

# Długoterminowe modelowanie ubytku pamięci związanego z wiekiem i wpływ APOE ε4

Streszczenie artykułu:

**Caselli R.J., Dueck A.C., Osborne D. i wsp.**  
***Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE ε4 Effect***  
***N. Engl. J. Med. 2009; 361: 255–263***

## Wstęp

Apolipoproteina E (APOE) ε4, najbardziej znany, genetyczny czynnik ryzyka rozwoju choroby Alzheimera, może odpowiadać nawet za połowę sporadycznych i rodzinnych przypadków późnego wystąpienia tej choroby. U nosicieli alleli APOE ε4 utrata pamięci postępuje znacznie szybciej, a zdolność przyswajania wiedzy między 50. a 60. rokiem życia jest zdecydowanie mniejsza niż u osób, które nie są nosicielami alleli APOE ε4.

Zarówno populacyjne badania przekrojowe, jak i długofalowe badania nad progresją od prawidłowego starzenia do choroby Alzheimera mają znaczne ograniczenia. W pracach prowadzonych wśród osób najstarszych dąży się do ustalenia wieku, w którym nastanie osłabienia pamięci u klinicznie zdrowego nosiciela APOE ε4 wykazuje różnice w porównaniu ze zmianami pamięci u osób niebędących jego nosicielami. W związku z tym badanie zaplanowano jako mieszaną, zarówno przekrojową, jak i długoterminową obserwację w celu oceny toru osłabienia pamięci związanego z wiekiem u nosicieli APOE ε4 i wśród osób niebędących jego nosicielami przy wyjściowym braku łagodnych zaburzeń pamięci lub choroby Alzheimera.

## Materiał i metody

Rodzaj badania: długoterminowe badanie obserwacyjne, kohortowe.

Dobór badanych: rekrutację prowadzono od stycznia 1994 roku do sierpnia 2007 roku wśród mieszkańców okręgu Maricopa (Arizona, Stany Zjednoczo-

ne), którzy ukończyli 21 lat (kohorta Arizona APOE). Dodatkowo od stycznia 2000 roku do sierpnia 2007 roku wybierano osoby w wieku 65 lat i powyżej bez zaburzeń poznawczych do kohorty Arizona APOE lub kohorty Ośrodka Badań nad Chorobą Alzheimera (*Arizona Alzheimer's Disease Centre*). Z wyjątkiem wieku badane kohorty nie różniły się istotnie między sobą. Badanych w wieku 21–97 lat podzielono w zależności od obecności alleli APOE ε4. Identyfikację alleli wykonano metodą PCR. Każdego uczestnika badania poddano badaniu neurologicznemu oraz testom skринingowym do oceny: funkcji poznawczych (MMSE, *Mini-Mental State Examination*), depresji (Ham-D, skala Hamiltona), aktywności funkcjonalnej (FAQ, *Functional Activities Questionnaire*) i do wykonywania złożonych czynności (IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*).

Kryteria włączenia: brak zaburzeń funkcji poznawczych (MMSE ≥ 27 pkt) i istotnych objawów depresji (skala Ham-D < 10 pkt) w czasie pierwszej wizyty oraz brak utraty funkcjonalności mierzonej skalą IADL oraz FAQ.

Kryteria wyłączenia: łagodne zaburzenia funkcji poznawczych, choroba Alzheimera, jakkolwiek forma otępienia, istotne objawy depresji.

Punkty końcowe: Pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła długoterminowa utrata pamięci określana na podstawie testu uczenia słowno-słuchowego (AVLT-LTM, *Auditory-Verbal Learning Test*). Test przeprowadzono wyjściowo i powtarzano co 1–2 lata do czasu: zgonu pacjenta, wykrycia jakichkolwiek zaburzeń funkcji poznawczych lub dobrowolnego wy-

cofania się pacjenta z badania. Do ogólnej oceny funkcji poznawczych, a także pozapamięciowych obszarów posłużyły testy: MMSE, COWAT (*Controlled Oral Word Association Test*), badający także funkcje językowe, oraz test JLO (*Judgment of Line Orientation*) do oceny funkcji wzrokowo-przestrzennych.

### Wyniki

Spośród osób, które zgodziły się wziąć udział w badaniu i spełniały kryteria włączenia, ostatecznej analizie poddano 815 badanych: 317 nosicieli APOE ε4 (79 homozygot i 238 heterozygot) oraz 498 osób niebędących nosicielami APOE ε4.

W porównaniu z osobami niebędącymi nosicielami APOE ε4 nosiciele APOE ε4 byli: młodszy (średnia wieku 58,0 v. 61,4 roku;  $p < 0,001$ ), obserwowani przez dłuższy okres (5,3 v. 4,7 roku;  $p = 0,01$ ), częściej mający krewnych pierwszego stopnia z rozpoznaniem otępieniem (73,5% v. 52,8%;  $p < 0,001$ ), o podobnym czasie trwania edukacji (15,4 roku) i rozkładzie płci (69% kobiet). Pod względem rozkładu wieku przewagę liczebną miały osoby w wieku 50–69 lat. Nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami w zakresie wykształcenia, liczby przeprowadzanych testów neuropsychologicznych — więcej niż 1 ocenę przeprowadzono u 76% v. 73,1%.

Zaobserwowano, że wśród nosicieli APOE ε4 znacznie częściej występują zaburzenia funkcji poznawczych wywołane starzeniem, oceniane według skali AVLT-LTM, w porównaniu z osobami niebędącymi

nosicielami. Początek tych zmian u nosicieli APOE ε4 pojawiał się około 50. roku życia, podczas gdy u pozostałych obserwowano je znacznie później (ok. 70. rż.). Również szybkość utraty pamięci była wyższa u nosicieli APOE ε4 niż u osób niebędących nosicielami ( $p = 0,03$ ). W grupie nosicieli zaobserwowano także, że występowanie tych zaburzeń może zależeć od liczby alleli (największe różnice obserwowano pomiędzy grupą homozygot w zakresie APOE ε4 a grupą osób niemających tego allelu). Podczas długofalowej obserwacji nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy nosicielami APOE ε4 i osobami niebędącymi nosicielami w zakresie wpływu wieku na wyniki testów: MMSE ( $p = 0,75$ ), COWAT ( $p = 0,57$ ), JLO ( $p = 0,78$ ).

### Wnioski

Stopniowa utrata pamięci u pacjentów przed 60. rokiem życia będących nosicielami APOE ε4 wykazuje różnice w stosunku do osób, które tego allelu nie mają, pomimo utrzymującego się na podobnym poziomie stanu klinicznego obu grup.

### Elżbieta Karwat

*Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Klinice Chorób Wewnętrznych i Gerontologii CMUJ, Kraków*

### dr n. med. Barbara Wizner

*Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii UJ CM, Kraków*