

ALZHEIMEROVA CHOROBA A JEJÍ RIZIKA PRO DALŠÍ GENERACE

ALZHEIMER'S DISEASE AND IT'S RISK FOR NEXT GENERATIONS

JANA POVOVÁ¹, HANA TOMÁŠKOVÁ¹, OMAR ŠERÝ², PETR AMBROZ¹, KATEŘINA VAŘECHOVÁ¹, VLADIMÍR JANOUT¹

¹LF Ostravské univerzity v Ostravě, Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví, Ostrava

²Přírodovědecká fakulta Masarykovy univerzity v Brně, Ústav biochemie, Brno

SOUHRN

Alzheimerova choroba (ACH) je nejčastější forma demence. Jedná se o degenerativní, nevyléčitelné, terminální onemocnění. Postihuje až 75 % nemocných na celém světě postižených demencí. Prevalence tohoto onemocnění je vysoká, etiologie stále není známá. Je sledována řada rizikových faktorů.

Pilotní studie projektu Epidemiologie a genetika Alzheimerovy choroby s 334 případy a 102 kontrolami z psychiatrických léčeben přináší následující výsledky z dotazníkového šetření a stěru z bukalní sliznice.

Dotazník se skládá z otázek zaměřených na základní identifikační údaje, vzdělání, životní styl, vaskulární rizikové faktory, zájmy, zaměstnání, výskyt nemoci v rodině, výsledky Minimental State Examination (MMSE). Dále jsou uvedeny výsledky analýzy polymorfismů genu pro angiotenzinkonvertázu (ACE).

Ve výsledcích je naznačeno, že u pacientů s ACH se v anamnéze častěji vyskytuje kardiovaskulární onemocnění a úraz hlavy. Výsledky analýz vztahu polymorfismu I/D genu pro ACE k Alzheimerově chorobě odpovídají dosud publikovaným výsledkům, tzn., že genotypy II a ID mají vztah k riziku ACH, i když zatím nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl ve sledovaných skupinách respondentů.

Klíčová slova: Alzheimerova nemoc, neurodegenerativní onemocnění, prevence nemocí, rizikové faktory

SUMMARY

Alzheimer's disease (AD) is the most common form of dementia. It is a degenerative incurable terminal disease. AD affects a high percentage (75%) of persons with dementia all over the world. Prevalence is very high. Etiology is still unknown. Numerous etiological factors of AD have already been discovered.

Pilot evaluation of 334 cases and 102 controls from mental hospitals in project Epidemiology and Genetics of Alzheimer's Disease provided following the results from questionnaires and buccal mucosa smears.

The questionnaires contain questions about identification, education, lifestyle, vascular risk factors, hobbies, occupation, incidence of the disease in the family, results of Minimental State Examination (MMSE). Results of the analysis of the gene of I/D polymorphism of ACE are presented.

Results suggest that persons with AD have often a cardiovascular disease and head injury in their case history. The results of analysis of the relationship between I/D polymorphism of ACE gene and Alzheimer's diseases in accordance with results published until now, even if the statistical difference between AD patients and controls is not statistically significant.

Key words: Alzheimer's disease, neurodegenerative disease, disease prevention, risk factors

Úvod

Organizace spojených národů (OSN) již v roce 1982 uvedla, že světu hrozí čtyři globální nebezpečí, a to války, hlad, rychlé vyčerpání energetických rezerv a rychlý růst a stárnutí světové populace. Začátkem 19. století žilo na Zemi 978 milionů obyvatel, na začátku 20. století pak 1,65 miliardy a na začátku 21. století až 6,1 miliardy. Podle tiskové zprávy Alzheimer Europe z 13. července 2009, která shrnuje výsledky projektu EuroCoDe (European Collaboration on Dementia) financovaného Evropskou komisí a koordinovaného evropskou asociací Alzheimer Europe, žije v Evropě 7,3 milionu osob s demencí (1). V České republice (ČR) spolehlivé statistiky o výskytu

Alzheimerovy choroby (ACH) nejsou. Odhaduje se, že v ČR žije více než 120 tisíc nemocných s ACH. Předpokládá se, že tyto údaje jsou jen špičkou ledovce. Vzhledem k tomu, že se střední délka života obyvatel především ve vyspělých zemích stále prodlužuje, lze v důsledku tohoto vývoje očekávat zvýšený výskyt chorob projevujících se ve vyšším věku, mezi nimi mají významné postavení právě neurodegenerativní onemocnění. Mezi nejvýznamnější a nejčtenější řadíme ACH. Tato choroba má zásadní vliv nejen na postižené osoby, ale i na osoby, které o ně pečují a v neposlední řadě na celou společnost. Onemocnění má specifický obraz neuropatologických změn (2, 3). Etiologické faktory jsou většinou neznámé. Mezi rizikové faktory patří genetické a vaskulární faktory

nebo poruchy (4). Jsou také známy faktory psychosociální, které mohou příznivě ovlivnit patogenetický proces a klinickou manifestaci nemoci. Proto intervence v těchto oblastech mohou snižovat riziko vzniku nemoci, nebo alespoň oddálit klinickou manifestaci (5).

Vědecké týmy na celém světě věnují problematice demence a ACH velkou pozornost. Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví Lékařské fakulty Ostravské univerzity v Ostravě a Laboratoř neurobiologie a molekulární psychiatrie při Ústavu biochemie Přírodovědecké fakulty Masarykovy univerzity v Brně pracují na společném projektu, ve kterém studují rizikové faktory, které mají vliv na vznik Alzheimerovy choroby.

Cílem studie je posoudit vliv vybraných potenciálních rizikových faktorů na vznik ACH a dále zjistit vztah mezi ACH a desítkami polymorfizmů více než 20 kandidátních genů. Výsledkem bude seznam haplotypů, které mají vztah k etiopatogenezi ACH. Pracovníci výzkumného týmu očekávají, že výsledky výzkumu se budou v budoucnu moci uplatnit v prevenci této závažné choroby.

Metodika

Od začátku studie probíhá průběžně dotazníkové šetření a odběr biologického materiálu (stěr z bukalní sliznice) u pacientů s ACH z psychiatrických léčeben v České republice a kontrolních osob z těchto léčeben a dalších nepsychiatrických zařízení. Pro výběr osob do souboru byla stanovena následující diagnostická kritéria: Nemocní ACH:

- Minimental State Examination (MMSE) pod 24 bodů
- klinický průběh – plíživě vzniklý kognitivní defekt
- vyloučení jiných důvodů demence (6)

Kontrolní skupina:

- pacienti nemají ACH
- MMSE 28 bodů a více
- odpovídající věk ± 5 let a pohlaví

Vzhledem k tomu, že diagnostika ACH je obtížná, zejména pokud jde o odlišení jiných forem demencí, byli pro účely výše uvedené studie zařazeni pacienti s klinickou diagnózou ACH tak, jak byla provedena při hospitalizaci v léčebně.

Dotazník obsahuje 44 otázek zaměřených na rizikové faktory, především kardiovaskulární nemoci (KVN), hypertenzi, diabetes mellitus (DM), cévní mozkové příhody (CMP), úrazy hlavy, psychosociální faktory, například vzdělání, zaměstnání, zájmy, sportovní aktivitu. Protože komunikace s některými pacienty, především v pokročilejších stádiích onemocnění, nebyla vždy snadná, byl dotazník vyplňován kromě pohovoru s pacientem také s jeho ošetřujícím lékařem. Současně je pacientům odebírán biologický materiál, stěr z bukalní sliznice, a tento materiál je zasílán do Laboratoře neurobiologie a molekulární psychiatrie v Brně ke genetickému vyšetření. Zde je izolována DNA a jsou analyzovány geny, které mohou mít vztah k ACH.

Pro statistickou analýzu dat byla použita popisná statistika a testy pro dva výběry – t-test, χ^2 test a logistické regrese. Statistické testy byly hodnoceny na 5% hladině významnosti, pro zpracování byl použit program Stata 10.

Výsledky

Předložená data jsou zpracována od 334 pacientů ve skupině případů a 102 pacientů ve skupině kontrolní.

V obou sledovaných souborech byla převaha žen. U 47 % případů a 39 % kontrolních osob bylo v anamnéze zjištěno základní vzdělání. Většina respondentů vykonávala v zaměstnání fyzickou práci. V 85 % případů probíhalo onemocnění pozvolna, což je jedno z kritérií při stanovování diagnózy a diferenciální diagnostiky, která vyloučí jiné typy demence, například vaskulární. V ostatních případech byl uveden průběh rychlý.

Z vybraných rizikových faktorů se jeví jako statisticky významně vyšší výskyt kardiovaskulárních nemocí v anamnéze osob s ACH (hrubé OR 1,7; 95% IS 1,05–2,73). Rizikový faktor hypertenze se vyskytoval v 69 % u případů a 82 % u kontrolních osob (hrubé OR 0,48; 95% IS 0,27–0,83). CMP byla v anamnéze pacientů s ACH zaznamenána v 15 %, u kontrolních osob ve 22 %.

Přestože je DM v řadě prací uváděn jako další významný rizikový faktor ACH, byla v popisovaném pilotním souboru zjištěna vyšší frekvence diabetu u osob kontrolních, a to v 39 % a ve 30 % u pacientů s ACH. Často je také uváděn jako rizikový faktor úraz hlavy, v námi sledovaném souboru byly nevýznamně vyšší u pacientů s ACH ve srovnání s kontrolními osobami (OR 1,15; 95% IS 0,4–3,5).

V zájmových aktivitách, které bývají uváděny jako protektivní faktor, například četba, luštění křížovek, pohybová aktivita a další, nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn významný rozdíl.

U menší části souboru (188 případů a 47 kontrol) byl z biologického materiálu izolován gen pro angiotenzin-konvertázu (ACE).

Angiotenzin-konvertáza je klíčový enzym v renin-angiotenzinovém systému. Gen pro angiotenzin-konvertázu je lokalizován na chromozomu 17 v oblasti q23. U polymorfismu I/D genu pro ACE rozlišujeme 3 genotypy – DD, II, ID. Genotypy II a ID mají vztah k riziku ACH, genotyp DD má neuroprotektivní efekt (7).

II a ID genotyp byl zjištěn ve vyšší míře u případů. Dle OR je riziko ACH u osob s genem ID 1,67krát větší (OR 1,67; 95% IS 0,74–3,75) oproti DD genu a riziko ACH u osob s genem II je 2,22krát větší (OR 2,2; 95% IS 0,8–6,08) oproti DD genu. Pozorované vztahy jsou ze statistického hlediska významné pouze okrajově. Po rozšíření souboru osob předpokládáme zvýšení statistické významnosti.

Diskuse

Vzhledem k relativně malému souboru sledovaných osob a za poměrně krátké období většina hodnocených faktorů nedosahuje významného rozdílu, nebo může vycházet oproti předpokladům inverzně.

Uvádí se, že riziko výskytu demence je u žen asi 2krát vyšší než u mužů a riziko výskytu ACH až 3krát vyšší u žen než u mužů (8). Jako příčiny tohoto jevu se nejčastěji uvádí vliv změny hladin pohlavních hormonů a vyšší průměrná délka dožití žen (9, 10). Námi předložené výsledky jsou v souladu s tímto zjištěním, i když přirozeně přepočten na populaci, ze které nemocní přicházejí, není k dispozici.

Ve sledovaném souboru bylo 71 % nemocných s nižším než středoškolským vzděláním. Nižší vzdělání bývá spojováno se zvýšeným rizikem demence a ACH (11, 12).

Literatura uvádí, že signifikantně zvýšené riziko demence a ACH bylo zjištěno u nemocných, kteří prodělali mozkovou příhodu, ale i klinicky němé mozkové infarkty, potvrzené na magnetické rezonanci (13, 14). Někteří autoři uvádějí, že cerebrovaskulární onemocnění vznikající z hypertenze významně zvyšuje riziko demence a kognitivního defektu u hypertenzních osob (15).

Ačkoli je ACH označována jako neurodegenerativní onemocnění, výzkumy ukazují velmi silný vztah mezi vaskulárním onemocněním a vznikem ACH. Je známo, že kardiovaskulární a cerebrovaskulární onemocnění zvyšují produkci a agregaci A β 40–42 amyloidu a přispívají k patologii a symptomatologii ACH (16).

I v této práci byl zjištěn vyšší výskyt kardiovaskulárních onemocnění u osob s ACH ve srovnání s kontrolami. Pro průkaz souvislosti CMP s ACH je hodnocený soubor zřejmě zatím malý, zde se vztah zatím nepotvrdil.

Některé longitudinální studie uvádějí zvýšený krevní tlak nebo hypertenzi ve spojení s vyšším rizikem kognitivního defektu, demence a ACH. Ačkoli některé studie se tímto neztotožňují, naopak uvádějí jako rizikový faktor nízký krevní tlak (15).

Informace o hypertenzi jako rizikovém faktoru ACH se objevují stále častěji. Pacienti s ACH mívají vaskulární patologické nálezy na mozku, například mikroinfarkty, lakunární a mozková krvácení, které bývají typické pro pacienty s hypertenzí. U hypertenzních pacientů bývá zjišťováno větší množství neuritických plaků a neurofibrilárních tangles a atrofie některých částí mozku. Hypertenze může způsobit změny v cévní stěně a tím snižovat prokrvení mozku a vést k ischemii a hypoxii (7, 15). Studie s poměrně krátkým obdobím sledování (méně než 3 roky) nenašly žádnou asociaci nebo dokonce inverzní asociaci mezi hodnotou krevního tlaku a rizikem demence a ACH (17). Obdobný výsledek byl zjištěn i u námi sledovaného pilotního souboru.

Úrazy hlavy v anamnéze osob jak s ACH, tak i v kontrolní skupině byly poměrně málo časté. Podle OR je patrný náznak určité souvislosti, ale zatím nevýznamné. Po významném zvětšení souboru osob s ACH, bude tento problém znovu analyzován.

Studie z posledních dob vyzdvihují protektivní účinky volnočasových aktivit zaměstnávajících kognitivní funkce před vznikem ACH. Je velmi důležité trénovat kognitivní funkce, například formou luštění křížovek, různých kvízů, společenských her, skládání puzzle, četbou novin, časopisů a knížek. Součástí udržení aktivního životního stylu je také podpora zájmů a koníčků, pohybová aktivita nebo například hudba, která je velmi pozitivním stimulem (18). U těchto aktivit nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn významný rozdíl.

Výsledky genotypů genu pro ACE se shodují s údaji v literatuře (7). V námi sledovaném souboru zatím nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

bylo ve výsledcích naznačeno, že u pacientů s ACH se v anamnéze častěji vyskytuje kardiovaskulární onemocnění a úraz hlavy. V zájmových aktivitách nebyl mezi sledovanými soubory zjištěn významný rozdíl. U ostatních významných faktorů, jako například DM, CMP nebo hypertenze se očekávané výsledky zatím nepotvrdily. U uvedeného genetického faktoru ACE byly potvrzeny poznatky z dostupné literatury, tzn., že genotypy II a ID mají vztah k riziku ACH, i když ve srovnání mezi soubory zatím nebyl zjištěn statisticky významný rozdíl.

Vzhledem k závažnosti onemocnění, přítomnosti řady nejasností, i přes intenzivní výzkum v této problematice na celém světě, je potřeba nadále sledovat dění v oblasti neurodegenerativních chorob a hledat další potvrzení předpokládaných rizik. Problematika seniorů patří mezi prioritní programy na nejvyšší úrovni státu. Podle demografické prognózy zpracované Českým statistickým úřadem bude v roce 2050 žít v České republice přibližně půl milionu občanů ve věku 85 a více let (ve srovnání se 101 718 v roce 2006) a téměř tři miliony osob starších 65 let (31,3 %). Vláda si ve svém programovém prohlášení stanovila za jednu z priorit věnovat zvýšenou pozornost kvalitě života ve stáří. Podle usnesení vlády ČR č. 8 ze dne 9. ledna 2008 byl schválen Národní program přípravy na stárnutí na období let 2008 až 2012 (19). Zároveň vznikla koncepce Plán Alzheimer, na níž se vedle Ministerstva práce a sociálních věcí ČR, Ministerstva zdravotnictví ČR a Ministerstva školství ČR podílí také Ministerstvo spravedlnosti ČR (20).

Velkým otazníkem zůstává možnost očkování v prevenci Alzheimerovy choroby, kterou se zabývá několik vědeckých týmů na celém světě (21).

Tato práce byla podpořena grantem IGAMZ ČR NT 11152 –6/2010.

LITERATURA

1. Alzheimer.cz [Internet]. Praha: Česká alzheimerovská společnost; 2012. Výskyt demence; [cit. 26. února 2013]. Dostupné z: <http://www.alzheimer.cz/alzheimerova-choroba/vyskyt-demence/>.
2. Höschl C, a kol. Alzheimerova choroba. Praha: Galén; 1999.
3. Jiráček R. Diagnostika a terapie Alzheimerovy choroby. Neurol Praxi. 2008;9(4):240-4.
4. Šerý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: a review. Folia Neuropathol. 2013;51(1):1-9.
5. Povová J, Ambroz P, Bar M, Pavuková V, Šerý O, Tomáškova H, et al. Epidemiology of and risk factors for Alzheimer's disease: a review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2012 Jun;156(2):108-14.
6. Duševní poruchy a poruchy chování: popisy klinických příznaků a diagnostická vodítka. Mezinárodní klasifikace nemocí - 10. revize. Praha: Psychiatrické centrum; 2000.
7. Kugaevskaya EV. Angiotensin converting enzyme and Alzheimer's disease. Biochem (Mosc) Suppl Ser B Biomed Chem. 2012;6(1):11-22.
8. Fratiglioni L, Viitanen M, von Strauss E, Tontodonati V, Herlitz A, Winblad B. Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease: incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. Neurology. 1997 Jan;48(1):132-8.
9. Vališ M, Kalnická D. Novinky ve farmakoterapii demencí. Neurol Praxi. 2011;12(1):33-6.

Závěr

Projekt nadále pokračuje a postupně budou zpracovávána další data. Ze sledovaných rizikových faktorů

10. Ústav organické technologie [Internet]. Praha: Vysoká škola chemicko-technologická v Praze; 2010. Neurofyzilogie II; [cit. 18. února 2013]. Dostupné z: <http://tresen.vscht.cz/kot/wp-content/uploads/fyziologie/mod-NEUROFYZIOLOGIE-II2007.pdf>.
11. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al. Education and dementia: what lies behind the association? *Neurology*. 2007 Oct 2;69(14):1442-50.
12. Qiu C, Bäckman L, Winblad B, Agüero-Torres H, Fratiglioni L. The influence of education on clinically diagnosed dementia incidence and mortality data from the Kungsholmen Project. *Arch Neurol*. 2001 Dec;58(12):2034-9.
13. Honig LS, Tang MX, Albert S, Costa R, Luchsinger J, Manly J, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2003 Dec;60(12):1707-12. Erratum in: *Arch Neurol*. 2004 Mar;61(3):368.
14. Vermeer SE, Prins ND, den Heijer T, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Silent brain infarcts and the risk of dementia and cognitive decline. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348(13):1215-22.
15. Beeri MS, Ravona-Springer R, Silverman JM, Haroutunian V. The effects of cardiovascular risk factors on cognitive compromise. *Dialogues Clin Neurosci*. 2009;11(2):201-12.
16. Honjo K, Black SE, Verhoeff NP. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β -amyloid cascade. *Can J Neurol Sci*. 2012 Nov;39(6):712-28.
17. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005 Aug;4(8):487-99.
18. Lužný J. Gerontopsychiatrie. Praha: Triton; 2012.
19. Ministerstvo práce a sociálních věcí [Internet]. Praha: MPSV; 2008. Národní program přípravy na stárnutí na období let 2008 až 2012 (Kvalita života ve stáří); [cit. 25. února 2013]. Dostupné z: <http://www.mpsv.cz/cs/5045>.
20. Ministerstvo práce a sociálních věcí [Internet]. Praha: MPSV; 2010. Počet lidí s demencí roste. Pomůže Plán Alzheimer; [cit. 25. února 2013]. Dostupné z: <http://www.mpsv.cz/cs/10044>.
21. Schneeberger A, Mandler M, Otawa O, Zauner W, Mattner F, Schmidt W. Development of AFFITOPE vaccines for Alzheimer's disease (AD)--from concept to clinical testing. *J Nutr Health Aging*. 2009 Mar;13(3):264-7.

Došlo do redakce: 27. 2. 2013

Přijato k tisku: 4. 4. 2013

*MUDr. Jana Povová
Ústav epidemiologie a ochrany veřejného zdraví
LF Ostravské univerzity v Ostravě
Syllabova 19
703 00 Ostrava 3
E-mail: Jana.povova@osu.cz*