bitnih organskih lezija (Chu, 2012).

Pomoću usmenih testova probira, kao što su Kratko ispitivanje mentalnog statusa tj. MMSE, (eng. *Mini-Mental State Examination*) i test crtanja sata, se može dijagnosticirati AB, no nisu pogodni za blagi oblik bolesti i ljude ili s visokim stupnjem obrazovanja ili preniskim stupnjem obrazovanja. Noviji test MoCA (eng. *Montreal Cognitive Assessment*) je osjetjiviji od MMSE i pogodan je za sve oblike bolesti (Neugroschl i Wang, 2012).

Pregledom cerebrospinalne tekućine mogu se otkriti neki upalni uzroci, te se mogu iz likvora odrediti i već spominjani biomarkeri Alzheimerove bolesti. Neinvazivne tehnike koje se primjenjuju su elektrofiziološke metode (EEG i kognitivni evocirani potencijal). Slika glave putem MRI, CT-a, PET ili SPECT se također obavlja prilikom dijagnoze (Mimica i sur., 2015). Glavni razlog tome je isključivanje bolesti poput moždanog udara, hidrocefalusa, teške bolesti bijele tvari i tumora (Neugroschl i Wang, 2012).

Trenutni protokol dijagnosticiranja kreće s MRI analizom mozga koja daje uvid u atrofiju mozga, zatim PET scan za uvid u Aβ nakupine u mozgu te analiza biomarkera (Aβ i tau) u cerebrospinalnoj tekućini i analize ApoE polimorfizama (Fania i sur., 2017). Novi biomarker koji je trenutno u istraživanju je kalcij vezni protein S100β, koji bi mogao pomoći u ranom dijagnosticiranju AB. On pokazuje i neurotropska i neuroupalna svojstva u CNS-u i za sada se jako malo zna o učincima kronične disrupcije S100β kod AB (D'Cunha i sur. 2017).

No ipak najveću važnost za dijagnosticiranje bolesti ima heteroanamneza dobivena od članova obitelji, uz psihijatrijski, internistički i neurološki pregled (Mimica i sur., 2015).

Neuropsihijatrijski simptomi se mogu podijeliti u nekoliko grupa: apatičan sindrom, afektivan sindrom (anksioznost i depresija), psihomotorički sindrom (uzrujanost, razdražljivost, nenormalno motoričko ponašanje), psihotični sindrom (zablude i halucinacije) i manički sindrom (nedostatak samokontrole i euforija). Potrebna je pažljiva procjena pacijenta i ovih simptoma, jer oni mogu biti pokazatelji brže progresije bolesti i veće smrtnosti (Neugroschl i Wang, 2012).

Kako bi službeno bila dijagnosticirana Alzheimerova bolest, mora uključivati sljedeće simptome: probleme s pamćenjem, druge kognitivne poremećaje kao što su afazija (gubitak ili poremećaj govora), apraksija (nemogućnost izvođenja smislenih, ranije naučenih motoričkih radnji), agnozija (nemogućnost prepoznavanja objekta koristeći pritom više osjetila), te postepen, progresivan tijek bolesti, koji rezultira značajnim problemima u funkcioniranju (Neugroschl i Wang, 2012). Govor, shvaćanje i ekspresija su zahvaćeni u srednjoj fazi bolesti, a afazija, agnozija i apraksija se javljaju u kasnoj fazi (Chu, 2012).

2.6. LIJEČENJE I TERAPIJA

AB je zasad neizlječiva bolest, gdje je napredovanje bolesti neizbježno unatoč primjeni lijekova koji pomažu u odgađanju početka ili usporavanja progresije bolesti, kao što su antidementivi i drugi psihofarmatici. Pet je lijekova koje je odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, eng. *Food and Drug Administration*): četiri inhibitora acetilkolinesteraza (takrin, donepezil, galantamin, rivastigmin) i memantin. Inhibitori acetilkolinesteraza (AchE) povećavaju dostupnost neuroprijenosnika acetilkolina, na način da inhibiraju enzim acetilkolinesterazu koji razgrađuje AchE (Neugroschl i Wang, 2012).

Donepezil može popraviti kognitivnu funkciju, i pacijentima je bolje s lijekom nego bez, no to vrijedi samo za ranu fazu bolesti, dok kasnije neminovno dolazi do progresije bolesti i djelotvornost lijeka prestaje. Bradikardija je najteža nuspojava koja se može javiti prilikom korištenja ovog lijeka, druge nuspojave uključuju probleme sa spavanjem, noćne more i učestala buđenja (Neugroschl i Wang, 2012). U jednoj studiji je istraživan utjecaj vitamina E u odnosu na donepezil (inhibitor acetilkolinesteraza), vitamin E je dan jednoj skupini ispitanika kao placebo, a donepezil drugoj. Rezultati su išli u prilog donepezilu, koji je odgodio napredovanje AB, no samo tijekom prve godine uzimanja, a nakon 3 godine su obje grupe imale jednaku brzinu napredovanja bolesti. Smatra se da je to tako zato što inhibitori acetilkolinesteraza ne utječu znatno na put nastanka bolesti (Neugroschl i Wang, 2012). Iako se pretpostavljalo da je oksidativni stres jedan od mogućih pozadinskih puteva nastanka Alzheimera, vitamin E se nije pokazao efikasnim u odgodi napredovanja bolesti (Neugroschl i Wang, 2012).

Dok je bolest već uznapredovala i donepezil više ne funkcionira, primjenjuje se memantin za kasniju fazu AB (Neugroschl i Wang, 2012). Radi se o receptorskom antagonistu koji blokira receptor za *N*-metil-D-asparaginsku kiselinu (NMDA), i na taj način ostvaruje protektivan učinak sprječavajući toksično oštećenje kolinergičkih neurona (Mimica i sur., 2015). Memantin se veže na NMDA receptor, smanjuje dotok Ca^{2+} iona, te blokira efekte patološki povišenih razina glutamata kod disfunkcije glutaminske signalizacije (Matsunaga i sur., 2015). No ukoliko su razine glutamata previsoke, memantin disocira s NMDA receptora i normalna neurotransmisija se nastavlja. Memantin je također pokazao da sprječava propadanje sinapsi uslijed djelovanja nakupina Aβ. Zajedno s inhibitorima kolinesteraza (donepezilom) ima

pozitivne učinke na ponašanje, tj. smanjuju razdražljivost i agresiju te halucinacije kod oboljelih od AB (Parsons i sur., 2013).

U Hrvatskoj se primijenjuju dvije skupine antidementiva: inhibitori acetilkolinesteraze: donepezil i rivastigmin te memantin. Među atipičnim antipsihoticima, često je primjenjivan risperidon, zatim kvetiapin, olanzapin, aripiprazol i klozapin (Vilibić, 2015). Prema smjernicama Hrvatskog algoritma farmakološkog liječenja oboljelih od AB, donepezil je prvi izbor u liječenju blagog oblika, a ukoliko se pokaže da ne funkcionira na pacijentu, uvodi se rivastigmin ili galantamin. Ako ni rivastigmin ni galantamin ne funkcioniraju, preporuča se memantin. Ovi lijekovi smanjuju potrebu za drugim psihijatrijskim lijekovima kao što su antipsihotici i stabilizatori raspoloženja, koji kod osoba starije životne dobi mogu imati ozbiljnije nuspojave. Osobe oboljele od AB mogu imati i poremećaje raspoloženja, nesanice, mogu biti psihotične, delirantne ili mogu biti agresivne i dezorganizirane. U ovim slučajevima, kao pomoć liječenju se mogu prepisati antipsihotici (novije generacije), antidepresivi, stabilizatori raspoloženja, hipnotici i anksiolitici (Mimica i sur., 2015).

Kod uznapredovale i kasne faze bolesti, prognoza koliko će dugo oboljeli još živjeti je uobičajeno između par mjeseci do 3 godine. U ovoj fazi oboljeli imaju problema s uobičajenim funkcioniranjem, oblačenjem, održavanjem higijene, općenitom brigom za sebe, javlja se urinarna ili fekalna inkontinencija, može doći do upale pluća, sepse ili dekubitusa uslijed slabog kretanja, te do neuhranjenosti uslijed otežanog gutanja (Neugroschl i Wang, 2012).

2.7. DIJETOTERAPIJA

Kod pacijenata oboljelih od AB primijećen je neodgovarajući nutritivni status (Weiqian i sur., 2013).

Općenito je prihvaćeno da su prehrambeni čimbenici koji smanjuju rizik od pojave bolesti unos B_{12} vitamina, folata, antioksidanasa, uključujući flavonoide; vitamin C i E, nezasićene masne kiseline i Mediteranska prehrana i njene varijacije. Pravilna prehrana, fizička aktivnost i održavanje dobrog zdravlja kardiovaskularnog sustava su povezani s boljim kognitivnim zdravljem (Chu, 2012).

Danas se kao dijetoterapija za ublažavanje simptoma AB i njezinu prevenciju najviše koriste Mediteranska prehrana, tzv. DASH dijeta za snižavanje visokog tlaka te kombinacija ovih dijeta, nazvana MIND dijeta (Morris i sur., 2015).

2.7.1. Mediteranska prehrana

Mediteranska prehrana (MeDi) je tradicionalni način prehrane ljudi koji žive uz obale Mediteranskog mora (Grčka, Francuska, Španjolska, Italija, Egipat, Libija i Alžir) i uzgajaju masline. Okarakterizirana je visokim unosom žitarica, voća, ribe, leguminoza i povrća, i većina istraživanja ju povezuje sa smanjenim rizikom za kardiovaskularne bolesti, dijabetes tipa 2, neke oblike raka i općenito smanjeni mortalitet. MeDi smanjuje rizik od demencije kroz svoje učinke na kardiovaskularni sustav, jer povećava koncentraciju plazmatskih neutrofina koji štite neurone od oksidativnog stresa, ili limitira proupalne kaskade i mehanizme nastanka bolesti (Prince i sur., 2014). Baza piramide Mediteranske prehrane (**Slika 4**) su ugljikohidrati i škrob, većinom nerafinirani, kao što su kruh, tjestenina, žitarice, bulgur, krumpir i različita zrna. Razni sirevi, jogurt, voće i povrće, su odmah iznad baze, te se konzumiraju svakodnevno u velikim količinama. Od voća se posebno ističu borovnice, kao veliki izvor antioksidanasa. MeDi je dijeta koja izbacuje životinjske proteine, a oslanja se na biljne proteine ili one od posnog mesa; piletine, ribe i jaja, koji se konzumiraju samo par puta na tjedan. Crveno meso se rijetko preporučuje, samo nekoliko puta na mjesec, isto tako i slatkiši i rafinirane namirnice. MeDi nije način prehrane koji ima nizak udio masti, udio masti se kreće od 28-40 %, no većinom su to nezasićene masne kiseline, a manji je udio trans masti i zasićenih masnih kiselina. Maslinovo ulje i oleinska kiselina su najviše zastupljeni, što čini ovaj visoki udio masti prihvatljivijim i

boljim odabirom od životinjske masti. Ovo je prehrana bogata antioksidansima, koji u kombinaciji s ostalim namirnicama ove prehrane imaju pozitivan učinak na kognitivno propadanje. Visoki udio ribe i maslinovog ulja, oboje bogato omega-3 masnim kiselinama, mogu djelovati protuupalno. Naposljetku, umjerena konzumacija crnog vina ima blagi i pozitivan učinak na zdravlje, tako što polifenoli i ostali beneficijski sastojci vina smanjuju razine CRP-a i interleukina koji uzrokuju upale u organizmu. Dugotrajna upala može oštetiti krvno-moždanu barijeru u mozgu, te kreirati proupalne reagense koji vode do kognitivnih problema i u konačnici AB (Aridi i sur., 2017).



Slika 4 Piramida mediteranske prehrane (Colić Barić, 2004)

2.7.2. DASH

Originalno je ova dijeta kreirana za snižavanje visokog krvnog tlaka. No kako je i visoki krvni tlak, te ostale bolesti kardiovaskularnog sustava koje proizlaze iz hipertenzije, rizičan faktor za AB, počela su istraživanja o utjecaju DASH prehrane na AB. U usporedbi s tipičnom zapadnjačkom prehranom, DASH dijeta sadrži veći udio voća, povrća i mliječnih proizvoda sa smanjenim udjelom masti i manji udio životinjskih proizvoda, kao što su punomasni sir i crveno

meso. DASH dijeta osigurava visoki udio vlakana, proteina, kalija, magnezija i kalcija, s niskim sadržajem zasićenih masti, ukupnih masti i kolesterola.

2.7.3. MIND

MIND dijeta je napravljena prvenstveno da obuhvati specifične neuroprotektivne komponente DASH i MeDi dijete, tj. ona je hibrid MeDi i DASH dijeta. Sve tri dijete obiluju voćem i povrćem, tj. hranom biljnog podrijetla, s minimalnim udjelom zasićenih i trans masti. MIND dijeta ističe veličine porcija kao jako bitne za neuroprotekciju i prevenciju demencije (Morris i sur., 2015). Naglasak je na specifičnom voću i povrću, tj. tamno zelenom lisnatom povrću i bobičastom voću, dok preporučuje manju sveukupnu konzumaciju voća i ribe. Ne pridržava se visoke konzumacije voća kao kod MeDi i DASH (3-4 porcije po danu) niti visokog unosa mliječnih proizvoda (kod MeDi i DASH 2 i više serviranja po danu) te ne podržava veliku konzumaciju krumpira (MeDi i DASH, 2 porcije po danu) i više od jednog obroka ribe tjedno (više od 6 porcija u tjednu po MeDi) (Morris i sur., 2015).

2.7.4. Nutrijenti i namirnice

Vitamini B skupine imaju ključnu ulogu u metabolizmu posebice kao kofaktori/koenzimi u mnogim reakcijama i obzirom da se ne mogu sintetizirati u dovoljnim količinama u organizmu moraju se unositi prehranom. Najbolji izvori ovih vitamina su cjelovite žitarice, mlijeko, jaja, meso, riba, zeleno lisnato povrće, krumpir, banane, mahunarke te orašasti plodovi. Deficiti ovih vitamina u tijelu se javljaju normalno sa starošću (Prince i sur., 2014). Niacin (B_3 vitamin) značajno smanjuje razine cirkulirajućeg apolipoproteina B (ApoB), koji je komponenta LDL-a (kolesterola niske gustoće) i na taj način sprječava dislipidemiju (Walters i sur., 2017). Suplementi vitamina B (folna kiselina, B_{12} i B_6) i prehrambenih fosfolipida, mogu poslužiti kao kofaktori kako bi povećali dostupnost kolina i DHA za sintezu neuronskih membranskih fosfolipida. Suplementacija folnom kiselinom kod starijih osoba s normalnim koncentracijama B_{12} vitamina u serumu se pokazala pozitivnom i poboljšala je kognitivnu funkciju onih domena koje inače propadaju s godinama (Weiqian i sur., 2013).

Omega-3 polinezasićene masne kiseline (PUFA) su esencijalne masne kiseline koje se unose isključivo prehranom. Potrebne su za rast neurona i utječu na formiranje sinapsi. Glavni

prehrambeni izvori omega-3 masnih kiselina su riblja ulja od lososa, skuše, haringe, sardina, svježe tune i sabljarke. Istraživanja su pokazala da konzumacija ribe barem jednom tjedno može usporiti kognitivno propadanje kod starijih osoba i prevenirati pojavu AB (Walters i sur., 2017). Nema dovoljno dokaza da suplementacija omega-3 PUFA-ma poboljšava kognitivni status, a onih kojih ima su oprečni, tako da se suplementacija ne može apsolutno preporučiti bolesnicima, no preporuča se onima koji imaju veliki deficit i općenito se preporuča uklopiti omega-3 PUFA u svoju prehranu što više moguće (Prince i sur., 2014). Iako su monozasićene masne kiseline manje povezane s preveniranjem AB, istraživanja su pokazala da PUFA i **mononezasićene masne kiseline** (MUFA) kada se konzumiraju zajedno mogu spriječiti kognitivne probleme. MUFA nalazimo u orašastim plodovima, avokadu, maslinama i uljima od ovih namirnica (Walters i sur., 2017).

Nijedna od ovih komponenti zasebno nema čvrste dokaze koji idu u prilog prevenciji ili usporavanju AB, već ove komponente imaju holistički učinak i funkcioniraju zajedno u obliku MeDi, DASH ili MIND prehrane (Walters i sur., 2017).

Mozak je bogat lako peroksidirajućim nezasićenim masnim kiselinama, troši 20 % ukupnog kisika u organizmu i ima niske razine **antioksidanasa** (Arnim i sur., 2010) pa se antioksidansi iz hrane spominju upravo u tom kontekstu. Istraživanja na miševima su pokazala da vitamin E (α-tokoferol) može prevenirati promjene u mozgu uzrokovane AB. Vitamin E štiti mozak na način da inhibira oksidativni stres i veže i uklanja slobodne radikale uzrokovane Aβ (Hu i sur., 2013). Kako bi pojačala učinke vitamina E, koristi se i askorbinska kiselina (vitamin C) (Swaminathan i Jicha, 2014). Zajedničko uzimanje suplemenata vitamina E i C minimalno 3 godine je povezano sa smanjenom incidencijom i prevalencijom AB. Vitamin C je dokazano pokazao da smanjuje formiranje Aβ oligomera i oksidativni stres *in vitro* i *in vivo*. Pravilna prehrana s uključenim izvorima vitamina C je učinkovitija od suplementacije vitaminom C. Voće i povrće je najbolji izvor svih skupina vitamina, dok se borovnice i slično bobičasto voće izdvajaju kao namirnice najbogatije antioksidansima. Vitamin A i β-karoten imaju sposobnost inhibicije stvaranja Aβ oligomera i tau-fibrila. Niske razine vitamina A i β-karotena su pronađene u serumu i plazmi oboljelih od AB, a više koncentracije β-karotena u plazmi su povezane s boljim kognitivnim sposobnostima. Pileća i svinjska jetra, jaja, zeleno lisnato

povrće, mrkva, rajčica, bundeva i breskve su najbolji izvori vitamina A i β-karotena (Hu i sur., 2013).

Još jedna skupina antioksidanasa koja ima ulogu u prevenciji AB su **polifenoli**. Protektivna uloga polifenola proizlazi iz činjenice da polifenoli vežu prijelazne metale, inaktiviraju slobodne radikale, inhibiraju upalni odgovor, sudjeluju u aktivnosti različitih enzima i imaju utjecaj na unutarstanične signalne puteve i ekspresiju gena. Mnoga istraživanja su pokazala da polifenoli inhibiraju formiranje Aβ. Namirnice najbogatije polifenolima su grožđe, šljive, trešnje, borovnice, maline, brusnica, jabuke, kruške i dinja (Hu i sur., 2013).

Suplementacija **cinkom** se pokazala pozitivnom u smanjivanju Aβ i tau mehanizama u hipokampusu i smanjuje memorijske deficite, u eksperimentima na miševima. Manjak cinka u organizmu se povezuje s gubitkom kognitivnih sposobnosti kod AB pacijenata. Prehrambeni izvori cinka su meso, mliječni proizvodi, jaja, riba i cjelovite žitarice (Hu i sur., 2013). Trenutna saznanja o **selenu** kao potencijalnom antioksidansu i protektivnom faktoru od AB, nisu dovoljna za zaključke, no postoje naznake o njegovom pozitivnom djelovanju u obrani od oksidativnog stresa. Oboljeli od AB su pokazali niže razine selena u plazmi, eritrocitima i noktima, u usporedbi s kontrolnom grupom (Hu i sur., 2013).

Niska konzumacija **mliječnih proizvoda** je povezana sa slabijom kognitivnom funkcijom jer su mliječni proizvodi bogati vitaminom D, fosforom i magnezijem koji mogu smanjiti rizik od kognitivnih poremećaja. Međutim, konzumacija punomasnih mliječnih proizvoda može uzrokovati kognitivno opadanje kod starijih osoba. Umjeren unos nezasićenih masti u mlijeku, mliječnim proizvodima i namazima u srednjim godinama smanjuje rizik za razvoj AB, dok zasićene masne kiseline u mlijeku, mliječnim proizvodima i namazima u srednjim godinama povećavaju rizik za razvoj AB (Hu i sur., 2013).

Vitamin D je potencijalno povezan s antioksidativnim, vaskularnim, protuupalnim i metaboličkim putevima AB. Meta analize su pokazale da su oboljeli od AB imali niže razine vitamina D u serumu, nego kontrolne skupine. Kod muškaraca, veza između suplementacije vitaminom D i kognitivnih sposobnosti je gotovo nepostojeća, dok su žene s nedovoljnim unosom vitamina D pokazale lošije rezultate na testovima kognitivnih sposobnosti od onih koje su uzimale preporučene dnevne doze suplemente vitamina D. Najbolji prehrambeni izvori

ovog vitamina su riblja ulja, riba, jetra, žumanjak, žitarice, sirevi, gljive, mlijeko i mliječni proizvodi (Hu i sur., 2013).

Učestala konzumacija **voća i povrća** može smanjiti rizik od AB i demencije. Srednja ili velika porcija voća i povrća, za razliku od male porcije ili prehrane bez voća i povrća, je povezana sa smanjenim rizikom od AB. Mehanizmi putem kojih voće i povrće djeluje pozitivno su vjerojatno antioksidansi i bioaktivne komponente u njima, kao npr. vitamin E, C, karotenoidi i flavonoidi te mala količina zasićenih masti u voću i povrću. Veći unos povrća, no ne i voća, se povezuje sa sporijim kognitivnih propadanjem. Posebice je zeleno lisnato povrće imalo najjaču poveznicu s pozitivnim učinkom. Veća konzumacija kupusa i krucifernog povrća može smanjiti učinke moždanog starenja kod ljudi srednjih godina (Hu i sur., 2013).

Epidemiološka istraživanja su pokazala da **riba** može reducirati rizik od demencije i AB, posebno kod onih koji nemaju ApoE4 alel. Pozitivan učinak ribe se pripisuje omega-3 masnim kiselinama, EPA i DHA. Konzumacija ribe više od jednom na tjedan pokazuje 60 % manji rizik od AB, za razliku od onih koji ribu jedu rijetko ili nikada (Hu i sur., 2013).

Ispijanje **kave** se povezuje sa smanjenim rizikom od AB, a smatra se da je kofein odgovoran za protektivnu ulogu. Kava je najbolji izvor kofeina zbog njegovog sinergističkog djelovanja s drugim komponentama u kavi, uslijed čega dolazi do poboljšanja statusa plazmatskih citokina. Većina istraživanja pokazuje da umjerena konzumacija kave smanjuje rizik usporedbi s apsolutnim nekonzumiranjem (Hu i sur., 2013).
Konzumacija **čaja** se također povezuje s manjim rizikom od kognitivnih poremećaja. Crni čaj značajno poboljšava akustičnu i vizualnu koncentraciju u usporedbi s kontrolnom grupom. Polifenoli u zelenom čaju mogu inhibirati kognitivno propadanje putem antioksidativnih mehanizama. Epigalokatehin-3-galat (EGCG), komponenta zelenog čaja, smanjuje formiranje Aβ i fosforiliranih oblika tau proteina. Neuroprotektivan učinak čaja se temelji na djelovanju katehina, L-teanina, polifenola i ostalih komponenti u listovima čaja (Hu i sur., 2013).

3. EKSPERIMENTALNI DIO

3.1. ZADATAK

Osnovni zadatak ovog rada bio je istražiti prehrambene navike oboljelih od Alzheimerove bolesti i usporediti ih sa zdravim osobama iste životne dobi.

3.2. ISPITANICI I METODE

Provedeno je istraživanje nad oboljelima od Alzheimera i zdravim starijim osobama s područja RH. Preduvjet je bio da ispitanici budu osobe starije od 45 godina, te da anketu može ispuniti ispitanik i/ili skrbnik. Istraživanje je odobrilo Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Osijek.

Ispitanici su prikupljeni u Domu za stare i nemoćne Osijek te u ambulanti za Neurologiju Kliničkog bolničkog centra Osijek. Istraživanjem je obuhvaćeno 35 zdravih osoba i 10 osoba oboljelih od Alzheimera, primjenom metode intervjua.

Za potrebe istraživanja kreirana je anonimna anketa (**Prilog 1**) koja se sastojala iz dva dijela. Prvi dio je obuhvatio pitanja o ekonomskim i socijalnim karakteristikama ispitanika, trenutnoj masi i visini, zdravstvenom stanju i trenutnim simptomima.

Drugi dio ankete je bio semi-kvantitativni upitnik o učestalosti konzumacije hrane (SFFQ, eng. *Semi quantitive Food Frequency Questionnaire*) kojim je prikupljena informacija o učestalosti konzumacije namirnica/skupina namirnica koje su uvrštene u SFFQ prema radu Morris i suradnika (2015). SFFQ je općeprihvaćena metoda za procjenu uobičajenih prehrambenih navika i izbora namirnica i validirana je za određivanje unosa nutrijenata kod odraslih i starijih osoba (Mosconi i McHugh, 2015).

Drugi dio ankete, SFFQ je obuhvatio 69 namirnica/skupina namirnica, 8 vremenskih kategorija o učestalosti konzumacije (2+ x/dan, 1x/dan, 3-5x/tjedan, 2-3x/tjedan, 1x/tjedan, 2-3x/mjesec, 1x/mjesec i rjeđe) te dijela o količini koji se sastojao od tri veličine porcije (srednje **S**, manje od srednje **M** i veće od srednje **V**) s točno navedenim količinama srednje porcije za lakšu usporedbu (**Prilog 1**).

Kvaliteta prehrane ispitanika procijenjena je kroz tri bodovna sustava (Morris i sur., 2015): DASH, MeDi i MIND.

Bodovanje za DASH dijetu je bazirano na 7 skupina namirnica i 3 prehrambene komponente (ukupna masnoća, zasićene masne kiseline i natrij), svaki nosi 0, 0,5 ili 1 bod, ovisno o učestalosti konzumacije (Morris i sur., 2015).

Za MeDi dijetu, bodovi za količinu porcija su uzeti iz tradicionalne grčke mediteranske prehrane. Bodovanje uključuje 11 namirnica, a svaka nosi bodove od 0 do 5, zajedno zbrojeni bodovi čine ukupan rezultat koji može varirati između 0 do 55 (Morris i sur., 2015).

Bodovanje MIND dijete se sastoji od 15 prehrambenih namirnica, uključujući 10 zdravih namirnica za mozak (zeleno lisnato povrće, drugo povrće, orašasti plodovi, bobičasto voće, mahunarke/grahorice, cjelovite žitarice, riba, piletina, maslinovo ulje i vino) i 5 nezdravih namirnica (crveno meso, maslac i margarin, sir, kolači i slatkiši te brza/pržena hrana). Za sve ostale komponente u anketi zbrojili smo učestalost konzumiranja i porciju te im naznačili bodove od 0, 0,5 ili 1 (**Tablica 2**) (Morris i sur., 2015).

3.3. STATISTIČKA ANALIZA

Statistička analiza napravljena je programskim sustavom Statistica (inačica 12.0, StatSoft Inc., USA), uz odabranu razinu značajnosti od p=0,050. Grafička obrada podataka je napravljena pomoću MS Office Excel tabličnog alata (inačica 2010., Microsoft Corp., USA) i Statistica (inačica 12.0, StatSoft Inc., USA).

Primjenom neparametrijskog Kolmogorov-Smirnov testa uz usporedbu medijana i aritmetičkih sredina te izradu histograma utvrđeno je kako podaci izdvojeni za ovaj rad prate normalnu razdiobu te su upotrijebljeni parametrijski statistički testovi.

Svi prikupljeni kategorički podaci predstavljeni su apsolutnim i relativnim frekvencijama, dok su numerički podaci opisani aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom.

Za usporedbu kategoričkih podataka unutar i među skupinama korišten je Hi-kvadrat test, te je primijenjen T-test za zavisna odnosno nezavisna mjerenja. Za izračun korelacija numeričkih podataka korišten je Pearsonov test korelacije.

Tablica 2 Prikaz porcija namirnica za DASH, MeDi i MIND dijetu i bodovanje (Morris i sur., 2015)

DASH		MeDi		MIND	
DASH namirnice	Max bodovi	MeDi namirnice	Max bodovi	MIND namirnice	Max bodovi
ukupne žitarice ≥ 7/dan	1	nerafinirane žitarice > 4/dan	5	cjelovite žitarice ≥ 3/dan	1
povrće ≥ 4/dan	1	povrće > 4/dan	5	zeleno lisnato povrće ≥ 6/tjed	1
		krumpir > 2/dan	5	drugo povrće ≥ 1/dan	1
voće ≥ 4/dan	1	voće > 3/dan	5	bobičasto voće ≥ 2/tjed	1
mliječni proizvodi ≥ 2/dan	1	punomasni mliječ. proiz. ≤ 10/tjed	5		
meso, piletina i riba ≤ 2/dan	1	crveno meso ≤ 1/tjed	5	crveno mesi i proizvodi < 4/tjed	1
		riba > 6/tjed	5	riba ≥ 1/tjed	1
		piletina ≤ 3/tjed	5	piletina ≥ 2/tjed	1
orašasti plod., sjemenke i mahunarke ≥ 4/tjed	1	mahunarke, orašasti i grahorice > 6/tjed	5	mahunarke ≥ 3/tjed	1
				orašasti ≥ 5/tjed	1
				brza hrana/pržena hrana < 1/tjed	1
ukupna masnoća ≤ 27 % od kcal	1				
zasićene masti ≤ 6 % od kcal	1				
		maslinovo ulje ≥ 1/dan	5	maslinovo ulje	1
				maslac, margarin < 1 porcija/dan	1
				sir < 1/tjed	1
slatkiši ≤ 5/tjed	1			slatkiši, kolači < 5/tjed	1
natrij ≤ 2400mg/dan	1				
		alkohol < 300mL/dan	5	alkohol/vino 1/dan	1
UKUPNI DASH BODOVI	10	UKUPNI MeDi BODOVI	55	UKUPNI MIND BODOVI	15

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. OSNOVNI PODACI O ISPITANICIMA

Anketirano je 35 zdravih starijih osoba s područja RH, prosječne starosti 61,0 ± 9,6 godina te 10 osoba oboljelih od AB ili neke druge vrste demencije prosječne starosti 75,9 ± 11,6 godina (**Tablica 3**). Utvrđena je statistički značajna (p<0,001) razlika u prosječnim godinama između oboljelih od AB i zdravih osoba, pri čemu su oboljeli od AB značajno stariji od zdravih osoba (**Tablica 3**), što je u skladu s podacima o porastu prevalencije AB u starijoj dobi (Mimica i sur., 2015; Chu, 2012).

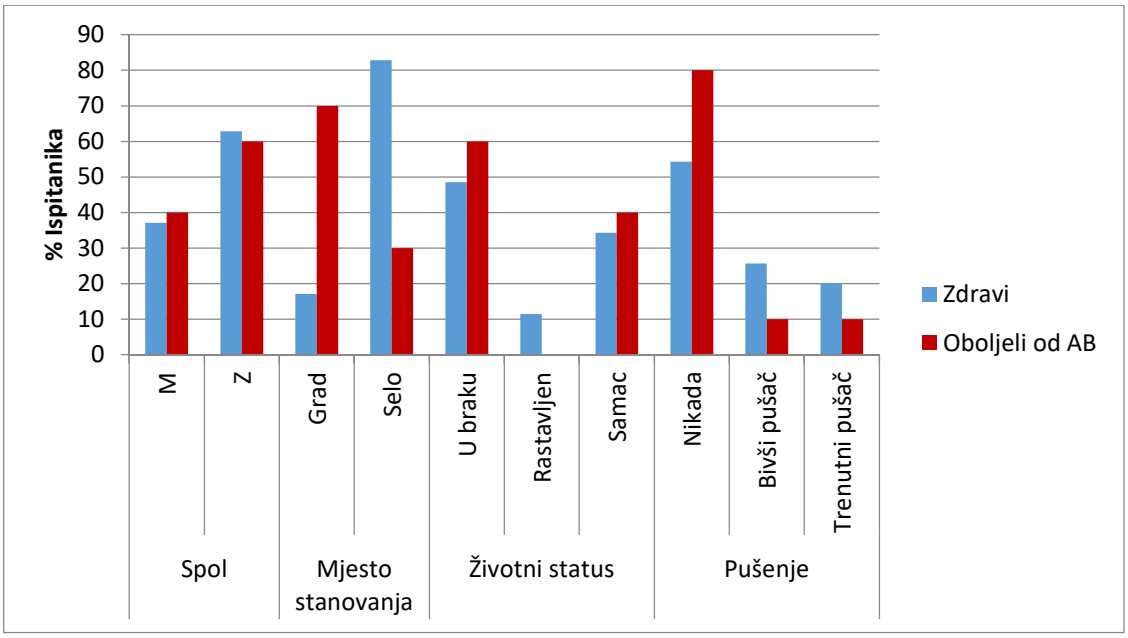
Prema spolnoj podjeli i socioekonomskim karakteristikama zdravih i ispitanika s AB, osim životne sredine nema značajnih razlika kako je prikazano na **slici 5**. Među oboljelima od AB bilo je 40 % muškaraca (n=4) i 60 % žena (n=6), a među zdravim ispitanicima 37,1 % muškaraca (n=13) i 62,9 % žena (n=22). Većina ispitanika oboljelih od AB živi u gradu (70 %), a u braku je 60 % (n=6), dok većina zdravih starijih osoba živi na selu (82,9 %), a u braku je 48,6 % (n=17) (**Slika 5**).

Tablica 3 Usporedba karakteristika između osoba oboljelih od AB i zdravih osoba dobivena T-testom za neovisne varijable

Karakteristike	Ispitanici	n	Srednja vrijednost	SD	Minimum	Maksimum	p*
Dob (godine)	AB	10	75,9	11,6	57	88	*<0,001*
	Zdravi	35	61,0	9,6	45	82	
BMI (kg/m^2)	AB	9	23,4	3,2	19,5	28,8	*0,002*
	Zdravi	34	29,6	5,4	19,6	42,5	
Broj prisutnih simptoma	AB	10	4,5	3,3	2	13	*0,029*
	Zdravi	35	2,5	2,2	0	7	

BMI – indeks tjelesne mase; AB – ispitanici s dijagnozom Alzheimerove bolesti; Zdravi – ostali ispitanici; SD – standardna devijacija

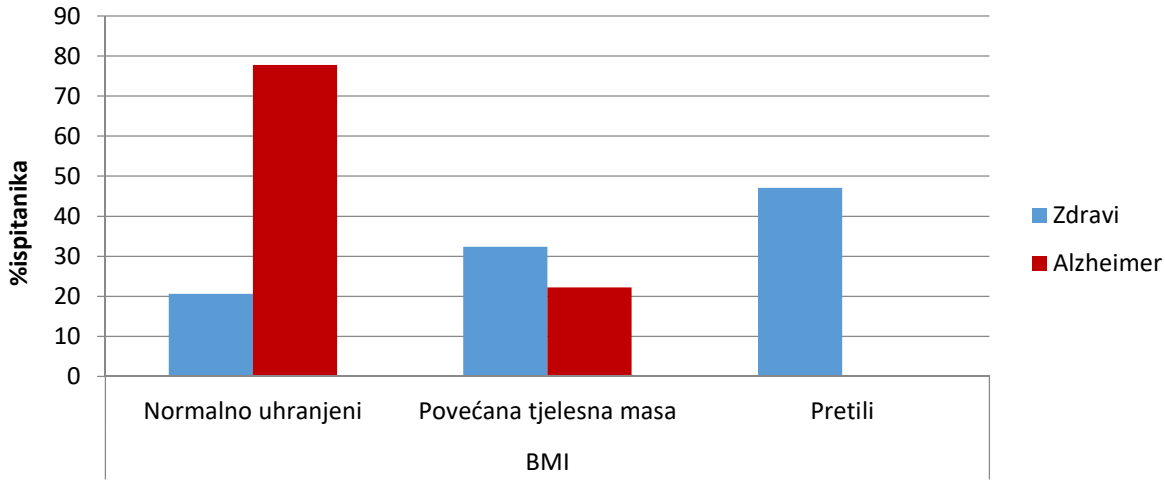
*statistička značajnost kod p<0,05 (T-test za neovisne varijable)



Slika 5 Socioekonomske karakteristike oboljelih od AB i zdravih ljudi

Prema **slici 5** vidimo da su oboljeli od AB većinom nepušači (80 %), kao i zdrave osobe (54,3 %). Ovakav rezultat je pozitivan, s obzirom na brojne negativne učinke pušenja. Iako neka istraživanja pokazuju pozitivne učinke nikotina na kolinergičke receptore (nikotin ih aktivira, a kolinergička disfunkcija je najvažniji mehanizam nastanka AB) i posljedično povećanje količine acetilkolina u neuronima (Fratiglioni i Wang, 2000; Sabbagh i sur., 2002), nikotin se ne može poistovjetiti s pušenjem cigareta, jer nije jedina komponenta dima cigarete. Izgaranjem duhana oslobađaju se razni karcinogeni i toksični spojevi (policiklički aromatski ugljikovodici, nitrozamini...) koji ne samo da poništavaju bilo kakav protektivan učinak nikotina na neurone i mozak (Sabbagh i sur., 2002), nego i uzrokuju oksidativni stres produkcijom ROS-ova, koji se zbog svoje reaktivnosti vežu za makromolekule endotelnih stanica krvnih žila u mozgu i uzrokuju oštećenja, a oksidativni stres je također jedan od mogućih uzroka AB (Mazzone i sur., 2010). Duhanski dim može uzrokovati aterosklerotične i trombotske nakupine te tako povećati rizik od ateroskleroze, koja, kao i druge kardiovaskularne bolesti, povećava rizik od pojave AB. Posljedica ateroskleroze su ishemijske bolesti koje povećavaju propusnost krvno-moždane barijere i onemogućuju joj normalno funkcioniranje i održavanje homeostaze u mozgu (Mazzone i sur., 2010). Stoga je izbjegavanje duhanskog dima i pušenja preporuka za oboljele od AB.

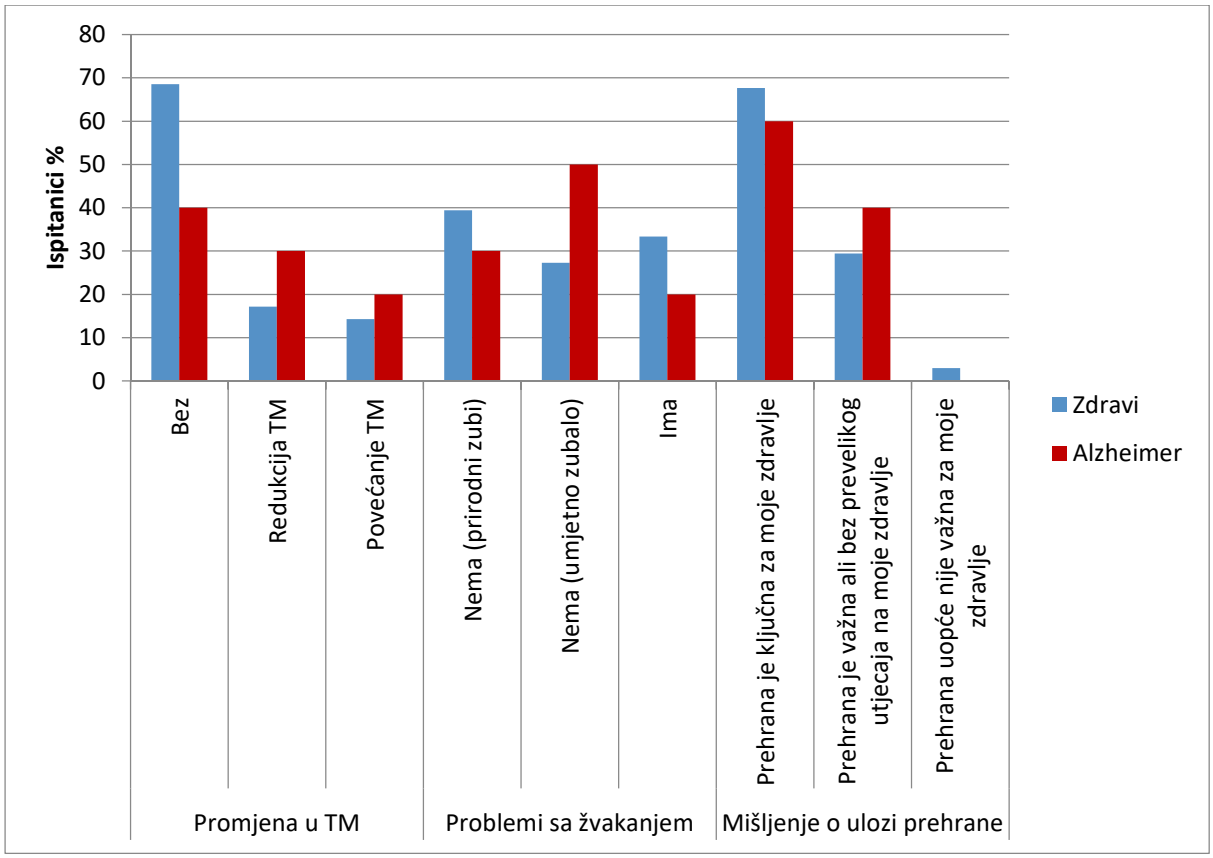
Indeks tjelesne mase (BMI) izračunat je prema unesenim podacima za visinu i tjelesnu masu ispitanika. U **tablici 3** je vidljivo da je prosječni BMI oboljelih od AB 23,4 ± 3,2, a zdravih osoba 29,6 ± 5,4, što je statistički značajno (p=0,002) niži BMI kod oboljelih od AB. Udio ispitanika oboljelih od AB koji imaju normalan BMI iznosi 77,8 %, a udio onih koji imaju povećani BMI je 22,2 % dok je kod zdravih osoba 20,6 % s normalnim BMI, 32,3 % s povećanim BMI-jem i 47,1 % pretilih osoba (**Slika 6**).



Slika 6 Indeks tjelesne mase (BMI) ispitanika oboljelih od AB (N=10) i zdravih osoba (N=35)

Prema ovim podacima zdrave osobe imaju veći BMI i veći je udio pretilih osoba, dok pretilih oboljelih kod AB nema. Osobe oboljele od AB imaju većinom normalan BMI, što je očekivano jer se rezultati podudaraju s većinom istraživanja koja su pokazala da osobe oboljele od AB u srednjoj i kasnoj fazi bolesti imaju nešto niži BMI te da gube na tjelesnoj masi s početkom razvoja bolesti. Gubitak TM na početku bolesti je vjerojatno i simptom početka bolesti i uzrokuje slabije kognitivne funkcije i rezultate na testovima kognitivnih sposobnosti (Besser i sur., 2014; Gu i sur., 2014). Rezultati (**Slika 7**) jasno pokazuju kako je kod više ispitanika s AB u protekla 3 mjeseca došlo do gubitka TM nego kod zdravih osoba (30,0 % AB u usporedbi sa 17,0 % zdravih osoba). Jedan od indikatora promjene u stanju uhranjenosti starijih osoba su problemi sa žvakanjem uslijed nepotpunog ili umjetnog zubala jer ti problemi vode smanjenju ukupne količine hrane koja se konzumira, kao i raznolikost (Prince i sur., 2015). Kod oboljelih od AB je utvrđen statistički značajno (p=0,012, Fischerov egzaktni test) veći problem sa žvakanjem od zdravih osoba. Važna je samoprocjena osoba s određenim zdravstvenim

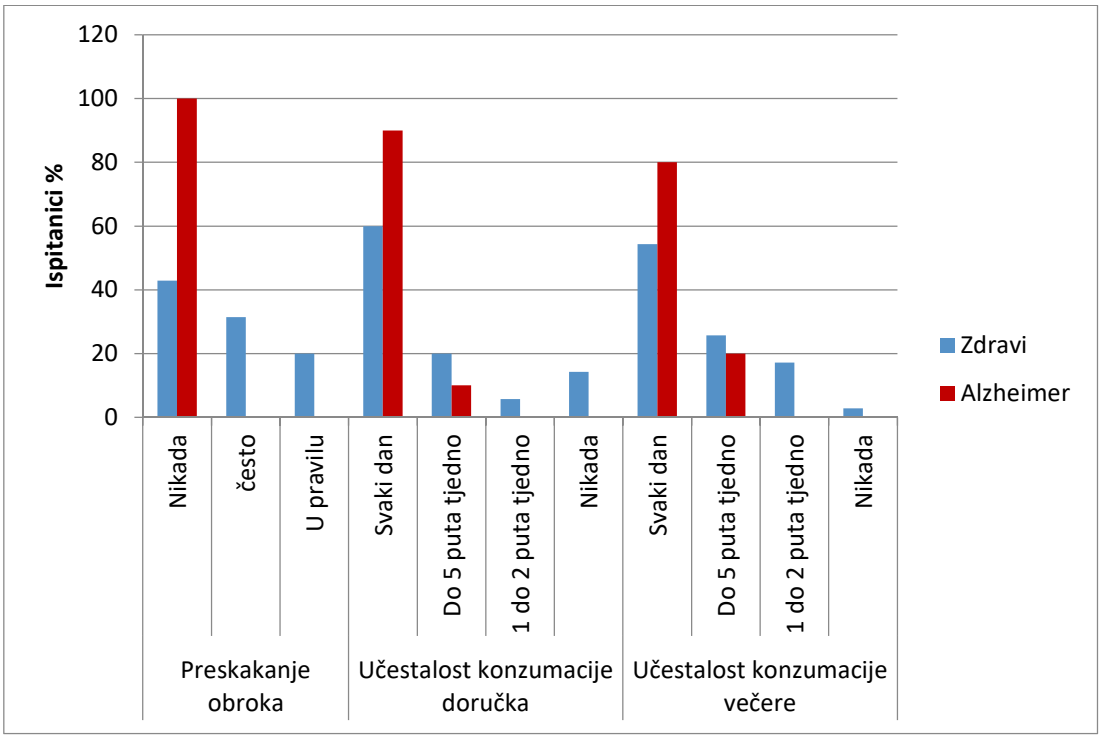
problemom o značenju prehrane za njihovo stanje. Osobe koje su svjesne značaja i utjecaja prehrane na njihovo zdravstveno stanje su spremnije korigirati svoju prehranu s ciljem olakšanja zdravstvenih tegoba koje imaju. Rezultati pokazuju kako nešto manji broj AB ispitanika smatra kako je prehrana ključna za njihovo zdravlje (60,0 % u usporedbi s 67,6 % zdravih osoba), dok preostalih 40,0 % smatra da je prehrana važna, ali ne u velikoj mjeri (29,4 % zdravih osoba). Dobiveni rezultati ukazuju na mogućnost edukacije osoba s AB o prehrani prilagođenoj njihovim potrebama.



Slika 7 Prikaz promjena u tjelesnoj masi (TM), problema sa žvakanjem i osobnog mišljenja o ulozi prehrane oboljelih od AB (N=10) i zdravih osoba (N=35)

4.2. PREHRAMBENE I ŽIVOTNE NAVIKE

Zanimljivi su rezultati koji pokazuju da oboljeli od AB ne preskaču obroke (100 %), redovito doručkuju (90 %) i večeraju (80 %), dok zdravije osobe češće preskaču obroke (42,9 % nikada ne preskače), manji postotak redovito doručkuje (60 %) i redovito večera (54,3 %)(**Slika 8**). Oboljeli od AB nikada ne preskaču obroke, što je statistički značajno (p=0,002, Fischerov egzaktni test) više od zdravih osoba. Redovitost obroka kod osoba starije dobi je važna, jer neredoviti i premali unos hrane može rezultirati smanjenim unosom energije, proteina i mikronutrijenata, što za posljedicu ima opću slabost starije osobe, koja je onda podložnija bolestima i gubi na mišićnoj masi, smanjuje se funkcionalnost imunološkog sustava i dolazi do metaboličkih abnormalnosti. Prevelika pothranjenost i slabost mogu doprinijeti većoj i bržoj smrtnosti osoba starije dobi (Payette i Shatenstein, 2005).



Slika 8 Učestalost preskakanja obroka i konzumacije doručka i večere oboljelih od AB (N=10) i zdravih osoba (N=35)

Od simptoma su promatrani sljedeći: nadutost, žgaravica, mučnina, povraćanje, bol u stomaku, bol u crijevima, plinovi, proljev, zatvor, depresija, zaboravljivost, bezvoljnost, loša koncentracija, ne povezivanje osoba i događaja, smušenost, vrtoglavica, tremor, drhtavica,

problemi sa spavanjem i promjene u apetitu. Prosječan broj simptoma među oboljelima od AB bio je značajno viši (4,5 ± 3,3) u odnosu na 2,5 ± 2,2 kod zdravih osoba (p=0,029) (**Tablica 3**). Rezultati su očekivani s obzirom na to da se radi o simptomima karakterističnim za AB, kao što su zaboravljivost, bezvoljnost, smušenost, loša koncentracija, ne povezivanje osoba i događaja i sl., a broj prisutnih simptoma raste s godinama otkako je dijagnoza AB postavljena(Neugroschl i Wang, 2012; Gaugler i sur., 2014). Osobe s AB koje su sudjelovale u istraživanju žive s dijagnozom AB prosjeku 3,0 ±1,6 godina (od 1 do 6 godina).

Karakteristike prehrane su promatrane kao broj obroka u danu, DASH, MeDi i MIND bodovi. Ispitanici su s obzirom na povijest bolesti podijeljeni u 3 skupine: oboljeli od AB, osobe koje nisu navele da boluju niti od jedne bolesti i treća skupina su osobe koje boluju od neke druge bolesti (jedne ili više njih), osim AB. Prema svim promatranim karakteristikama osobe s AB imaju bolje karakteristike prehrane od zdravih ispitanika (**Tablica 4**), no interesantno je kako između osoba s AB i onih s drugim dijagnozama nisu utvrđene razlike niti u jednoj od promatranih karakteristika. Oboljeli od AB imaju prosječno 3,4 ± 0,7 obroka na dan, što je značajno više od zdravih osoba (2,5 ± 0,5, p=0,003).

Par kohortnih studija je pokazalo da čvrsto pridržavanje DASH dijete rezultira boljom kognitivnom funkcijom tijekom vremena, sporijim moždanim propadanjem i smanjenim rizikom od AB, no izgleda da su učinci pozitivni samo tijekom dužeg perioda, a ne i kraćeg. DASH dijeta je najpogodnija za osobe s viškom kilograma i s povišenim krvnim tlakom (Walters i sur., 2017). Prema istraživanju Morris i suradnika iz 2015. godine, pretili sudionici s povišenim razinama krvnog tlaka, koji su se pridržavali DASH dijete su imali veće napretke i poboljšanja u psihomotornim sposobnostima od kontrolne grupe s uobičajenom prehranom. Prosječan broj bodova za DASH dijetu kod oboljelih od AB (**Tablica 4**) iznosi 5,2 ± 0,9 od maksimalnih 10, dok je prosječan broj bodova za DASH kod zdravih osoba 4,2 ± 1,3 od maksimalno 10 bodova, što se pokazalo statistički značajnom razlikom (p=0,042).

MIND dijeta je hibrid između DASH i MeDi dijete, a naglašava unos velikih količina biljnih namirnica, ograničeni unos životinjskih namirnica i namirnica s visokim udjelom zasićenih masti te veličinu porcija kao važne faktore neuroprotekcije i prevencije demencije (Morris i

sur., 2015). Jedno istraživanje je pokazalo da je pridržavanje MIND dijete učinkovitije u usporavanju opadanja kognitivne funkcije, od pridržavanja MeDi ili DASH dijete zasebno (Walters i sur., 2017). Razlika između broja bodova oboljelih od AB i zdravih osoba po MIND dijeti također nije statistički značajna (6,2 ± 1 oboljelih od AB za razliku od 5,5 ± 1,5 zdravih; p=0,188), što ukazuje da nema razlike u prehrani između oboljelih od AB i zdravih osoba. Usporedbom zdravih osoba i soba s ostalim dijagnozama, statistički je značajna razlika po broju obroka (p=0,005), po DASH (p=0,001) i po MIND dijeti (p=0,004) (**Tablica 4**).

Tablica 4 Usporedba srednjih vrijednosti vrsta prehrane oboljelih od AB, zdravih osoba i osoba s ostalim dijagnozama T-testom

	AB			Zdravi			Ostale dijagnoze			
	n	Srednja vrijednost	SD	n	Srednja vrijednost	SD	n	Srednja vrijednost	SD	p§
Broj obroka/dan	10	3,4	0,7	12	2,5	0,5	23	3,2	0,7	*0,003**
										*0,005***
DASH	10	5,2	0,9	12	4,2	1,3	23	5,9	1,4	*0,042**
										*0,001***
MeDi	10	12,9	2,6	12	10,7	2,8	23	11	5,1	0,075
										0,854
MIND	10	6,2	1	12	5,5	1,5	23	7,3	1,8	0,188
										*0,004***

AB – ispitanici s dijagnozom Alzheimerove bolesti; Zdravi – ispitanici koji nemaju nikakvih zdravstvenih tegoba; Ostale dijagnoze – ispitanici sa svim drugim dijagnozama, osim Alzheimerove bolesti
p<0,05 (§T-test za neovisne varijable); *označava statističku značajnost između AB i Zdravih; **označava statističku značajnost između Zdravi i Ostale dijagnoze

Osobe koje se pridržavaju Mediteranske prehrane imaju 31 % manju šansu za razvoj AB. Istraživanja su pokazala da kod ljudi oboljelih od AB koji su se strogo pridržavali MeDi prehrane postoje manje nakupine beta amiloidnih proteina, povećan je glukozni metabolizam u mozgu i manja je atrofija mozga od onih koji su se površno držali MeDi. MeDi smanjuje inzulinsku rezistenciju, a ako se pacijent već pridržava ove dijete, suplementacija kakaovim flavonolima se pokazala učinkovitom protiv inzulinske rezistencije (Walters i sur., 2017). Drugo istraživanje je pokazalo da su sudionici s visokim vaskularnim rizikom za demenciju, koji su se pridržavali MeDi prehrane (suplementiranu s ekstra djevičanskim maslinovim uljem ili orašastim plodovima) imali više bodova na MMSE testovima (što je pozitivno i označava bolje kognitivne

sposobnosti) od kontrolne skupine (Morris i sur., 2015). Prosječan broj bodova za MeDi dijetu (**Tablica 4**) iznosi 12,9 ± 2,6 od maksimalnih 55, što pokazuje nisku povezanost s Mediteranskom prehranom, dok kod zdravih osoba broj bodova iznosi još manje (10,7 ± 2,8 od maksimalnih 55) te nije pronađena statistički značajna razlika u prehrani između oboljelih i zdravih osoba po MeDi (p=0,075). Važno je istaknuti kako su rezultati za MeDi broj bodova očekivani s obzirom na to da u regiji u kojoj je istraživanje provedeno prehrana uopće nije usporediva s mediteranskom prehranom.

Napravljena je dodatna analiza prehrambenih navika osoba s AB i nekom drugom demencijom (n=12) i ostalih ispitanika s dobrim neurološkim zdravljem (n=33). Rezultati (**Tablica 5**) su pokazali kako osobe s AB i nekom drugom demencijom imaju veći broj obroka u danu (3,5 ± 0,8 oboljelih od AB i s drugim demencijama za razliku od 2,9 ± 0,7 zdravih, p=0,011) i prehranu koja je okarakterizirana većim brojem bodova za MeDi dijetu (AB i druge demencije=13,5 ± 3,1, zdravi=10,5 ± 4,2, p=0,031). Ovi rezultati ukazuju na mogućnost dodatne edukacije osoba s AB i drugim demencijama o mediteranskoj prehrani i njezinim pozitivnim učincima na neurološko zdravlje.

Tablica 5 Karakteristike prehrane osoba s dijagnozom AB i neke druge demencije (n=12) i osobe dobrog neurološkog zdravlja (n=33)

	AB i druge demencije			Zdravi			
	n	Srednja vrijednost	SD	n	Srednja vrijednost	SD	p§
Broj obroka na dan	12	3,5	0,8	33	2,9	0,7	*0,011**
DASH	12	5,2	0,9	33	5,3	1,6	0,782
MeDi	12	13,5	3,1	33	10,5	4,2	*0,031**
MIND	12	6,6	1,3	33	6,5	1,9	0,893

AB i druge demencije – ispitanici s dijagnozom Alzheimerove bolesti i nekih drugih vrsta demencije; Zdravi – ispitanici koji nemaju nikakvih zdravstvenih tegoba
statistička značajnost p<0,05 (§T-test za neovisne varijable); *označava statističku značajnost između AB i drugih demencija i Zdravih

5. ZAKLJUČCI

Na osnovi rezultata istraživanja provedenih u ovom radu, mogu se izvesti sljedeći zaključci:

- Oboljeli od AB su u usporedbi sa zdravim ispitanicima stariji (75,9 ± 11,6 godina u usporedbi sa 61,0 ± 9,6 godina, p<0,001), imaju niži prosječni BMI (23,4 ± 3,2 kg/m^2 u usporedbi sa 29,6 ± 5,4 kg/m^2, p=0,002) i manje problema s TM (22,2 %), gubitak TM u protekla 3 mjeseca je izraženiji (30,0 % u usporedbi sa 17,0 %), imaju više problema sa žvakanjem (p=0,012) i veći broj simptoma povezanih s demencijom (4,5 ± 3,3 u usporedbi s 2,5 ± 2,2, p=0,029).
- Oboljeli od AB za razliku od zdravih osoba ne preskaču obroke (100 % u usporedbi s 42,9 %, p=0,002), redovito doručkuju (90,0 % u usporedbi sa 60,0 %) i večeraju (80,0 % u usporedbi sa 54,3 %) i prosječno u danu imaju značajno više obroka (3,4 ± 0,7 u usporedbi sa 2,5 ± 0,5, p=0,003).
- Prosječan broj bodova za DASH dijetu kod oboljelih od AB je statistički značajno veći: 5,2 ± 0,9 u odnosu na 4,2 ± 1,3 bodova, p=0,042.
- Oboljeli od AB imaju veći broj bodova za MIND dijetu: 6,2 ± 1,0 bodova u usporedbi sa 5,5 ± 1,5 bodova kod zdravih ispitanika (bez statistički značajne razlike).
- Prosječan broj bodova za MeDi dijetu kod oboljelih od AB iznosi 12,9 ± 2,6 (od maksimalnih 55), odnosno 10,7 ± 2,8 bodova kod zdravih ispitanika (bez statistički značajne razlike), no mali broj bodova ukazuje na nisku povezanost karakteristika prehrane obje skupine ispitanika s mediteranskom prehranom, što je bilo očekivano s obzirom na regiju u kojoj je istraživanje provedeno.
- Usporedbom oboljelih od AB i drugih demencija sa ostalim ispitanicima s dobrim neurološkim zdravljem utvrđen je veći broj obroka u danu (3,5 ± 0,8 u usporedbi sa 2,9 ± 0,7, p=0,011) i prehrana koja je okarakterizirana većim brojem bodova za MeDi dijetu (13,5 ± 3,1 u usporedbi sa 10,5 ± 4,2, p=0,031).
- Nešto manji broj oboljelih od AB smatra kako je prehrana ključna za njihovo zdravlje (60,0 % u usporedbi s 67,6 % zdravih osoba), dok preostalih 40,0 % smatra da je prehrana važna, ali ne u velikoj mjeri (29,4 % zdravih osoba).

Dobiveni rezultati ukazuju na brojne mogućnosti edukacije osoba oboljelih od AB ali i drugih demencija o ulozi prehrane na simptomatiku, ali i progresiju njihove bolesti, iako je većina promatranih karakteristika prehrane oboljelih od AB bolja od ostale, zdrave populacije.

6. LITERATURA

Alzheimer Europe (2013) *Dementia in Europe Yearbook 2013*. Alzheimer Europe, Brussels, Belgium.

Alzheimer's Disease International, *World Alzheimer Report 2015 The Global Impact of Dementia*, 2015. http://www.worldalzreport2015.org/ - home [2.8.2017.]

Amemori T, Jendelova P, Ruzicka J, Machova Urdzikova L, Sykova E (2015), Alzheimer's Disease: Mechanism and Approach to Cell Therapy. *International Journal of Molecular Sciences*, **16**:26417–26451.

Aridi YS, Walker JL, Wright ORL (2017) The Association between the Mediterranean Dietary Pattern and Cognitive Health: A Systematic Review. *Nutrients*, **9**:674.

Arnim CAF, Gola U, Biesalski HK (2010) More than the sum of its parts? Nutrition in Alzheimer's disease. *Nutrition*, **26**:694–700.

Banjari I, Vukoje I, Mandić ML (2014) Brain food: how nutrition alters our mood and behaviour. *Hrana u zdravlju i bolesti, znanstveno-stručni časopis za nutricionizam i dijetetiku,* **3**(1):13-21.

Besser LM, Gill DP, Monsell SE, Brenowitz W, Meranus D, Kukull W, Gustafson DR (2014) Body Mass Index, Weight Change and, Clinical Progression in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **28**(1): 36-43.

Chu LW (2012), Alzheimer's disease: early diagnosis and treatment. *Hong Kong Medical Journal*, **18**(3):228-237.

D'Cunha NM, McKune AJ, Panagiotakos DB, Georgousopoulou EK, Thomas J, Mellor DD, Naumovski N (2017), Evaluation of dietary and lifestyle changes as modifiers of S100β levels in Alzheimer's disease. *Nutritional Neuroscience*, 1-18.

Duthney B: Background Paper 6.11 (2013) Alzheimer Disease and other Dementias, Priority Medicines for Europe and the World "A Public Health Approach to Innovation", World Health Organization.

http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf [2.8.2017.]

Dwyler J, DeTolve Donoghue M (2010) Is risk of Alzheimer disease a reason to use dietary supplements? *American Journal of Clinical Nutrition*, **91**:1155–1156.

Fania C, Arosio B, Capitanio D, Torretta E, Gussago C, Ferri E, Mari D, Gelfi C (2017) Protein signature in cerebrospinal fluid and serum of Alzheimer's disease patients: The case of apolipoprotein A-1 proteoforms. *PLoS ONE,* **12**(6):e0179280.

Fratiglioni L, Wang HX (2000) Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease: review of the epidemiological studies. *Behavioural Brain Research,* **113**:117–120.

Gaugler J, James B, Johnson T, Scholz K, Weuve J (Alzheimer's Association) (2014) 2014 Alzheimer's Disease Facts and Figures. *Alzheimer's & Dementia*, **10**(2):e47-e92.

Gu Y, Scarmeas N, Cosentino S, Brandt J, Albert M, Blacker D, Dubois B, Stern Y (2014) Change in body mass index before and after Alzheimer's disease onset. *Current Alzheimer Research*, **11**(4): 349–356.

Gustafson DR, Morris MC, Scarmeas N, Shah RC, Sijben J, Yaffe K, Zhu X (2015) New Perspectives on Alzheimer's Disease and Nutrition. *Journal of Alzheimer's Disease*, **46**:1111–1127.

Hu N, Yu JT, Tan L, Wang YL, Sun L, Tan L (2013) Nutrition and the Risk of Alzheimer's Disease. *BioMed Research International,* **2013**: 524820.

Kovács T (2009) Az Alzheimer-kór terápiája. *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, **11**(1):27-33.

Latta CH, Brothers HM, Wilcock DM (2015) Neuroinflammation in Alzheimer's disease; a source of heterogeneity and target for personalized therapy. *Neuroscience*, **302**:103–111.

Li M, Guo K, Ikehara S (2014) Stem cell treatment for Alzheimer's disease. *International Journal of Molecular Sciences*, **15**:19226-19238.

Likso T, Mlinek D, Hercigonja D, Škevin Sović J (2016) *Statistički ljetopis Republike Hrvatske 2016.* Državni zavod za statistiku Republike Hrvatske, Zagreb.

Ma F, Wu T, Zhao J, Ji L, Song A, Zhang M, Huang G (2017) Plasma Homocysteine and Serum Folate and Vitamin B12 Levels in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Case-Control Study*. Nutrients*, **9**:725.

Matsunaga S, Kishi T, Iwata N (2015) Combination Therapy with Cholinesterase Inhibitors and Memantine for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1–11.

Mazzone P, Tierney W, Hossain M, Puvenna V, Janigro D, Cucullo L (2010) Pathophysiological Impact of Cigarette Smoke Exposure on the Cerebrovascular System with a Focus on the Blood-brain Barrier: Expanding the Awareness of Smoking Toxicity in an Underappreciated Area*. International Journal of Environmental Research and Public Health*, **7**:4111-4126.

Mimica N, Kušan Jukić M, Presečki P, Ivičić M, Braš M, Vrbić LJ, Boban M, Pivac N, Brinar P, Vuksan Ćusa B, Borovečki F, Tomasović Mrčela N, Vitezić D, Fingler M, Šimić G, Vučevac V, Đorđević V, Bilić P, Klepac N, Jukić V, Galić S, Budigam B, Filipčić I, Vidović D, Glamuzina K (2015) Hrvatska strategija borbe protiv Alzheimerove bolesti i drugih demencija – prijedlog nacrta uz nadopune. *Medix*, **117:**111-118.

Morris MC, Tangney CC, Wang Y, Sacks FM, Bennett DA, Aggarwal NT (2015) MIND Diet Associated with Reduced Incidence of Alzheimer's Disease. *Alzheimer's & Dementia*, **11**(9):1007–1014.

Mosconi L, McHugh PF (2015), Let Food Be Thy Medicine: Diet, Nutrition, and Biomarkers' Risk of Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Reports*, **4**:126–135.

Neugroschl J, Wang S (2012) Alzheimer's Disease: Diagnosis and Treatment Across the Spectrum of Disease Severity. *The Mount Sinai Journal of Medicine*, **78**(4):596–612.

Parsons CG, Danysz W, Dekundy A, Pulte I (2013) Memantine and Cholinesterase Inhibitors: Complementary Mechanisms in the Treatment of Alzheimer's Disease. *Neurotoxicity Research*, **24**:358–369.

Payette H, Shatenstein B (2005) Determinants of Healthy Eating in Community-dwelling Elderly People. *Canadian journal of public health*, **96**:3.

Povova J, Ambroz P, Bar M, Pavukova V, Sery O, Tomaskova H, Janout V (2012) Epidemiological of and risk factors for Alzheimer‘s disease: A review. *Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacký, Olomouc, Czechoslovakia*, **156**(2):108–114.

Prince M, Albanese E, Guerchet M, Prina M (2014) *Nutrition and dementia; A review of available research*. Alzheimer's Disease International (ADI), London.

Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu YT, Prina M (2015) *World Alzheimer Report 2015*. Alzheimer's disease international. https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015-sheet.pdf [25.6.2017.]

Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E (2009) Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, **11**:111-128.

Sabbagh MN, Lukas RJ, Sparks DL, Reid RT (2002) The nicotinic acetylcholine receptor, smoking, and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, **4**:317–325.

Salameh TS, Rhea EM, Banks WA, Hanson A (2016) Insulin resistance, dyslipidemia, and apolipoprotein E interactions as mechanisms in cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Experimental Biology and Medicine*, **241**: 1676–1683.

Seneff S, Wainwright G, Mascitelli L (2011) Nutrition and Alzheimer's disease: The detrimental role of a high carbohydrate diet. *European Journal of Internal Medicine*, **22**: 134–140.

Sezgin Z, Dincer Y (2014) Alzheimer's disease and epigenetic diet. *Neurochemistry International*, **78**: 105-116.

Swaminathan A, Jicha GA (2014) Nutrition and prevention of Alzheimer's dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **6**:282.

Venturini L, Perna S, Sardi F, Faliva MA, Cavagna P, Bernardinelli L, Ricevuti G, Rondanelli M (2014) Alzheimer's disease: from genes to nutrition. *European Journal of Inflammation,* **12**:405-414.

Vilibić M (2015) *Primjena psihofarmaka u osoba starije životne dobi uključujući oboljele od demencije*. Zdravo budi. https://www.zdravobudi.hr/clanak/885/primjena-psihofarmaka-u-osoba-starije-zivotne-dobi-ukljucujuci-oboljele-od-demencije [10.8.2017.]

Walker JM, Harrison FE (2015) Shared Neuropathological Characteristics of Obesity, Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease: Impacts on Cognitive Decline. *Nutrients*, **7**:7332-7357.

Walters M, Hackett K, Caesar E, Isaacson R, Mosconi L (2017) Role of Nutrition to Promote Healthy Brain Aging and Reduce Risk of Alzheimer's Disease. *Current Nutrition Report*, **6**:63–71.

Weiqian M, van Wijk N, Cansev M, Sijben JWC, Kamphuis PJGH (2013) Nutritional approaches in the risk reduction and management of Alzheimer's disease. *Nutrition*, **29**:1080–1089.

7. PRILOZI

Prilog 1 Upitnik o učestalosti konzumacije hrane

Anketa o prehrani i zdravlju mozga

Poštovani,

Pred Vama se nalazi anketa koja za cilj ima procijeniti kvalitetu prehrane koja se povezuje sa zdravljem mozga i rizikom za razvoj neurodegenerativnih bolesti (demencija, Alzheimerove bolesti, Parkinsonove bolesti i sl.).
Važni su nam podaci o općim karakteristikama svih ispitanika kao i socio-ekonomske prilike u kojima živite.
Anketa je anonimna, a odgovori koje budete dali ispunjavanjem ove ankete se ni na koji način ne mogu dovesti u vezu s Vama osobno. Rezultati dobiveni ovom anketom će se koristiti isključivo za izradu diplomskih radova dvije studentice Prehrambeno-tehnološkog fakulteta Osijek.
Stoga Vas molimo da pristanete sudjelovati u ovom istraživanju i date iskrene i što preciznije odgovore na postavljena pitanja.

Unaprijed Vam se zahvaljujemo!

Studentice: Anja Bašnec i Barbara Kolarić

Mentor: doc. dr. sc. Ines Banjari

Koje ste godine rođeni? _____ Spol: a) Muškarac b) Žena

Mjesto u kojem živite: _____ Živite (zaokružite): **u braku / rastavljen/ samac**

Koliko djece imate? _____ Koliko ljudi uz Vas živi u domaćinstvu? _____, od toga djece _____

Vi živite u: a) vlastotom stanu/kući b) u domu (staračkI dom) c) sa skrbnicima (uključuje i Vašu djecu)

Vaša stručna sprema: **NK / SSS / VŠS / VSS / mr.sc. / dr.sc.**

Trenutno ste (zaokružite): **NEZAPOSLEN / ZAPOSLEN / U MIROVINI**

Kojim novčanim iznosom raspolažete mjesečno (napišite iznos po osobi domaćinstva)_____

Imate li dijagnozu neke od navedenih bolesti:

a) Kronični gastritis (koliko godina): _____
b) Alzheimerova bolest (koliko godina): _____
c) Parkinsonova bolest (koliko godina): _____
d) Debljina
e) Dijabetes tip 2 (koliko godina): _____
f) Hipertenzija
g) Kronična bolest jetre
h) Drugo (napišite koja bolest): _____

Koliko ste visoki? _____ cm Kolika je Vaša trenutna težina? _____ kg

Je li u zadnja 3 mjeseca došlo do promjene u Vašoj težini?

a) Ne, jednako sam težak
b) Da, smršavio sam
c) Da, udebljao sam se

S obzirom na Vašu trenutnu težinu smatrate da: a) imate višak kilograma

b) imate premalo/malo kilograma
c) moja je težina optimalna

Jeste li u periodu od zadnjih 6 mjeseci imali neki od simptoma (možete zaokružiti više odgovora)?

a) Nadutost
b) Žgaravica
c) Mučnina
d) Povraćanje
e) Bol u stomaku (abdomenu)
f) Bol u crijevima
g) Plinovi
h) Proljev (dijareja)
i) Zatvor (konstipacija)
j) Depresija
k) Zaboravljivost
l) Bezvoljan sam
m) Loša koncentracija
n) Ne mogu povezati osobe i događaje
o) Smušenost
p) Vrtoglavica (blaga)
r) Tremor
s) Drhtavica (a nije mi hladno)
t) Problemi sa spavanjem (isprekidan san, ne mogu zaspati)
u) Promjena u apetitu (povećan ili smanjen)

Imate li problema sa žvakanjem?

a) Nemam jer imam potpuno zdrave zube
b) Nemam jer imam umjetne zube
c) Imam problema sa žvakanjem jer nemam sve zube

Koristite li lijekove?

a) Ne, nikakve
b) Lijekovi protiv bolova (koje i u kojoj dozi): _____
c) Lijekove za smirenje (koje i u kojoj dozi): _____
d) Lijekove za spavanje (koje i u kojoj dozi): _____
e) Drugo (koje i u kojoj dozi): _____

Ako ste ikada probali neke u narodu korištene lijekove, npr. biljne čajeve i sl. napišite koje ste probali i jeste li primijetili nekakav utjecaj na bolest:

_____

_____

S kojom se od navedenih izjava slažete:

a) način prehrane je ključan za moje zdravlje
b) način prehrane je važan ali ne utječe previše na moje zdravlje
c) način prehrane uopće nije važan za moje zdravlje
d) drugo (navedite) _____

Koliko puta na dan jedete? _____

Događa li Vam se da preskačete obroke?
a) ne, nikada
b) da, često (3 do 4 dana u toku nedelje jedem redovno)
c) da, u pravilo (imam 1 do 2 obroka na dan)

Što najčešće jedete (min 5 dana tjedno)?
a) brzi obroci/suho (naresci, u pekari, fast food i sl.)
b) kuhani domaći obrok

Koliko često doručkujete?
a) svaki dan
b) do 5 puta nedjeljno
c) 1 – 2 puta nedjeljno
d) nikada

Koliko često večerate?
a) svaki dan
b) do 5 puta tjedno
c) 1 – 2 puta tjedno
d) nikada

Događa li Vam se da se prejedete?
a) da, uvijek
b) ponekad
c) nikada

Događa li Vam se da pregladite do te mjere da osjetite kruljenje u stomaku?
a) ne, nikada
b) ponekad
c) da, često

Smatrate da jedete hranu koja je:
a) gotovo neslana
b) umjereno slana
c) jako slana

Pušite li? a) DA (koliko godina?) _____
b) NE SADA, no prije sam pušio/la (koliko godina?) _____
c) NE, nikada nisam pušio/la

Ako pušite i sada, koliko cigareta dnevno popušite: a) s vremena na vrijeme
b) 1-4 cigarete dnevno
c) 4-15 cigareta dnevno
d) 15-24 cigareta dnevno
e) 25 i više cigareta dnevno

Šećer (ili sladilo/med) dodajem u već pripremljene napitke (kavu, čaj i sl.), žitarice za doručak, voćne salate i sl.
a) nikada
b) 1 malu žlicu/kockicu šećera
c) 2 male lice/kockice šećera
d) 3 i više malih žličica/kockica šećera

Smatrate li da se brinete za svoje zdravlje? a) DA
b) NE
c) NIJE ME BRIGA

Dodajete li sol svojim obrocima? a) nikada
b) samo kada jelo nije dovoljno slano
c) gotovo uvijek i prije nego probam jelo

Procjena unosa namirnica navedenih u tablici se radi na mjesec dana.
U tablici ispunjavate samo polja kod namirnica koje ste prošli mjesec jeli. Ako neku namirnicu niste jeli prošli mjesec, precrtajte ju.
Koliko često jedete neku namirnicu označavate u koloni koja odgovara Vašoj učestalosti konzumacije, npr. mlijeko punomasno pijete 2 puta dnevno.
Količinu koju ste pojeli upisujete pod **Vaša porcija** i odnosi se na količinu hrane koju jedete u jednom obroku i to:

1) ako je Vaša porcija ista kao i srednja porcija onda stavite S,
2) ako je Vaša porcija upola manja stavite M,
3) ako je Vaša porcija 1,5 do 2 puta veća stavite V.

Najbolje bi bilo upisati **točnu količinu hrane** (npr. 350 ml mlijeka, 5 jaja i sl.) koju pojedete u jednom obroku.

NAMIRNICA	KOLIKO ČESTO								KOLIČINA	
	2+ X /DAN	1 X /DAN	3-5 X TJ	2-3 X TJ	1 X TJ	2-3 X MJ	1 X MJ	RIJEĐE	srednja porcija	Vaša porcija
Kruh bijeli/polubijeli		x								S
Sir svježi (posni)				x						S
Povrće korjenasto (mrkva, celer korijen, peršin...)			x							S

NAMIRNICA	KOLIKO ČESTO								KOLIČINA	
	2+ X /DAN	1 X /DAN	3-5 X TJ	2-3 X TJ	1 X TJ	2-3 X MJ	1 X MJ	RJEĐE	srednja porcija	Vaša porcija
Kruh bijeli/polubijeli									2 kriške (100 g)	
Kruh crni, integralni, raženi, kukur.									2 kriške (100 g)	
Riža									2 velike žlice (80 g)	
Tjestenina									2 velike žlice (150 g)	
Zob (zobena kaša)									½ zdjelice ili 4 jušne žlice	
Muesli i slične žitarice za doručak									½ zdjelice ili 4 jušne žlice	
Govedina									1 odrezak (veličine dlana)	
Teletina									1 odrezak (veličine dlana)	
Janjetina									1 odrezak (veličine dlana)	
Svinjetina									1 odrezak (veličine dlana)	
Mesni proizvodi (salama, hrenovke, pašteta i sl.)									2 kriške rukom rezane (60 g)	
Suhomesnati proizvodi (kobasica, šunka i sl.)									2 kriške rukom rezane (60 g)	
Svinjska ili teleća jetra									100 g	
Pileća jetrica									100 g	
Piletina									1 odrezak ili 1 batak	
Puretina									1 odrezak ili ½ batka	
Riba morska (skuša, oslić, brancin...)									1 cijela ili 150 g	
Riba rječna (som, šaran, smuđ, pastrmka...)									1 cijela (pastrmka, smuđ) ili 2 odreska	
Morski plodovi (školjke, škampi, hobotnica, lignje...)									60 g (1 šaka miješanih)	
Konzervirana riba (sardina, srdela ili skuša)									1 velika konzerva	
Konzervirana tunjevina									1 velika konzerva	
Riblji štapići (panirani)									4 kom (mala)	
Jaja									2 kom	
Mlijeko punomasno									1 šalica ili 2,5 dcl	
Mlijeko 2,8% mm									1 šalica ili 2,5 dcl	
Mlijeko 1,5% mm ili manje									1 šalica ili 2,5 dcl	
Sir tvrdi (Edamer, Gouda...)									1 kriška (rukom rezano) ili 4 mašinom	
Sir svježi (punomasni)									1 jušna žica ili 60 g	
Sir svježi (posni)									1 jušna žica ili 60 g	
Sir topljeni (trokutići, listići)									2 trokutića ili 4 listića	
Kiselo vrhnje (punomasno)									1 jušna žlica	
Kiselo vrhnje (12% mm)									1 jušna žlica	
Vrhnje za kuhanje									200 ml	
Jogurt običan, kefir, kiselo mlijeko									1 kom ili 200 ml	
Jogurt grčki tip									1 kom	

Jogurt probiotik (AB kultura, fortia, balans...)									1 kom	
Krumpir (kuhani, prženi, pečeni ili pire)									2 srednja krompira ili 200 g	
Povrće korjenasto (mrkva, celer korijen, peršin...)									½ tanjura (140 g)	
Kupusnjače (kelj, kupus, prokulica, cvjetača, brokula...)									1 tanjur (320 g)	
Mahunarke (mahune, grah, grašak...)									1 tanjur (320 g)	
Povrće u obliku jela (kuhani špinat, blitva, kupus, poriluk..)									1 tanjur (320 g)	
Povrće u obliku salate (kupus, krastavci, miješana, zelena...)									1 zdjelica (180 g)	
Banane									1 kom	
Agrumi (naranča, mandarina, limun, grejp...)									120 g očišćeno (1 velika ili 2 male)	
Ostalo voće (jabuke, kruške, breskve, kajsije...)									1 velika ili 2 manje (100g)	
Bobičasto voće (borovnice, kupine, maline...)									100 g	
Orašasti plodovi (bademi, lješnjaci, orasi...)									10 g (1/2 šake)	
Sjemenke (suncokret, buča, lan, kikiriki nesoljeni, chia...)									20 g (1 šaka)	
Maslinovo ulje									1 jušna žlica (10 g)	
Druga biljna ulja (suncokretovo, bučino...)									1 jušna žlica (10 g)	
Maslac									1 mala žličica (10 g)	
Margarin									1 mala žličica (10 g)	
Svinjska mast									1 jušna žlica (25 g)	
Brza hrana (hamburger, pizza, burek, hot-dog, topli sandwich...)									1 komad	
Slatkiši kupovni (čokolada, keksi, napolitanke...)									2 reda čokolade, 4 napolitanke	
Sladoled									2 kugle ili 1 mali	
Kolači i torte (s filom)									1 komad	
Kolači suhi									3 mala	
Slane grickalice (chips, flips, štapići, ribice, kokice...)									½ zdjelice ili 50g	
Žestoka pića (rakija, konjak, vinjak...)									0,3 dcl	
Vino crno									2 dcl	
Vino bijelo									2 dcl	
Pivo									0,5 l	
Sok gazirani									2,5 dcl	
Sirupi (za razrjeđivanje)									2,5 dcl	
Cedevita i slični sokovi									2,5 dcl	
Voda (obična ili mineralna, voda iz slavine/flaširana)									2,5 dcl	
Kava (instant, turska, cappucino iz vrećice)									1,5 dcl	
Čaj (sve vrste)									2,5 dcl	