

# Uloga statina u prevenciji vaskularne demencije

---

**Vukasović, Rafaela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:025268>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-04-20**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine  
Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Rafaela Vukasović**

**Uloga statina u prevenciji vaskularne  
demencije**

**Diplomski rad**



**Zagreb, 2014.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Branka Malojčića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013/2014.

## **Popis i objašnjenje kratica**

**AD** – Alzheimerova bolest (*engl. Alzheimer Disease*)

**VaD**- vaskularna demencija (*engl. vascular dementia*)

**HMG CoA-reduktaza** – 3-hidroksi-3-metilglutaril koenzim A -reduktaza

**LDL** – lipoproteini niske gustoće (*engl. low density lipoprotein*)

**VLDL** – lipoproteini vrlo niske gustoće (*engl. very low density lipoprotein*)

**HDL** - lipoproteini visoke gustoće (*engl. high density lipoprotein*)

**PPAR** - peroksisomnim proliferatorom aktivirani receptori (*engl. peroxisome proliferator activated receptor*)

**AChE** -acetilkolin-esteraza (*engl. acetylcholin esterase*)

**BuChE** -butirilkolinesteraza (*engl. butyrylcholinesterase*)

**BMI** –indeks tjelesne mase (*engl. body mass index*)

**DLM** –demencija sa Lewyjevim tjelešcima (*engl. dementia with Lewy bodies*)

**MCI** –blagi kognitivni poremećaj (*engl. mild cognitive impairment*)

**MMSE** – mini mental status (*engl. mini mental state examination*)

**MoCA** – Montrealska ljestvica kognitivne sposobnosti (*engl. Montreal cognitive assessment*)

**TMT** – test povezivanja (*engl. trail making test*)

**FAQ** –upitnik o svakodnevnim aktivnostima (*engl. Functional Activities Questionnaire*)

**APOE-4** – apolipoprotein E -4

|                                                       |           |
|-------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Sažetak</b>                                     | <b>1</b>  |
| <b>2. Summary</b>                                     | <b>2</b>  |
| <b>3. Uvod</b>                                        | <b>3</b>  |
| 3.1. Statini                                          | 3         |
| 3.1.1 Otkriće statina                                 | 3         |
| 3.1.2 Učinci lipida na statine                        | 4         |
| 3.1.3 Ne-lipidni učinci statina                       | 5         |
| 3.1.4 Vrste statina                                   | 6         |
| 3.1.5 Nuspojave statina                               | 6         |
| 3.2. Demencije                                        | 7         |
| 3.2.1 Definicija vaskularnih demencija                | 8         |
| 3.2.2 Uzroci i rizični faktori                        | 9         |
| 3.2.3 Simptomi i tijek bolesti                        | 10        |
| 3.2.4 Terapijske mogućnosti                           | 11        |
| <b>4. Rasprava</b>                                    | <b>12</b> |
| 4.1 Ograničenja studija o učinku statina na demencije | 12        |
| 4.1.1 Laboratorijski pokusi                           | 14        |
| 4.1.2 Klinička istraživanja                           | 15        |

|                      |    |
|----------------------|----|
| <b>5. Zaključak</b>  | 16 |
| <b>6. Zahvale</b>    | 17 |
| <b>7. Literatura</b> | 18 |
| <b>8. Životopis</b>  | 23 |

## 1. Sažetak

Rafaela Vukasović

Razni oblici kognitivnih poremećaja čine heterogenu skupinu u rasponu od blagih oštećenja do patoloških i starenjem izazvanih demencija. Najčešći među njima su vaskularna demencija (VaD) te Alzheimerova bolest (engl. Alzheimer's Disease, AD) i to kod osoba starijih od 65 godina. Razvoj demencije tipa AD može biti potaknut, a tipa VaD izravno uzrokovan lječivim somatskim stanjima, prvenstveno bolestima kardiovaskularnog sustava. Naime bolesti poput hipertenzije, hiperlipidemije, ateroskleroze, ali i dijabetesa dovode do oštećenja u cirkulaciji središnjeg živčanog sustava te uzrokuju krvarenja, ishemiju i ireverzibilna oštećenja tkiva (moždani udar) koja se, zahvate li ključne regije mozga, posljedično očituju u obliku demencija. Ovakva poveznica postavlja pitanje o farmakološkim učincima lijekova za kardiovaskularne poremećaje u primarnoj ili sekundarnoj prevenciji demencija. Skupina vrlo potentnih lijekova, koja se koristi za liječenje kardiovaskularnih bolesti, su statini odnosno inhibitori 3-metil-3-hidroksiglutaril-koenzim A reduktaze (HMG CoA –reduktaza) koji utječu na metabolizam kolesterola i snižavaju njegove vrijednosti u plazmi. Osim učinka na hiperlipidemiju, ova skupina lijekova sprječava razvoj ateroskleroze ili njeno daljnje napredovanje, a svojim protuupalnim učincima stabilizira plak i uzrokuje regeneraciju endotela. Još jedna bitna karakteristika statina je inhibicijsko djelovanje na acetilkolin-esterazu (AChE) koja potiče stvaranje plakova tipičnih za AD. Cilj ovog preglednog rada je utvrditi dosadašnja saznanja i istraživanja o ulozi statina u liječenju demencija.

KLJUČNE RIJEČI: *vaskularna demencija, Alzheimerova bolest, moždani udar, kolesterol, statini*

## 2. Summary

Rafaela Vukasović

Cognitive decline describes a heterogeneous condition with cognitive changes between mild impairment, normal ageing and dementia. The most common ones among population older than 65 years are Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VaD). Cognitive impairment or dementia can be promoted or caused by treatable somatic factors, mainly cardiovascular disease. Hypertension, hyperlipidaemia, atherosclerosis and diabetes cause vascular damage which lead to bleeding, ischemia and irreversible tissue damage (stroke) which presents with various dementia symptoms. According to this link the question remains, can we use cardiovascular drugs to prevent or to treat dementia. Very potent cardiovascular drugs, statins (inhibitors of HMG-CoA reductase), play an important role in metabolism of cholesterol by decreasing its concentration in blood. This effect inhibits progression or occurrence of hypertension, atherosclerotic plaque and because of an anti-inflammatory effects statins stabilize the plaque and stimulate endothelial regeneration. Statins also inhibit acetylcholinesterase (AChE), molecule that induces production of plaque specific for AD. The aim of the study was to determine so far knowledge and research papers about potentially preventive role of statins in vascular dementia.

KEY WORDS : *vascular dementia , Alzheimer Disease, stroke , cholesterol , statins*

### 3. Uvod

#### 3.1. Statini

Statini su vrlo učinkoviti lijekovi koji pomažu u snižavanju razine lipida u krvi. Spadaju u najvažniju skupinu hipolipemika, u inhibitore HMG CoA-reduktaze (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A reduktaze). Ostale skupine hipolipemika su derivati fibrične kiseline te adsorbensi žučnih kiselina. Od nabrojenih osnovnih skupina statini se najviše propisuju i to u svrhu primarne i sekundarne prevencije koronarnih incidenata zbog čega i spadaju u skupinu deset najpropisivanijih lijekova u zapadnim zemljama (Hamilton-Craig 2014). Vrlo su učinkovit u liječenju onih hiperlipidemija u kojima prevladava poremećaj u metabolizmu kolesterola budući da su strukturni analozi HMG-CoA (3-hidroksi-3-metilglutaril-koenzim A) i inhibiraju HMG CoA-reduktazu, koja je ključni enzim u sintezi mevalonata i endogenog kolesterola (Beltowski 2002). Osim značajnog utjecaja na metabolizam kolesterola statini igraju veliku ulogu i u inhibiciji proteina upalne kaskade te na brojne druge procese u organizmu što zovemo pleiotrofnim efektima statina, o čemu će kasnije biti riječ (Ikeda 2001).

##### 3.1.1 Otkriće statina

Statine su 1971. godine otkrili Akira Endo i Masao Kudora iz Tokia. Eksperimentirajući sa plijesnima otkrili su da luče tvari koje inhibiraju određene enzime te im pomažu da se obrane od drugih gljivica. Spojevi koje su plijesni lučili inhibirali su enzim HMG-CoA reduktazu koja sintetizira mevalonat, preteču ergosterola, sastavnog dijela stijenke mnogih mikroorganizama. Potaknuti otkrićem odlučili su istražiti utjecaj takvih spojeva na ljudski organizam i metabolizam kolesterola.

Prvi prototip današnjih statina ispitan na ljudima bio je mevastatin a izoliran je iz plijesni *Penicillium citrinum*. Nedugo nakon toga iz plijesni *Aspergillus terreus* izoliran je lovastatin, prvi statin koji je prošao sva klinička istraživanja i odobren za terapijsku primjenu u ljudi. Ostali danas korišteni statini su simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin te fluvastatin (Endo 2010)

### 3.1.2 Učinci lipida na statine

Statini preko inhibicije HMG-CoA-reduktaze smanjuju sintezu kolesterola u jetri s posljedično povećanom sintezom LDL receptora (*engl. low-density lipoprotein*), povećanom brzinom katabolizma LDL i jetrenom ekstrakcijom preteče LDL –VLDL (*engl. very low-density lipoprotein*) iz krvi što dovodi do najvažnijeg biokemijskog učinka statina- sniženje koncentracije LDL u plazmi. Statini također povećavaju HDL (*engl. high-density lipoprotein*) kolesterol i umjereno smanjuju trigliceride u plazmi (Katzung 2011). U zadnjih nekoliko godina istraživanja pokazuju da učinci statina na lipide mogu biti posredovani i aktivacijom specifičnih peroksisomnim proliferatorom aktiviranih receptora (*engl. peroxisome proliferator activated receptor, PPAR*). PPAR receptori spadaju u skupinu nuklearnih hormonskih receptora a glavna uloga im je regulacija enzima putem transkripcije te drugih proteina koji su bitni za očuvanje energetske homeostaze. Aktivirani su različitim ligandima, od endogenih poput masnih kiselina , do egzogenih poput antilipidnih lijekova. Na ovaj način sudjeluju u regulaciji metabolizma lipida u jetri, srcu, bubrezima i mišićima (Yano 2007).

### 3.1.3 Ne-lipidni učinci statina

Ne-lipidni učinci statina nazivaju se još i pleiotropni učinci (izvedenica iz grčkih riječi *pleio*-mnogo i *trepein*-utjecaj), a obuhvaćaju utjecaj statina na endotelnu disfunkciju, upalnu reakciju, stabilnost plaka i trombogenezu. Navedeni učinci važni su za modifikaciju ateroskleroze, kardiovaskularnih bolesti i za ovaj rad najvažnije, bolesti središnjeg živčanog sustava. Mevalonat, koji nastaje iz HMG-CoA pod djelovanjem HMG-CoA reduktaze, nije samo prethodnik kolsterola nego i steroidnih izoprenoidnih spojeva poput ubikvinona i dolikola. Statini na taj način, inhibirajući izoprenoide, inhibiraju i proteine upalne kaskade (poput Ras i Rac- kinaze) te utječu na patogenezu ateroskleroze (Fabijanić 2010). Uočeni povoljni ne-lipidni učinci statina su: smanjena sklonost agregacije trombocita, antitrombotsko djelovanje, pojačana fibrinoliza, povećana neovaskularizacija ishemičnog tkiva, imunosupresija (Katzung 2011). O učincima statina na metabolizam kolsterola u mozgu postoje brojna istraživanja i podaci. Neki od njih ukazuju na protektivni učinak ovih lijekova na razvoj demencije, vjerojatno kroz modulaciju sinteze kolesterola u mozgu te snižavanju njegovih plazmatskih vrijednosti (Cibickova 2008). Bitno je naglasiti još jednu protektivnu ulogu statina u razvoju demencija. Prema kolinergičkoj hipotezi o Alzheimerovoj bolesti (AD), pronađena je poveznica između smanjenja kvalitete memorije i učenja te deficita u presinaptičkoj kolinergičkoj neurotransmisiji. Acetilkolin-esteraza (AChE), enzim koji razgrađuje acetilkolin u sinapsi, potiče agregaciju A $\beta$  (amiloid-beta) i stvaranje amiloidnih plakova karakterističnih za ovu demenciju (Alvarez 1997). Eksperimentalni podaci dobiveni na miševima pokazuju da statini imaju inhibicijski učinak na aktivnost AChE te tako djeluju protektivno na središnji živčani sustav i pomažu oporavku memorijskih disfunkcija (Dalla 2010).

#### 3.1.4 Vrste statina

Lijekove iz skupine statina dijelimo u dvije generacije. Prva generacija lijekova dobiva se ili fermentacijom iz mikroorganizama poput *Aspergillus terreus*-a (lovastatin) ili polusintetskim putem (simvastatin i pravastatin) a druga generacija statina dobiva se isključivo sintetskim putem (atorvastatin, fluvastatin i rozuvastatin). Osnovne razlike temelje se na efikasnosti, duljini djelovanja te nekim specifičnostima. Jedan od najčešće propisivanih – simvastatin je predlijeak koji se hidrolizira u svoj aktivan oblik,  $\beta$ -hidroksi kiselinu (simvastatinsku kiselinu) snažni inhibitor HMG-CoA reduktaze. Važnija značajka mu je da uz pravastatin i lovastatin smanjuje incidenciju infarkta te smanjuje smrtnost nakon preboljenja istog. Nova istraživanja pokazuju da djeluje povoljno i na redukciju osteoporoze, multiple skleroze ta Alzheimerove bolesti. Još jedan bitan lijek iz ove skupine- pravastatin, dokazano smanjuje učestalost moždanog udara i djeluje protektivno na neurone. Posebnost flumastatina koji, unatoč najslabijoj efikasnosti u snižavanju razine LDL u krvi, pokazuje jedinstvenu antioksidacijsku aktivnost kod hiperlipidemije i dijabetesa ( Chong 2001).

#### 3.1.5 Nuspojave statina

Iako su statini prilično učinkoviti i često propisivani lijekovi te djeluju blagotvorno na krvožilni sustav ipak mogu imati blage ali i ozbiljnije štetne učinke. Blaže nuspojave koje se javljaju i koje nisu indikacija za prekid liječenja su gastrointestinalni poremećaji poput opstipacije, mučnine i povraćanja zatim nesanica, osipi, malaksalost i glavobolje (Katzung 2011). Ozbiljnije nuspojave su miotoksičnost koja se javlja u raznim oblicima od miopatija, mialgija, miozitisa do najteže –rabdomiolize te prema novijim istraživanjima dijabetes . Prema istraživanju iz 2004. godine utvrđeno je da se rabdomioliza, iako teška nuspojava, javlja rijetko te da je učestalost

rabdomiolize među 10 000 ispitanika koji su statine uzimali godinu dana bila je 0,44%, čak i u kombinaciji sa fibratima rizik se poveća tek za 0,12% (Shek 2001). Prema istraživanju iz 2009. godine također je utvrđeno da visoke vrijednosti kreatin-kinaze najčešće ne dovode do rabdomiolize niti su apsolutna indikacija za prekid liječenja. Čak 87% promatranih pacijenata imalo je vrijednosti CK više i do tri puta od uobičajenih a 3% ispitanika imalo je vrijednosti čak 5 do 10 puta veće od uobičajenih. Unatoč visokim rezultatima nitko od ispitanika nije razvio rabdomiolizu i samo mali broj osjećao je bolove u mišićima (Glueck 2009). Jedini statin za kojeg je potvrđeno da izaziva rabdomiolizu je cerivastatin koji je nakon puštanja u prodaju 2001. godine izazvao 385 slučajeva rabdomiolize te 52 smrtna slučaja zbog zatajenja bubrega te apneje. Naravno nakon događaja navedeni lijek je povučen iz prodaje (Ozdemir 2000). Još jedna moguća nuspojava o kojoj se sve više govori je pojava dijabetesa. Prema najnovijim istraživanjima statin koji potencijalno igra ulogu u nastanku dijabetesa je rosuvastatin, no samo kod ispitanika koji su spadali u rizičnu skupinu i prije same terapije ovim lijekom. Kao rizični čimbenici uzeti su povišen BMI (*engl. body mas index*), pušenje, smanjena tjelesna aktivnost, pojavnost dijabetesa u obitelji, granično povišene vrijednosti glukoze i lipida u krvi. Ispitanici kod kojih nisu nađeni rizični čimbenici tokom terapije rosuvastatinom nisu pokazali nikakva pogoršanja u nalazima niti povećanje rizika za razvoj dijabetesa (Park 2014).

### **3.2 Demencije**

Demencije su definirane kao skup stanja koje karakterizira progresivan poremećaj sadržaja (kvalitete) svijesti uz potpuno očuvanu budnost. Manifestiraju se progresivnim slabljenjem radne memorije i pamćenja te oštećenjem ostalih kognitivnih funkcija poput govora, pažnje, orijentacije u vremenu i prostoru te oštećenjem izvršnih funkcija. Uglavnom se radi o stečenim,

generaliziranim te najčešće progresivnim poremećajima koji u konačnici u potpunosti ometaju samostalnost i normalno funkcioniranje pojedinca te ga čine ovisnim o okolini (Sundar 2004). Najčešće demencije su Alzheimerova bolest (AD) te vaskularna demencija (VaD) potom slijede miješani oblik demencije (istovremeno postojanje AD i VaD) te demencija sa Lewyjevim tjelešcima (*engl. DLM- dementia with Lewy bodies*) na koje otpada znatno manji broj oboljelih u populaciji. Prema istraživanju iz 2013. godine od ukupnog broja oboljelih od dementnog sindroma 60-70% ispitanika bolovalo je od AD a preostalih 20-30% odnosio se ili na VaD ili na miješani oblik, dakle kombinacija ionako najčešćih oblika bolesti (Lin 2013). Probirni testovi, koji služe za rano otkrivanje demencija, su ili izravni testovi kognitivnih sposobnosti ili funkcionalne procjene na temelju razgovora sa ispitanikom. Najčešće korišteni testovi kognitivnih sposobnosti su Mini Mental Status Test –MMSE (*engl. Mini Mental State Examination*), Montrealska ljestvica kognitivne procjene – MOCA (*engl. Montreal cognitive assessment*) te Trail making test – TMT. U procjene kvalitete testa za demenciju značajni su njegova specifičnost i osjetljivost. Tako je primjerice osjetljivost MMSE testa od 71 do 92% a specifičnost mu je od 56 do 96%. To nas dovodi do prediktivnih vrijednosti MMSE testa, koja u populaciju sa učestalošću demencija od 10 %, može iznositi od 15 do 72%. Glavni nedostatak MMSE testa je to što rezultat uvelike ovisi o godinama, edukaciji te nacionalnost ispitanika. Pokazalo se da je najtočniji za bijelce sa minimalno završenim srednjoškolskim obrazovanjem. Zbog toga je rezultate nužno interpretirati uz dostupne korekcije za dob i edukaciju. Testovi funkcionalne procjene, poput najčešćeg, upitnika o svakodnevnim aktivnostima –FAQ (*engl. Functional Activities Questionnaire*) pokazali su znatno veću specifičnost i osjetljivost i to od 90%. Razlog ovakvog rezultata je sposobnost testa da individualizira rezultate i da se prilagodi pojedincu i njegovim svakodnevnim aktivnostima. Jedina mana je što nisu obuhvaćene sve aktivnost, bilo funkcionalne bilo kognitivne (Heun 1998).

### 3.2.1 Definicija vaskularnih demencija

Vaskularne demencije, kao što sam naziv kaže, nastaju usljed smetnji i poremećaja moždanog krvotoka što u konačnici dovodi do ireverzibilnih oštećenja moždanog tkiva i razvoja dementnog sindroma s već navedenim simptomima. Često su posljedica dugotrajne hipertenzije, dijabetesa, aterosklerotskih plakova te malformacija žila koje opskrbljuju središnji živčani sustav. Nastaju nakon cerebrovaskularnih incidenata odnosno moždanog udara (Gorelick 2011).

### 3.2.2 Uzroci i rizični faktori

Najčešći načini nastanka vaskularnih demencija su: 1) multipli moždani udari u područjima koje opskrbljuju velike krvne žile, tzv multiinfarktna demencija, 2) multipli lakunarni infarkti u bazalnim ganglijima i/ili subkortikalnoj bijeloj tvari, tzv. Binswangerova bolest, često stanje kod bolesnika sa dugotrajnom hipertenzijom ili dijabetesom 3) pojava pojedinačnih infarkta ali u područjima mozga važnima za kognitivne funkcije, tzv. strateška infarktna demencija 4) opsežna intracerebralna krvarenja te 5) generalizirana hipoksija u stanjima kardijalnog aresta (Brinar 2011). Glavni čimbenici rizika su : 1) dob- 3-11% stanovništva starijih od 65 godina te 25-47% stanovništva starijih od 85 godina pati od nekog oblika demencije 2) krvno srodstvo- ukoliko postoji pojavnost demencija u obitelji rizik za oboljevanje svakog člana je otprilike 39% , što je dvostruko više nego u ostatku populacije 3) apolipoprotein E-4 (APOE-4) alel je dokazano genetski rizični čimbenik za razvoj demencija. Njegova učestalost u populaciji je 20 do 30 % no u pacijenata sa demencijama učestalost

je 45 do 60 % 4) kardiovaskularne bolesti poput hipertenzije također pogoduju razvoju demencije zbog negativnog učinka na krvožilni sustav (Blacker 2000).

### 3.2.3 Simptomi i tijek bolesti

U vaskularnoj demenciji postoje brojni simptomi koji se gotovo uvijek isprepliću sa simptomima drugih demencija i bolesti. Zbog raznolikosti u manifestaciji simptome dijelimo u tri osnovne skupine: simptomi zahvaćenosti neurološkog sustava, potom zahvaćenosti kognitivnih funkcija i na kraju emotivne poteškoće. Neurološki simptomi javljaju se u ranom stadiju, neposredno nakon moždanog udara i to u obliku fokalnih neuroloških ispada (jednostrana oduzetost ili utrnulost udova, poteškoće gutanja i govora, poteškoće u koordinaciji pokreta) ovisno o mjestu cerebrovaskularnog incidenta i volumenu zahvaćenog tkiva. Vrlo česte su i smetnje ravnoteže sa padovima, koji su ponekad jedini i prvi znak demencije, te smetnje u funkciji mokraćnog mjehura u obliku inkontinencije. Simptomi zahvaćenosti kognitivnih funkcija su karakteristična nagla pojava demencije, ali i izražene smetnje u zapažanju i koncentraciji, usporenost razmišljanja, poteškoće u izvršnim funkcijama ( postavljanje ciljeva, sposobnost odlučivanja, planiranje, rješavanje problema ) te poteškoće u fluentnosti govora. Emotivne poteškoće javljaju se u obliku depresije, apatije te čestih varijacija u raspoloženju (Burke 1999). Diferencijalno dijagnostička razlika VaD prema AD je nagli početak samih simptoma demencije, ali poteškoće i u drugim kognitivnim funkcijama, fluktuacija simptoma zbog čega je teško predvidjeti različite faze bolesti, ali i sam tijek, noćni nemir i lutanje, emotivna nestabilnost te inkontinencija već u ranoj fazi bolesti. Prognoza vaskularnih demencija ovisi o brojnim čimbenicima poput lokalizacije vaskularnog incidenta i uloge moždanog tkiva koje ono zahvaća, potom o stanju samog pojedinca, rizičnim faktorima i postojećim bolestima. To objašnjava

varijabilnost u ishodu, stoga se kod nekih osoba ne razviju ireverzibilne posljedice dok kod nekih završi smrtnim ishodom ili trajnim invaliditetom (Posada-Duque 2014 ).

### 3.2.4 Terapijske mogućnosti

Budući da klinička slika varira i da su potrebe pojedinih bolesnika različite ne postoji jedinstvena terapija već je pristup individualiziran i obuhvaća sve tri skupine simptoma. Prvenstveno se terapija bazira na liječenju uzroka, odnosno vaskularnih poremećaja i bolesti. U tu svrhu koriste se antihipertenzivi koji sprječavaju ponovno javljanje infarkta, ograničavaju oštećenje, potpomažu procesu cijeljenja, a kod blažih oblika demencija usporavaju njihov progresivni tijek, koji kod težih kliničkih slika nije zabilježen (Pantoni 2000). Isto tako, istraživanja su pokazala da često korišteni lijekovi poput nimodipina i aspirina nemaju značajniji utjecaj na vaskularnu demenciju (Williams 2000). Ponekad se liječenje simptoma demencije provodi pripravcima poput ginka bilboa-e , vitamina E te estrogena. Meta- analize pokazale su je kod pacijenata koji su uzimali ginko bilbou zabilježen napredak u rehabilitaciji od 3% u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo, što nije statistički značajan rezultat (Oken 1998). Dok se kod pacijenata koji su uzimali vitamin E ili estrogene nije zabilježila nikakva klinički značajna razlika u odnosu na one koji su primali placebo (Mulnard 2000). Terapije koje dokazano pomažu pacijentima su naravno fizikalna rehabilitacija i lijekovi iz skupine inhibitora kolinesteraze (donepezil , galantamin, rivastigmin). Istraživanja pokazuju da su nakon 6 mjeseci terapije sa donepezil (inhibitor AChE) ispitanici sa blagim oblikom demencije odgodili progresiju bolesti za 7 mjeseci, a oni sa umjerenom demencijom za 2 do 5 mjeseci (Roman2010 ). Statini kao potencijalna terapija sve više dolaze u obzir upravo zbog već navedenog

utjecaja na AChE. Učinak statina na smanjivanje rizika za razvoj Alzheimerove bolesti dokazan je u opservacijskim i prospektivnim populacijskim studijama koje su pratile bolesnike između 5 i 9 godina, a veličina uzorka bila je između 1.674 i 6.992 bolesnika. Zanimljivo je da se učinak statina nije razlikovao ovisno o tome jesu li lipofilni ili hidrofilni (Haag 2009).

Placebom kontrolirane studije (HPS i PROSPER) na značajno većim uzorcima ispitanika, međutim, nisu uspjele dokazati pozitivan učinak statina na prevenciju razvoja demencije. Ipak, navedenim se studijama može prigovoriti uključivanje ispitanika starije životne dobi (do 80, odnosno do 82 godine) i neadekvatan način primjene kognitivnih testova (McGuinness 2009). Čini se da bi u bolesnika starije životne dobi kolesterol mogao imati protektivno djelovanje na kognitivne funkcije (Panza 2007).

## **4. Rasprava**

### **4.1 Ograničenja studija o učinku statina na demencije**

Prilikom analize brojnih radova i kliničkih pokusa rezultati koji se pojavljuju su kontradiktorni. Epidemiološke studije pokazuju pozitivni, negativni i nikakav utjecaj statina na kogniciju dok prospektivne studije uglavnom pokazuju ili sniženu incidenciju demencija kod ispitanika koji su uzimali statine ili utvrđuju nedovoljnu povezanost među istima (Rojas-Fernandez 2012). Čimbenici koji bi mogli utjecati na ovakve rezultate su pitanje veličine uzorka, standardizacija kognitivnih testova, duljina trajanja kliničkih ispitivanja i poteškoće pri dijagnostičkom i kliničkom razlikovanju osoba sa normalnom neoštećenom kognicijom i onih sa blagim kognitivnim poremcajem-MCI (*engl. mild cognitive impairment*). Dakle, da bi rezultati bili što vjerodostojniji potrebno je ne samo uključiti veliki broj ispitanika već ih prema laboratorijskim i kliničkim testovima podijeliti u različite skupine. Osnovni promatrani parametri su početna razina kolestrola, postojeće kardiovaskularne bolesti, dob i spol ispitanika, terapija koju trajno uzima, osobito bitno ako već

uzima statine te jako bitan mini mental status test –MMSE. Putem MMSE dijelimo ispitanike na one sa urednom kognicijom, one sa blagim kognitivnim poremećajem – MCI te na osobe sa demencijom u svom blagom, umjerenom ili razvijenom obliku (Li 2010). Studija bi trebala trajati nekoliko godina jer se utvrdilo da studije koje su trajale 6 do 12 mjeseci pokazuju velika odstupanja među ispitanicima iste skupine što znači da za valjane rezultate i zaključke trebamo prikupiti što više podataka kroz što dulji period kako bi minimalizirali utjecaj fizioloških oscilacija i standardizirali rezultat. Još jedna prepreka na koju se nailazi tiče se kognitivnih testova i razlikovanju blagih poremećaja od urednih kognitivnih funkcija. Već navedeni problemi sa testovima, bilo kognicije bili testovima izvršnih funkcija, su mogućnost prikrivanja ili preuveličavanja problema zbog ovisnosti rezultata o dobi, edukaciji te nacionalnost ispitanika. Vođeni tom činjenicom utvrđeno je da za što točnije rezultate postoji potreba za individualiziranim pristupom ispitanicima kako bi se eliminirao utjecaj navedenih čimbenika te zasebna evaluacija domena poput pamćenja, pažnje, govora i izvršnih funkcija koju, naravno ocjenjuje stručna osoba. Na rezultate može utjecati i situacija u kojoj ispitanici sa kardiovaskularnim bolestima i rizičnim čimbenicima nakon propisivanja terapije statinima povećaju brigu za svoje zdravlje i promijene način života te posljedično ostvaruju bolje rezultate na testovima tokom studije. Moguća je i obrnuta situacija kod ispitanika koji su i prije same studije koristili statine i imaju zabilježen oblik demencije: oni uglavnom ne ostvaruju pozitivne rezultate, dapače njihovo kognitivno stanje će se vrlo vjerojatno pogoršavati, no bitno je zabilježiti kojim brzinom. Česte pogreške javljaju se i zbog studija u kojima su ispitanici pretežito volenteri. Osobe koje dobrovoljno pristaju na sudjelovanje u raznim studijama obično su mlade i zdrave osobe što uglavnom rezultira pojavom pozitivnih rezultata i nedostatka stvarne patologije. Kako bi se izbjegle ovakve pogreške i ostvario relevantan rezultat nužno je odabrati što reprezentativniji uzorak zatim detaljno testiranje ispitanika, prije same studije, te ih na temelju tih rezultata pravilno razvrstati u različite skupine. Nakon formiranja skupina treba uskladiti prethodno utvrđeno zdravstveno stanje sa očekivanjima od tih ispitanika i ne promatrati glavni ishod već njegov odnos sa početnim stanjem i realno postavljenim ciljevima (Rockwood 2002).

#### 4.1.1 Laboratorijski pokusi

O samim učincima kolesterola na središnji živčani sustav postoje brojni podaci, neki od njih ukazuju na protektivan učinak statina na razvoj demencije i to putem modulacije sinteze kolesterola u mozgu. Cibickova i sur. (2008) su u istraživanju pokazali kako su simvastatin i atorvastatin, oba lipofilna lijeka, smanjila sintezu kolesterola u mozgu štakora pri tom ne izazivajući promjene u plazmatskom kolestrolu, što potvrđuje njihovu pretpostavku o lokalnom učinku ovih lijekova (Cibickova 2008). U drugom istraživanju (2009.), u kojem se u štakora ispitivao učinak simvastatina, atorvastatina i hrane bogate kolesterolom na patofiziološke mehanizme demencija dokazano je suprotno, tj. da su oba statina smanjila kolesterol u plazmi, ali bez učinka na ukupni kolesterol u mozgu. Također, nisu zabilježene promjene u aktivnosti acetilkolinesteraze (AChE), koncentraciji amiloida beta ( $A\beta$ ) i HMG-CoA-reduktazi (Cibickova 2009). Rezultati ovih pokusa navode nas na zaključak kako u mozgu postoje za sada još uvijek nerazjašnjene interakcije između statina i sinteza kolesterola. U ispitivanjima Sharpe i sur., u kojima su kod miševa korišteni celecoxib i streptozocin u svrhu izazivanja eksperimentalne demencije, pitavastatin je uspješno smanjio induciranu demenciju. Pitavastatina, pretpostavlja se, djeluje putem raznih mehanizama poput neuroprotekcije, antioksidativnog djelovanja te inhibicije povećanih vrijednosti AChE zbog razvoja demencije izazvane navedenim lijekovima (Sharma 2008). Dokaze o povoljnom djelovanju statina kod demencija pronalazimo i u istraživanju Roensch i sur. kojeg su proveli na kulturi stanica ljudskog neuroblastoma. Zapazili su da simvastatin i rosuvastatin, nakon inkubacije od 48 sati snižavaju aktivnosti AChE ali i butirilkolinesteraza (BuChE). Nakon inkubacije od 72 sata i ostali korišteni statini (lovastatin i atorvastatin) također su inhibirali aktivnosti AChE i BuChE (Roensch 2007). Ono što nam ovi laboratorijski pokusi potvrđuju je povezanost i utjecaj statina na kolinergički sustav te na metabolizam kolesterola, što su mehanizmi koji igraju važnu ulogu u nastanku demencija, no zbog nedovoljne razjašnjenosti svih puteva i međusobnih interakcija razvijaju se različite kliničke slike a prilikom kliničkih testiranja dolazi do pojave oprečnih rezultata.

#### 4.1.2 Klinička istraživanja

Većina kliničkih istraživanja sugerira povezanost između terapije statinima i opadanju kognitivnih funkcija. Prema istraživanju Cramera i sur. (2008) na meksičkim Amerikancima u trajanju od pet godina rezultati su pokazali da su ispitanici koji su koristili statine imali upola manju učestalost demencija i znatno sporije fiziološko, sa starošću povezano, opadanje kognitivnih sposobnosti (Cramer 2008). Nadalje, u prospektivnoj Rotterdamskoj studiji koja je obuhvatila 6 992 pacijenta i koji su praćeni u razdoblju od devet godina potvrdio se utjecaj statina na smanjenje učestalosti demancija u odnosu na skupinu koja je primala placebo, ali i u odnosu na skupinu koja je uzimala drugo hipolipemike poput fibrata te nikotinske kiseline (Haag 2009).

Ono što uzrokuje nedoumice i postavlja brojna pitanja su velika istraživanja koja pokazuju da nema dokaza da statini odgađaju ili usporavaju razvoj demencije. Jedno takvo istraživanje obuhvatilo je preko 20 000 pacijenata sa kardiovaskularnim rizicima između 40 i 80 godina tokom 5 godina (group HPSC 2002). Drugo istraživanje obuhvatilo je preko 5 000 pacijenata sa visokim rizicima za razvoj demencije između 70 i 82 godine te se prvenstveno ispitivao učinak pravastatina (Shepherd 2002). Ni jedno ni drugo istraživanje nije potvrdilo pozitivnu povezanost terapije statinima i demencija. Budući da se radilo o studijama koje su obuhvatila veliki broj ispitanika i samim time su od velikog značaja, nedavno je rađena analiza ovih studija u kojoj se utvrdilo da prilikom razvrstavanja u skupine nije uzet u obzir blagi kognitivni poremećaj- MCI već su takvi ispitanici svrstavani u skupinu posve zdravih te su se neki kognitivni testovi radili telefonskim putem što, kao što je već navedeno, ostavlja mnogo prostora za pogrešku (McGuinness 2009). Nove spoznaje koje su proizašle iz analize ovih studija su da postoji velika razlika u utjecaju statina kod pacijenata mlađih i starijih od 70 godina (Li 2010). U skupini ispitanika mlađih od 70 godina, na početku ispitavanja, su zabilježeni bolji rezultati odnosno usporenje u progresiji demencije za 2 do 7 mjeseci, dok se u drugoj skupini, dakle kod starijih od 70 godina, nije zabilježio nikakav pozitivni učinak odnosno kognitivno oštećenje nije se usporilo. Druga bita činjenica je da postoji značajna razlika među pacijentima sa blagim kognitivnim

poremećajem, na početku studije, i onih sa urednom funkcijom (Betterman 2012). Naime skupina s urednim kognitivnim sposobnostima, ali s povišenim rizičnim faktorima, korištenjem statinske terapije bilježi manju pojavnost demencija te sporiju progresiju, dok skupina već i sa blagim kognitivnim poremećajem ne pokazuje statistički značajna poboljšanja ili usporavanja bolesti (Carlsson 2008). Zanimljiva je i činjenica da je kod osoba mlađih od 70 godina hiperkolesterolemija utvrđeni rizični faktor za razvoj demencija, no kod osoba starijih od navedene dobi ona može biti protektivni faktor i u umjereno povišenim stanjima pokazatelj kvalitete života (kvalitetna prehrana, aktivnost ) dok snižene vrijednosti govore u prilog pothranjenosti i ubrzanom razvoju demencije (Panza 2007).

## **5. Zaključak**

Učinkovitost statina u liječenju vaskularnih demencija prema dosadašnjim saznanjima jako malo ili nimalo ne doprinosi usporavanju progresije bolesti kod razvijenih oblika demencija. Kod pacijenata sa blažim oblicima demencije te mlađim aod 65 godina utječe na tijek bolesti, ali na individualnoj razini . Što se tiče prevencije, čini se da će u budućnosti statini tu igrati veliku ulogu budući da su dosadašnja istraživanja pokazala učinkovitost statina kod mlađih pacijenata, bez kognitivnih oštećenja no sa prisutnim rizičnim čimbenicima. Kako su u podlozi ireverzibilni mehanizmi, realna terapija je smanjivanje rizičnih čimbenika kardiovaskularnog sustava, bilo lijekovima bilo promjenom načina života. Ukoliko se poboljšanje ne postigne nefarmakološkim mjerama, uvodimo terapiju koja se između ostalog sastoji od statina. Na ovakav način pojava demencije se u manjem postotku može izbjeći, a u većini slučajeva usporiti te pružiti pacijentu dulji period samostalnog funkcioniranja. Potrebne su dodatne studije o mehanizmima djelovanja statina te unaprjeđenje probirnih testova za demenciju kako bi jednog dana mogli odgovoriti na preostala pitanja vezana uz ovu tematiku i kako bi ovim pacijentima pružili valjanu terapiju.

## **6. Zahvale**

Prvenstveno zahvaljujem svom mentoru doc.dr.sc. Branku Malojčiću na strpljenju, vodstvu i svim savjetima pri nastajanju ovog diplomskog rada ali i savjetima i svim prilikama koje mi je kao studentici pružio.

Potom se zahvaljujem kolegama Darku, Nikolini , Ivi, Andreju i Miji bez čijih savjeta i podrške bi bilo znatno teže napisati ovaj diplomski rad, ali i privesti studiranje kraju.

## 7.Literatura

- 1) Beltowski J, Wojcicka G, Jamroz A. Differential effect of  $\alpha$ -hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors on plasma paraoxonase I activity in the rat. *Pol J Pharmacol* 2002;54:661-671
- 2) Betterman K, Arnold AM, Williamson J. Statins, risk of dementia and cognitive function: Secondary analysis of the Ginkgo Evaluation Of Memory Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012;21:436-444.
- 3) Burke JR, Morgenlander JC. Managing common behavioral problems in dementia. How to improve quality of life for patients and families. *Postgrad Med* 1999 Oct 15;106(5):131-4,139-40
- 4) Blacker D, Tanzi R. The genetics of Alzheimer disease: current status and future prospects. *Arch Neurol* 2000;46(8):849-853
- 5) Brinar V, Hajnšek S, Malojčić B, Habek M, Klepac N, Lušić I, Zadro I, Žagar M, Petravić D, Bašić S, Jurjević A. *Neurologija za medicinare*, Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
- 6) Carlsson CM, Gleason CE, Hess TM, Moreland KA, Blazel HM, Kosciuk RL, Schreiber NT, Johnson SC, Atwood CS, Pugliese L, Hermann BP, McBride PE, Stein JH, Sager MA, Asthana S. Effects of simvastatin on cerebrospinal fluid biomarkers and cognition in middle-aged adults at risk for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2008;13:187-197
- 7) Chong PH, Seeger JD, Franklin C. Clinically relevant differences between the statins implications for the therapeutic selection. *Am J Med* 2001 Oct 1;111(5):390-400
- 8) Cibickova L, Hyspler R, Ticha A, Cibicek N, Palicka V, Cermakova E, Zadak Z. Cholesterol synthesis in central nervous system of rat is affected by simvastatin as well as by atorvastatin. *Pharmazie* 2008;63:819-822
- 9) Cibickova L, Hyspler R, Micuda S, Cibicek N, Zivna H, Jun D, Ticha A, Brackova E, Palicka V. The influence of simvastatin, atorvastatin and high-cholesterol diet on acetylcholinesterase activity, amyloid beta and cholesterol synthesis in rat brain. *Steroids* 2009;74:13-19

- 10) Cramer C, Haan MN, Galea S. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in cohort study. *Neurology* 2008;71:344-350
- 11) Dalla Y, Singh N, Jaggi AS, Singh D. Memory restorative role of statins in experimental dementia: an evidence of their cholesterol dependent and independent actions. *Pharmacol Rep* 2010;62:784-796
- 12) Endo A (2010) A historical perspective on the discovery of statins. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* 2010;86(5):484-93
- 13) Fabijanić D. Pleiotropic effects of statins. *Medicus* 2010;19:163-169
- 14) Glueck CJ, Rawal B, Khan NA, Yermaneni S, Goldenberg N, Wang P. Should high creatine kinase discourage the initiation or continuance of statin for the treatment of hypercholesterolemia? *Metabolism* 2009 Feb;58(2):233-8
- 15) Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, Laurent S, Lopez OL, Nyenhuis D, Peterson RC, Schneider JA, Tzourio C. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011 Sep;42(9):2672-2713.
- 16) Gropu HPSC. MRC/BHF Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised study placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22
- 17) Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:13-17
- 18) Hamilton-Craig IR (2014) Prescribing statins: the real issue. *Med J Aust* 2014 May 5;200(8):440-1
- 19) Heun R, Papassotiropoulos A, Jenssen F. The validity of psychometric instruments for detection of dementia in the elderly general population. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998;13(6):368-380

- 20) Ikeda U, Shimada K. Pleiotropic effects of statins on the vascular tissue. *Curr Drug Targets Carduivasc Haematol Discord* 2001 Jun;1(1):51-8
- 21) Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, Mc Graw Hill Medical, 2009. Urednici hrvatskog izdanja: Trkulja V, Klarica M, Šalković-Petrišić M. Medicinska naklada, Zagreb, 2011.
- 22) Li G, Shofer JB, Rhew IC. Age-varying association between statin use and incident Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:1311-1317
- 23) Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstorm E. Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013 Nov 5;159(9):601-12
- 24) McGuinness B, Craig D, Bullock R. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD003160.
- 25) Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(8):1007-1015
- 26) Oken B, Storzbach D, Kaye J. The efficacy of ginkgo biloba on cognitive function in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1998;55(11):1409-1415
- 27) Ozdemir O, Boran M, Gokce V, Uzun Y, Kocak B, Kormaz S. A case with severe rhabdomyolysis and renal failure associated with cerivastatin-gemfibrozil combination therapy-a case report *Angiology* 2000 Aug;5(8):695-700
- 28) Panza F, Capurso C, D'Introno A. Total cholesterol levels and the risk of mild-cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:133-150
- 29) Park ZH, Juska A, Dyakov D, Patel RV. Statins-associated incident diabetes: a literature review. *Consult Pharm* 2014 May;29(5):317-340
- 30) Posada-Duque RA, Barreto GE, Cardona-Gomez GP. Protection after stroke: cellular effectors of neurovascular unit integrity. *Front Cell Neurosci* 2014 Aug 14;8:231-239

- 31) Rockwood K , Kirkland S , Hogan DB. Use of lipid-lowering agents, indication bias and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Arch Neurol* 2002;59:223-227
- 32) Roensch J, Crisby M, Nordberg A, Xiao Y, Zhang LJ, Guan ZZ. Effects of statins on alpha7 nicotinic receptor, cholinesterase and alpha-form of secreted amyloid precursor in SH-SY5Y cells. *Neurochem Int.* 2007;50:800-806.
- 33) Rojas-Fernandez CH ,Cameron JC . Is statins-associated cognitive impairment clinically relevant? A narrative review and clinical recommendations. *Ann Pharmacother* 2012;46:549-557
- 34) Roman GC , Salloway S , Black SE , Royall DR , Decarli C , Weiner MW , Moline M , Kumar D , Schindlee R , Posner H . Randomized , placebo-controlled , clinical trial of donepezil in vascular dementia: differential effects by hippocampal size. *Stroke* 2010 Jun;41(6):1213-1221
- 35) Sharma B, Singh N, Singh M. Modulation of celecoxib-and streptozotocin-induced experimental dementia of Alzheimer's disease by pitavastatin and donepezil. *J Psychopharmacol* 2008;22:162-171
- 36) Shek A, Ferill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Ann Pharmacother* 2001 Jul-August;35(7-8):908-17
- 37) Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease( PROSPER) : a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-1630.
- 38) Sundar U, Sharma A, Yeolekar ME. Presenile dementia-etiology, clinical profile and treatment response at four month follow up. *J Assoc Physicians India* 2004 Dec;52:953-8
- 39) Williams P , Rands G , Orrel M , Spector A. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(4):CD001296
- 40) Yano M, Matsumura T, Senokuchi T, Ishii T, Murata Y, Taketa K, Motoshima H, Taguchi T, Sonoda K, Kukidome D, Takuwa Y, Kawada T, Brownlee M, Nishikawa T, Araki E. Statins activated peroxisome proliferator-activated receptor gamma through extracellular signal-

regulated kinase  $\frac{1}{2}$  and p38 mitogen-activated protein kinase-dependent cyclooxygenase-2 expression in macrophages. *Circ Res* 2007;100:1442-1451

## 8. Životopis

### OSOBNİ PODACI

Ime i prezime: Rafaela Vukasović

Datum i mjesto rođenja : 06.12.1989., Split

### OBRAZOVANJE

2008. – 2014.      Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2004. – 2008.      Opća gimnazija "Marko Marulić" Split

1996. – 2004.      Osnovna škola "Mejaši" Split

### IZVANNASTAVNE AKTIVNOSTI

2008. – 2014.      Članica studentske udruge CROMSIC

2011. – 2012.      Suradnja na Hrvatskom institutu za istraživanje mozga

2012. – 2013.      Volontiranje u Ministarstvu znanosti, obrazovanja i sporta

2012. – 2014.      Suradnja na Klinici za Neurologiju KBC "Rebro"

### POSEBNA ZNANJA I VJEŠTINE

Strani jezici : aktivno služenje engleski jezikom u govoru i pismu te poznavanje osnova talijanskog jezika

Rad na računalu: MS Office, Internet

Vozačka dozvola B kategorije

#### HOBI I INTERESI

Filmovi, moderna i klasična književnost, pisanje, fotografija, glazba, ples, sportovi