

Originales

Factores de riesgo y patologías neurodegenerativas: enfermedad de Alzheimer y degeneración macular asociada a la edad

Risk factors and neurodegenerative pathologies: Alzheimer's disease and age-related macular degeneration

J. C. Millán-Calenti¹, H. M. Roca¹, J. R. Lago², F. Gómez-Ulla², M. Vila¹, A. Maseda¹

Resumen

Hemos estudiado la posible relación entre la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la enfermedad de Alzheimer (EA) con el fin de abrir nuevas vías de diagnóstico y pronóstico para la EA. Para ello, se realiza estudio de fondo de ojo en sujetos diagnosticados o no con EA, determinando así la presencia o ausencia de DMAE en ambos grupos. A continuación, se determinó la relación entre ambas enfermedades mediante el registro protocolizado de factores de riesgo comunes a ambas patologías y referenciados en la literatura, siendo la hipertensión arterial y los niveles elevados de colesterol los más contrastados. Concluimos que en base a los datos aportados podría considerarse establecer un diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer a partir de la DMAE.

Palabras clave: Degeneración macular. Enfermedad de Alzheimer. Hipertensión arterial. Hipercolesterolemia. Drusas. Neurodegeneración.

Summary

The aim of this study was to find new ways to diagnose Alzheimer's disease (AD). Thus, we surveyed the putative relationship between age-related macular degeneration (AMD) and AD. For this, we first scored the presence/absence of AMD in two groups of individuals (non diagnosed and suffering from AD). AMD was determined by studying the retina. Then, we scored the values shown by risk factors common to both disorders. We postulate that two variables (arterial hypertension and high level of cholesterol) might be the basis for an early diagnosis of AD from AMD.

Key words: Age-related macular degeneration. Alzheimer's disease. Arterial hypertension. Hypercholesterolemia. Drusen. Neurodegeneration.

Introducción

La enfermedad de Alzheimer (EA) (1) y la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) (2, 3) son patologías neurodegenerativas crónicas relacionadas íntimamente con la edad, de etiología desconocida y sin un tratamiento efectivo. Por ello, estas patologías se han convertido en uno de los problemas socio-sanitarios más relevantes para las sociedades desarrolladas (1) debido a las repercusiones sociales y económicas que comportan. Un hecho clave es que la presencia de DMAE implica un incremento del riesgo de padecer EA (4).

La DMAE es la principal causa de ceguera legal en la población mayor de 60 años en los países desarrollados (2). La prevalencia de la enfermedad es del 0,2% en la población de edad comprendida entre 55 y 64 años, aumenta a un 7,1% en edades entre

¹ GRUPO DE INVESTIGACIÓN EN GERONTOLOGÍA. DEPARTAMENTO DE MEDICINA. FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD. UNIVERSIDAD DE A CORUÑA (GALICIA, ESPAÑA)

² UNIDAD DE RETINA MÉDICA Y DIABETES OCULAR. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA (GALICIA, ESPAÑA)

75 y 85 años, y llega a un 13% por encima de los 85 años (5, 6). La enfermedad provoca pérdida visual debido a los depósitos de drusas y a la aparición de atrofas geográficas en el epitelio pigmentario de la retina (DMAE atrófica), o bien debido a cambios asociados a neovascularización coroidea (DMAE exudativa) (7). En la actualidad, todavía se desconoce el origen de la DMAE. Con todo, se han postulado varios factores de riesgo (8): la edad (9), la hipertensión arterial (10), la presencia de enfermedad coronaria (10), el consumo de tabaco (11), el haber sufrido cirugía previa de cataratas (12) y/o poseer un color de iris claro (13). Asimismo, se han propuesto factores de riesgo cardiovascular (14) y genéticos (15).

Se estima que la prevalencia de la EA en Europa es de un 4,3% (16), aun cuando la propia estimación es problemática ya que los resultados varían en gran medida dependiendo de los criterios de diagnóstico, la metodología empleada en la recogida de datos y el análisis de resultados (17). La EA es una patología degenerativa que afecta especialmente a las áreas asociativas corticales y a una parte del sistema límbico. Se caracteriza por la presencia de lesiones neuro-patológicas en forma de placas neur ticas compuestas por depósitos extracelulares de beta-amiloide y por ovillos interneuronales formados por neurofibrillas de proteína tau-citoesquelética. Entre los factores de riesgo descritos para la EA, figuran: la edad (18), la hipertensión arterial (19), el consumo de tabaco (20), los antecedentes familiares (21), los factores genéticos (22), el nivel de instrucción bajo (23), las características de la dieta (24) y la hipercolesterolemia (25), entre otros (4). Además, también se ha asociado a otros factores de riesgo vasculares como la proteína beta-amiloide (14), componente de las placas seniles t picas de la EA.

En cuanto a la implicación que algunos factores presentan en ambas enfermedades, es de señalar que la apolipoproteína E está implicada en el transporte del colesterol sérico. El alelo 4 de dicha molécula (genotipo Apo E₄) ha sido descrito como un factor de riesgo en el desarrollo de la EA (22, 25-28). Sin embargo, dicho genotipo confiere cierta protección frente a la DMAE (29).

La retina de los sujetos que sufren EA (30) o DMAE (31) registra ciertos cambios. Por lo tanto, consideramos que el estudio de esta región ocular podría proporcionar nuevas claves que permitan desarrollar procesos de diagnóstico de la fase de EA en que se encuentra el paciente (32). El presente trabajo se centra en determinar la asociación (independiente y conjunta) entre seis factores de riesgo y ambas patologías.

Material y métodos

Se realizó estudio descriptivo y retrospectivo sobre una muestra de 57 individuos, ocho de los cua-

les estaban diagnosticados de DMAE (7), 16 de EA (33, 34), 12 presentaban ambas enfermedades y 21 ninguna. En todos los casos, los sujetos cumplían los siguientes criterios de inclusión: mayores de 60 años, historia clínica completa y haber firmado el consentimiento informado. El 63,2% de los individuos estudiados eran mujeres y el 36,8% hombres. La edad media de los sujetos es de 76 años. Las 36 personas diagnosticadas con DMAE y/o EA son usuarios del centro gerontológico de estancias diurnas "La Milagrosa" (A Coruña, Galicia, España). Los 21 individuos que constituyen el grupo control (no diagnosticados de DMAE ni/o EA) fueron reclutados entre los participantes de la Universidad Activa, un programa formativo para los mayores organizado por la Universidad de A Coruña.

Se examinó el fondo de ojo de todos los individuos. Para ello se tomó una retinografía a 50  centrada en la mácula de cada ojo con cámara no mi r tica Topcon TRV-50VT.

Los datos clínicos correspondientes a las seis variables estudiadas (hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia, exposición solar, cirugía previa de cataratas, color de iris y enfermedad coronaria) fueron sujetos a un análisis de frecuencias realizado con el paquete estadístico SPSS 11.5.

Resultados

De los 57 individuos, el 14% padec n DMAE, el 28,1% EA, el 21,1% ambas patologías y el 36,8% ninguna (Figura 1). Existe una mayor incidencia de DMAE y EA en mujeres. La distribución de la mues-

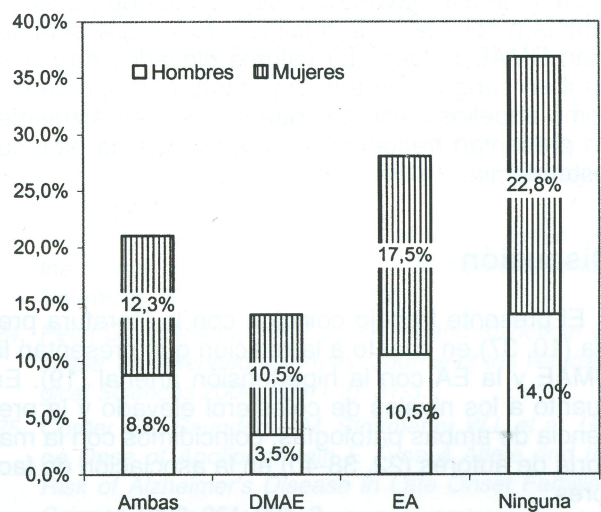


Figura 1. Distribución de la muestra según el sexo (barra rayada, mujeres y barra en blanco, hombres) y la patología padecida.

(DMAE: Degeneración macular asociada a la edad. EA: Enfermedad de Alzheimer)

TABLA I

Distribución de la muestra por patologías y presencia de factores de riesgo. Los datos se presentan como porcentajes

	Ambas	Sólo DMAE	Sólo EA	Ninguna
Hipertensión arterial	75,0	62,5	50,0	42,9
Hipercolesterolemia	91,7	100	43,8	52,4
Exposición solar	66,7	50,0	50,0	47,6
Cirugía previa de cataratas	41,7	25,0	12,5	28,6
Color iris				
Oscuro	66,7	50,0	62,5	61,9
Claro	33,3	50,0	37,5	38,1
Enfermedad coronaria	41,7	62,5	37,5	47,6

tra por patologías y presencia de seis de los factores de riesgo más importantes (4, 32, 35, 36) se presenta en la Tabla I. Las frecuencias (expresadas como porcentajes) se han calculado considerando cada uno de los grupos por separado (por ejemplo, del 14% de los 57 individuos diagnosticados con DMAE, el 62,5% presenta hipertensión arterial).

La frecuencia máxima de hipertensión arterial (HTA), un 75%, se alcanzó en pacientes afectados simultáneamente por DMAE y EA. Por el contrario, la HTA es mucho menos frecuente en el grupo control (42,9%). Al comparar a los individuos que padecen ambas patologías con aquéllos que sólo padecen una, la diferencia de frecuencias también se reduce; así, un 50% de los individuos de los enfermos de Alzheimer son hipertensos, frente al 62,5% de los pacientes de DMAE.

La inmensa mayoría de los sujetos que padecían ambas patologías y la totalidad de los que sólo sufrían DMAE presentaba valores elevados de colesterol en sangre. Sin embargo tanto el grupo control como aquellos pacientes que sólo sufren Alzheimer no presentan frecuencias tan elevadas de hipercolesterolemia.

Discusión

El presente trabajo coincide con la literatura previa (10, 37) en cuanto a la relación que presentan la DMAE y la EA con la hipertensión arterial (19). En cuanto a los niveles de colesterol elevado y la presencia de ambas patologías, coincidimos con la mayoría de autores (22, 38-40) en la asociación de factores.

La exposición a la luz (37) también se asocia de una forma relevante con el riesgo de padecer DMAE. No se observó relación entre la presencia de EA o DMAE y la cirugía previa de cataratas, aunque trabajos anteriores sí asociaban dicha intervención con la DMAE (12). Tampoco hemos encontra-

do una asociación entre el color del iris y el riesgo de desarrollo de DMAE. Por tanto, coincidimos con ciertos trabajos previos (41), estando en desacuerdo con otros (42). Nuestros datos apuntan a una mayor incidencia de DMAE en mujeres que en hombres (43, 44). La literatura previa (45) postula que los cambios en el metabolismo de los lípidos pudieran ser uno de los factores de riesgo más importantes involucrados en la patogénesis de la misma. Nuestro estudio coincide con trabajos anteriores (46, 47) donde también se observa una mayor incidencia de la EA en mujeres que en hombres. Una de las explicaciones de este fenómeno se debe a la mayor supervivencia de las mujeres con demencia (16)

En conclusión, de los seis factores de riesgo comunes a la DMAE y a la EA analizados en el presente estudio, la hipertensión arterial y los elevados niveles de colesterol podrían ser la base para establecer un diagnóstico precoz de la enfermedad de Alzheimer a partir de la DMAE.

CORRESPONDENCIA:
 Prof. Dr. J. C. Millán-Calenti
 Facultad de CC de la Salud
 Universidad de A Coruña
 Campus de Oza
 E-15006 A Coruña
 E-mail: jcmillan@udc.es

Bibliografía

1. Erwin WG. Senile dementia of the Alzheimer type. *Clinical Pharmacy* 1984; 3(5): 497-504.
2. Munteanu G. The place of photodynamic therapy in the treatment of age-related macular degeneration. *Oftalmologia* 2004; 48(4): 5-12.
3. Hyman L, Neborsky R. Risk factors for age-related macular degeneration: an update. *Current Opinion in Ophthalmology* 2002; 13(3): 171-5.
4. Klaver CC, Ott A, Hofman A, Assink JJ, Breteler MM, Jong PT. Is Age-related Maculopathy Associated with Alzheimer's Disease? The Rotterdam Study. *American Journal of Epidemiology* 1999; 150(9): 963-8.
5. Chopdar A, Chakravarthy U, Verma D. Age related macular degeneration, *British Medical Journal* 2003; 326(7387): 485-88.
6. Augood C, Fletcher A, Bentham G, Chakravarthy U, de Jong PT, Rahu M, Seland J, Soubrane G, Tomazzoli L, Topouzis F, Vioque J, Young I. Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations: the EU-REYE study. *Ophthalmic Epidemiology* 2004; 11(2):117-29.
7. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An International Classification and Grading System for Age-related Maculopathy and Age-related Macular Degeneration. Survey of Ophthalmology 1995; 39(5): 367-74.
8. Chaine G, Hullo A, Sahel J, et al. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 1998; 82(9): 996-1002.
9. Vinding T, Appleyard M, Nyboe J, Jensen G. Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration. An epidemiological study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmologica* 1992; 70(1): 66-72.
10. Hyman L, Schachat AP, He Q, Leske MC. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. Age-Related Macular Degeneration Risk Factors Study Group. *Archives of Ophthalmology* 2000; 118(3): 351-8.
11. DeBlack SS. Cigarette smoking as a risk factor for cataract and age-related macular degeneration: a review of the literature. *Optometry: Journal of the American Optometric Association* 2003; 74(2): 99-110
12. Freeman EE, Munoz B, West SK, Tielsch JM, Schein OD. Is there an association between cataract surgery and age-related macular degeneration? Data from three population-based studies. *American Journal of ophthalmology* 2003; 135(6): 849-56.
13. Nicolas CM, Robman LD, Tikellis G, et al. Iris colour, ethnic origin and progression of age-related macular degeneration. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 2003; 31(6): 465-9.
14. Gentile MT, Vecchione C, Maffei A, et al. Mechanisms of soluble beta-amyloid impairment of endothelial function. *Journal of Biological Chemistry* 2004; 279(46): 48135-42.
15. Seddon JM, Cote J, Page WF, AGgen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration. Relative roles of genetic and environmental influences. *Archives of Ophthalmology* 2005; 123(3): 321-27.
16. Dartigues JF. Epidemiology and prevalence of Alzheimer's disease and risk factors. *Psychogeriatrics* 2004; 4(4): 120-23.
17. Suh GH, Shah A. A review of the epidemiological transition in dementia cross-national comparisons of the indices related to Alzheimer's disease and vascular dementia. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001; 104(1): 4-11.
18. Wilson RS, Beckett LA, Bennett DA, Albert MS, Evans DA. Change in cognitive function in older persons from a community population: relation to age and Alzheimer disease. *Archives of Neurology* 1999; 56(10): 1274-9.
19. Bellew KM, Pigeon JG, Stang PE, Fleischman W, Gardner RM, Baker WW. Hypertension and the rate of cognitive decline in patients with dementia of the Alzheimer type. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2004; 18(4): 208-13.
20. Stuerenburg HJ, Ganzer S, Arlt S, Müller-Thomsen T. The influence of smoking on plasma folate and lipoproteins in Alzheimer disease, mild cognitive impairment and depression. *Neuro Endocrinology Letters* 2005; 26(3): 261-3.
21. Roberts JS, LaRusse SA, Katzen H, et al. Reasons for seeking genetic susceptibility testing among first-degree relatives of people with Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2003; 17(2): 86-93.
22. Evans RM, Hui S, Perkins A, Lahiri DK, Poirier J, Farrow MR. Cholesterol and APOE genotype interact to influence Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 62(10): 1869-71.
23. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, et al. Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63(7): 1198-202.
24. Petot GJ, Friedland RP. Lipids, diet and Alzheimer disease: an extended summary. *Journal of the Neurological Sciences* 2004; 226(1-2): 31-3.
25. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families. *Science* 1993; 261: 921-3.
26. Tang MX, Stern Y, Marder K, et al. The APOE-4 Allele and the Risk of Alzheimer Disease Among African Americans, Whites, and Hispanics. *The Journal of the American Medical Association* 1998; 279(10): 751-5.

27. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele $\epsilon 4$ with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43(8): 1467-72.
28. Hsiung GY, Sadovnick AD, Feldman H. Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *Canadian Medical Association Journal* 2004; 171(8): 863-7.
29. Souied EH, Benlian P, Amouyel P, et al. The $\epsilon 4$ Allele of the Apolipoprotein E Gene as a Potential Protective Factor for Exudative Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology* 1998; 125(3): 353-9.
30. Katz B, Rimmer S. Ophthalmologic manifestations of Alzheimer's disease. *Survey of Ophthalmology* 1989; 34(1): 31-43.
31. Catalá-Mora J, Castany-Aregall M, Berniell-Trota JA, Arias-Barquet L, Roca-Linares G, Jürgens-Mestre I. Multifocal electroretinogram and age-related macular degeneration. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 2005; 80(7): 395-404.
32. Blanks JC, Torigoe Y, Hinton DR, Blanks RHI. Retinal degeneration in the macula of patients with Alzheimer's disease. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1991; 640: 44-6.
33. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44.
34. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed, Text Revision (DSM-IV-TR)*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000.
35. Johnson LV, Leitner WP, Rivest AJ, Staples MK, Radeke MJ, Anderson DH. The Alzheimer's A_β-peptide is deposited at sites of complement activation in pathologic deposits associated with aging and age-related macular degeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2002; 99(18): 11830-5.
36. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A Role for Local Inflammation in the Formation of Drusen in the Aging Eye. *American Journal of Ophthalmology* 2002; 134(3): 411-31.
37. Li S, Lam TT, Fu J, Tso MO. Systemic hypertension exaggerates retinal photic injury. *Archives of Ophthalmology* 1995; 113(4): 521-6.
38. Baghdasarian SB, Jneid H, Hoogwerf BJ. Association of dyslipidemia and effects of statins on nonmacrovascular diseases. *Clinical Therapeutics* 2004; 26(3): 337-51.
39. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Archives of Internal Medicine* 2003; 163(9): 1053-7.
40. van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. Cholesterol and age-related macular degeneration: is there a link? *American Journal of Ophthalmology* 2004; 137(4): 750-2.
41. The Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Archives of Ophthalmology* 1992; 110: 1701-8.
42. Hyman L, He O, Grimson R, et al. Risk factors for age-related maculopathy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1992; 33(suppl): 801.
43. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender, oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology* 1997; 25(Suppl 1): S13-5.
44. Javitt JC, Zhou Z, Maguire MG, Fine SL, Willke RJ. Incidence of exudative age-related macular degeneration among elderly Americans. *Ophthalmology* 2003; 110(8): 1534-9.
45. Nowak M, Swietochowska E, Marek B, et al. Changes in lipid metabolism in women with age-related macular degeneration. *Clinical and Experimental Medicine* 2005; 4(4): 183-7.
46. Fleisher A, Grundman M, Jack CR Jr, et al. Sex, apolipoprotein E epsilon 4 status, and hippocampal volume in mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* 2005; 62(6): 953-7.
47. Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62(6): 685-91.