



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“ - СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ - СКОПЈЕ

ЈЗУ Универзитетска клиника за неврологија - Скопје

Габриела Т. Новотни

**ИДЕНТИФИКАЦИЈА И ЕВАЛУАЦИЈА НА РИЗИК И
ПРЕДИКТОРНИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВОЈ НА
АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор Проф. д-р Алексеј Дума

Скопје, 2019



..цртеж на Гала, случајно откриен во една од моите книги за

Алцхајмерова болест, а кој кажува сè..

Ако некогаш се сретнеме јас и Алцхајмеровата болест,

Ве молам секој ден потсетувајте ме дека..

*Гала е центарот на мојата галаксија,
најубавата креација на природата и
љубовта...а Тони е изворот на љубовта и
животната енергија..*

*Само кажете ми...„I love you и да си
мислиш на мене..” и сигурна сум дека некој
неврон ќе се разбуди и ќе ми подари спомени..*

БЛАГОДАРНОСТ

На Тони и Гала, Ви благодарам за љубовта, поддршката, трпението... вие сте причина, почеток и крај на сè..Секоја поделена радост и успех со вас, добива друга димензија..Ви се извинувам од срце за украденото време од нашите прошетки, гушкање, играње и дружење..ветувам, ќе ви надоместам..

На моите родители, за гените и допаминот кој ми го подариле, а најмногу за помошта на секое скалило во мојот живот..без вас, некои желби ќе останат само сон..на брат ми кој е секогаш тука кога ми треба...

На моите пациенти и нивните семејства, со кои не врзува нешто многу повеќе од само дијагноза, гени, резултати од КТМ или МРИ на мозок..некои од нив минаа низ сите фази на болеста пред мои очи, за на крај, за жал, таа да победи..Им благодарам на семејствата на пацеинтите за соработката и отвореноста и покрај нивната мака, да дадат придонес во овој научен труд..

На моите колеги од Универзитетската Клиника за неврологија, кои несебично ми помагаа во истражувањето.

На колегите од Институтот за имунологија и хумана генетика, Александар, Дејан и Мери со кои се обидовме да откриеме плазма биомаркери за Алцхајмерова деменција.

На Проф. д-р Дијана Плашеска Каранфилска и Милена Јакимовска од генетската лабораторија „Проф.д-р Георги Ефремов,, при МАНУ, кои несебично го делеа своето знаење и искуство од областа на генетиката и ми отворија врата за развој на ново поглавје во областа на деменциите.

Пак на Тони Новотни, сега не како на сопруг, туку како на одличен психијатар и иницијатор за формирање на кабинетот за деменции од каде сè почна, како и на другите колеги од Универзитетската Клиника за психијатрија

На Катерина, Маријана и Светлана кои минуваа часови спроведувајќи ја проширената батерија на тестови за деменција.

На мојот ментор Проф. д-р Алексеј Дума за поддршката и водењето низ изработката на овој труд и на рецензентите за сите корисни совети.

На Проф.д-р Елизабета Мукаетова Ладинска, за огромната помош при дизајнот на студијата и споделеното богато професионално искуство од областа на деменциите.

СОДРЖИНА

1. Вовед.....	1
1.1 Историски развој на концептот за Алцхајмерова болест.....	2
1.2 Епидемиологија и “епидемија” на Алцхајмерова болест.....	7
1.3 Етиологија и патогенеза на Алцхајмеровата болест.....	9
1.3.1 Хипотези и етиопатогенетски механизми за развој на Алцхајмерова болест.....	9
1.3.1.1 Хипотеза на “амилодна каскада “.....	11
1.3.1.2 Невроинфламација кај Алцхајмерова болест.....	15
1.3.1.3 Васкуларни механизми во етиопатогенезата на Алцхајмеровата деменција.....	17
1.3.1.4 Прионски механизам на ширење на патолошки конформациски променети протеини.....	18
1.3.1.5 Теорија на “continuum“.....	19
1.3.1.6 Наместо заклучок..“Големата слика“.....	21
1.3.2 Етиолошки и ризик фактори за развој на Алцхајмерова болест.....	22
1.3.2.1 Генетски фактори за развој на Алцхајмерова болест.....	22
1.3.2.1.1 Детерминистички моногенетски мутации кај автозомно доминантна фамилијарна Алцхајмерова болест со ран почеток.....	23
1.3.2.1.2 Ген за аполипопротеин Е (APOE).....	24
1.3.2.1.3 Други гени кај Алцхајмерова болест.....	27
1.3.2.2 Фактори од средината и модифицирачки фактори на ризик кај Алцхајмеровата болест....	29
1.4 Дијагноза и стадиуми на Алцхајмерова болест - концепт за претклиничка дијагноза.....	30
1.4.1 Биомаркери за Алцхајмерова болест.....	36
1.4.2 Когнитивна дисфункција кај Алцхајмеровата болест.....	42
1.5 Третман на Алцхајмерова болест.....	45
2. Мотив за изработка на трудот.....	47
3. Цели на истражувањето.....	48
4. Материјал и методи.....	49
4.1 Испитувана популација.....	49
4.2 Контролна група.....	50
4.3 Критериуми за вклучување/ исклучување од студијата.....	50
4.3.1 Критериуми за вклучување/ исклучување од студијата за пациенти со Алцхајмерова деменција-испитувана група1(ИГ1).....	50
4.3.2 Критериуми за вклучување/ исклучување од студијата за потомци на пациенти со Алцхајмерова деменција -испитувана група 2(ИГ2)	51
4.3.3 Критериуми за вклучување/ исклучување од студијата за контролна група.....	52

4.4 Генотипизација за Аполипопротеин Е (APOE).....	53
4.5 Лабораториски анализи.....	53
4.6 Одредување на плазма концентрации на IL-1b, IL-6, TNF- α , tau и VCAM-1.....	54
4.7 Невропсихолошка евалуација.....	54
4.8 Прашалник.....	55
4.9 Статистичка обработка на резултатите.....	56
5. Резултати.....	57
5.1 Демографски податоци.....	57
5.2 APOE генотипизација и застапеност на ϵ 4 алел.....	65
5.3 Фамилијарна историја за Алцхајмерова деменција.....	68
5.4 Потенцијални плазма биомаркери за Алцхајмерова деменција.....	70
5.5 Клинички карактеристики на Алцхајмеровата деменција кај испитуваната група.....	75
5.6 Модифицирачки фактори на ризик за Алцхајмерова деменција.....	91
5.7 Психосоцијални фактори и Алцхајмерова деменција.....	110
5.8 Предиктори за Алцхајмерова деменција.....	118
6. Дискусија.....	126
6.1 Евалуација на APOE генетскиот статус и застапеност на ϵ 4 алел кај учесниците во студијата.....	127
6.1.1 APOE ϵ 4 алел и неговата улога како ризик фактор за развој на Алцхајмерова болест.....	127
6.1.2 APOE ϵ 4 и неговото влијание врз клиничкиот фенотип на Алцхајмеровата деменција	130
6.1.3 APOE ϵ 4 алел и корелација со возраст на прв симптом кај пациенти со Алцхајмерова деменција.....	132
6.2 Потенцијални плазма биомаркери за Алцхајмерова болест.....	134
6.2.1 Алцхајмерова болест и проинфламаторни цитокини- интерлеукин 6 (IL-6), интерлеукин1-b (IL-1b) и Тумор некротизирачки фактор алфа (TNF- α).....	134
6.2.2 Плазма tau каонцентрации и неговата улога на потенцијален биомаркер кај Алцхајмерова болест.....	138
6.2.3 Алцхајмерова болест и VCAM-1.....	139
6.3 Евалуација на социодемографските фактори и клиничките карактеристики на болеста кај пациентите со Алцхајмерова деменција.....	140
6.4 Модифицирачки и психосоцијални ризик фактори за Алцхајмерова болест	146
6.5 Предиктори за развој на Алцхајмерова деменција и превентивни стратегии.....	159
6.5.1 Евалуација на ризик и предикторни фактори за развој на Алцхајмерова болест кај средовечни потомци на пациенти со спорадична Алцхајмерова деменција.....	163
6.5.2 Идни смерници и перспективи.....	166
7. Заклучоци.....	170
Литература.....	175

КРАТЕНКИ

AA- Alzheimer's Association- Здружение за Алцхајмерова болест

ADL- (Activities of Daily Living)-активности на дневно живеење

ANU-ADRI (Australian National University AD Risk Index) - АД ризик индекс на Австралискиот национален универзитет

APOE ген-ген за аполипопротеин E

APP-amyloid precursor protein

A β -амилоид бета

BACE1- β -site APP-cleaving enzyme 1

BMI -body mass index

BPSD-Бихејвиорален психијатриски синдром кај деменции

BRCA1-BReast Cancer gen 1

Ca- калциум

CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Incidence of Dementia)-предикторен модел за деменција кој вклучува анализа на кардиоваскуларни ризик фактори

CXCL-10C-X-C (chemokine ligand)-10

DNA- дезоксирибонуклеинска киселина

DSM-IV -Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV

EDPI European Dementia Prevention Initiative - Европската иницијатива за превенција на деменција

EGF (epidermal growth factor)-епидермален фактор на раст

ELISA -enzyme-linked immunosorbent assay

FTD-фронтотемпорална деменција

HIV-Human Immunodeficiency Virus

hsCRP- високо сензитивен Ц реактивен протеин

ICAM-1-intracellular adhesion molecule-1

IGW- International Work Group- Интернационалната работна група

IL-1 β -interleukin 1beta

IL-6- interleukin 6

Kb-Kilo-base pair

KTM-Компјутеризирана томографија на мозок

LBD- (Lewy body Dementia)-деменција на Lewy-еви телца

LDL -Low Density Lipoprotein

LED-Light Emitting Diodes

MAPT (Multidomain Alzheimer Prevention study) судијата за превенција на АД преку делување на повеќе домени

MMSE -Mini Mental State Examination

MRI-magnetic resonance imaging- магнетна резонанца

mRNA (messenger ribonucleic acid)

Na- натриум

NIA- (National Institute on Aging)- Национален Институт за стареење

NIH- (National Institute of Health)-Национален Институт за здравје

NINCDS-ADRDA -National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke и Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NMDA -N-methyl D-aspartate

PCA-постериорна кортикална атрофија

PCR- полимераза верижна реакција

PET -Positron Emission Tomography-позитрон емисиона томографија

PiB- Pittsburgh compound B

preDIVA-Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care - студија за превенција на деменција преку интензивен третман на васкуларните ризик фактори

PSEN1-presenilin 1

PSEN2-presenilin 2

PSP- прогресивна супрануклеарна парализа

P-tau- фосфорилиран тау

P-tau-фосфорилиран тау

RAVLT Ray-ов Аудитивен Вербален тест за учење

REVEAL -the Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease

ROCFT -Rey - Osterriecht тест на комплексна фигура

SNPs- (single nucleotide polymorphisms)-полиморфизми на единечни нуклеотиди

SPECT -Single Photon Emission Computed Tomography

SSP-PCR- Simple Sequence-specific-Primer-PCR

s-TNF-R - растворлив рецептор за TNF

TACE -TNF- α конвертирачки ензим

TGF- β (transforming growth factor- β)

TNF- α tumor necrosis factor alfa

VCAM-1-vascular cell adhesion molecule-1

АроЕ протеин-аполипопротеин Е

АБ- Алцхајмерова болест

АД- Алцхајмерова деменција

БМ-биолошки маркер

ДМ - diabetes mellitus

ИГ1- испитувана група1

ИС- испитуван субјект

КГ-контролна група

КЗ-когнитивно здрави

КМБ-крвно-мозочната бариера

КН-когнитивно нормални

ЛП-лумбална пункција

МАНУ -Македонска Академија на Науки и Уметности

МКБ-10 -Меѓународна класификација на болести 10-та ревизија

МТЛ-медијален дел на темпорален лобус

НФВ-неврофбриларни вретена

САД -Соединети Американски Држави

с-АД-спорадична Алцхајмерова деменција

СЗО-Светска Здравствена Организација

С-субјект

Т-tau-тотален тау

ф-АД -фамилијарна Алцхајмерова деменција

ЦНС-централен нервен систем

ЦСЛ-цереброспинален ликвор

Анстракт

ИДЕНТИФИКАЦИЈА И ЕВАЛУАЦИЈА НА РИЗИК И ПРЕДИКТОРНИ ФАКТОРИ ЗА РАЗВОЈ НА АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ

Вовед

Алцхајмеровата деменција (АД), најчестата од спектарот на деменции, сè повеќе се препознава како епидемија на 21 век. Во 2015г., 47 милиони лица во светот страдаа од АД, а предвидувањата се дека овој број ќе се зголеми за три пати до 2050г., пресметувајќи дека тогаш ќе живеат 131 милион заболени со деменција, најголемиот дел со АД. Болеста која детално била опишана од Alois Alzheimer во 1906 г. и тогаш сфатена како ретко заболување, прераснува во глобален медицински и социјален проблем. Иако етиопатогенезата на АД е сеуште до крај неразјаснета и претставува предизвик за невронауката, познато е дека страеењето е еден од водечките ризик фактори за АД. Само 21% од претпоставениот број на заболени со АД во Македонија се дијагностицирани и третирани, што би значело дека скоро 80% се недијагностицирани. Најсилниот генетски ризик фактор за развој на спорадична АД е генот за Apolipoprotein E (APOE). Дали, кога и кај кого ќе се развие Алцхајмерова деменција, зависи од комплексната интеракција меѓу генетските и модифицирачките фактори на ризик.

Цели

Главна цел на студијата е идентификација и евалуација на ризик и предикторни фактори за развој на Алцхајмерова деменција. Фамилијарната историја за АД, го зголемува ризикот за развој на АД кај потомците, како преку генетски, така и преку не-генетски фактори на ризик. Ова е основа за вклучување на потомците на пациентите со АД во студијата, со цел да се евалуира присуството на предикторните фактори за АД кај овие индивидуи под ризик. Студијата постави за цел да се евалуира улогата на IL-6, IL-1b, TNF- α , tau и VCAM-1 како плазма биомаркери за АД.

Материјал и методи

Во студијата беа вклучени 289 учесници (144 пациенти со дијагностицирана АД во амбулантата за деменции при Универзитетската Клиника за неврологија - Скопје и кабинетот за деменции при Универзитетската Клиника за психијатрија - Скопје, во периодот од 2016-2018г., 55 средовечни потомци на пациенти со АД и 90 здрави контроли). Генотипизација за APOE беше направена со методата на APOE хаплотип sequence specific-primer (SSP)-PCR(Polymerase Chain Reaction). Плазма концентрациите на IL-6, IL-1b, TNF- α , tau и VCAM-1 беа одредени со методата на ELISA - Magnetic

Luminex Assay. Нестандардизиран прашалник беше користен со цел да се добијат информации за социодемографските варијабли, присуство на модифицирачки фактори на ризик кои може да влијаат на настанување, отпочнување на болеста и нејзиниот фенотип.

Кај сите учесници во студијата беше спроведен процес на добивање на информирана согласност. Статистичката обработка на податоците беше направена со програмите STATISTICA 10 и SPSS 20.0.

Резултати / Заклучоци

Присуството на APOEε4 алелот, претставува предикторен фактор за развој на Алцхајмерова деменција и го зголемува ризикот за развој на болеста за три пати. Просечната возраст на почеток на Алцхајмерова деменција кај нашата испитувана група е 68.4 г, што е многу порана манифестација на болеста во однос на известувањата кои доаѓаат од други студии и бара понатамошна евалуација. Нашата студија, како поединечни статистички сигнификантни предиктори за развој на Алцхајмерова деменција ги идентификува: присуство на APOE ε4 алел, машки пол, рурална средина како место на живеење, низок степен на образование (под 9 години), пушење на цигари и пасивно пушење, трауматска повреда на главата во текот на животот, хипертензија, дислипидемија, депресивна епизода во тек на животот, преживеан поголем стрес во средно животно доба и позитивна фамилијарна историја за деменција (веројатно АД). Физичката активност и негување на активности во слободно време (хоби, когнитивно стимулирачки активности, социјализација) делуваат протективно во однос на развојот на АД. Според резултатите од нашата студија, ниту еден од претпоставените плазма биомаркери за АД не ја оправда својата улога. Постоењето на фамилијарна историја за деменција според резултатите на студијата, претставува ризик фактор за АД и го зголемува ризикот за развој на болеста за три и пол пати. Потомците на пациенти со АД се група под ризик кај која треба да се применат превентивни стратегии и когнитивен screening. Добиените резултати од студијата, кои ги идентификуваа доминантните ризик и предикторни фактори за АД и тоа со оригинален печат кој произлегува од популацијата и географското подрачје каде е изведена студијата, може да служат како научна основа за креирање на предиктивна алатка, алатка за screening со цел идентификација на индивидуи под ризик и основа за развој на превентивни стратегии.

Клучни зборови: Алцхајмерова болест, APOEε4 алел, биомаркери, модифицирачки фактори на ризик

Abstract

IDENTIFICATION AND EVALUATION OF RISK AND PREDICTIVE FACTORS FOR ALZHEIMER'S DISEASE

Background

Alzheimer's disease (AD), the most common cause for dementia, is evolving to become a threatening epidemic of the 21st century. In 2015, 47 million people were suffering from dementia worldwide, with predictions that this number would at least triple by the year of 2050, estimating that there will be around 131 million living with dementia, mostly AD. A disease that was in details described by Alois Alzheimer in 1906 and was considered to be a rare disease at that time, is about to become a global medical and social problem. Even though the exact etiology and pathogenesis of Alzheimer's disease is still unrevealed challenge for the neuroscience, it is well known that old age is a major risk factor for AD. Only 21% of the predicted number of AD patients in Macedonia have been diagnosed and treated, which means that almost 80% are underdiagnosed or misdiagnosed. Apolipoprotein E gene (APOE) is recognized as the strongest genetic risk factor for sporadic AD. Whether and when Alzheimer's disease develops, depends on very complex interaction between genetic and modifiable risk factors.

Aim

This study aims to evaluate risk and predictive factors for Alzheimer's disease. As family history for AD increases the risk for later development of AD, both through genetic and non-genetic factors, patients' adult children, as a group at risk, are analyzed for the presence of the identified predictive AD factors. The potential role of IL-6, IL-1b, TNF- α , tau and VCAM-1 as plasma biomarkers for AD is also evaluated.

Materials and Methods

Study group of total 289 participants (144 AD patients diagnosed in the dementia outpatient clinic at the University Clinic of Neurology-Skopje and dementia center at the University Clinic of Psychiatry-Skopje within the period from 2016 to 2018, 55 adult patient's children and 90 healthy controls) were evaluated. APOE genotyping was performed using APOE haplotype specific sequence specific-primer (SSP)-PCR (Polymerase Chain Reaction) methodology. Plasma concentration of IL-6, IL-1b, TNF- α , tau and VCAM-1 was measured using ELISA - Magnetic Luminex Assay. Non-standardized questionnaire was used to obtain information about demographics, lifestyle and modifiable risk factors that could influence disease

onset and phenotype. Written informed consent was obtained from all subjects included in the study group and from the control group. Statistical analysis in STATISTICA 10 and SPSS 20.0 were done.

Results/Conclusion

Statistically significant association was found between the presence of APOE ϵ 4 allele and AD. The presence of APOE ϵ 4 allele increases the risk for developing AD in 3-fold manner. The average age of disease onset of 68,4 years in our study, could be considered earlier than the average age of AD onset worldwide. Statistically significant predictors for Alzheimer's disease, according to our study are: APOE ϵ 4 allele, male gender, living in rural area, education lower than 9 years, smoking, traumatic head injury, hypertension, dyslipidemia, midlife depression and stress and family history for dementia. Physical activity and social engaging activities (hobbies, cognitive stimulating activities) are protective factors concerning AD. None of the potential plasma biomarkers for AD was confirmed to have this role in the study.

The results from the study, obtained by identifying and analyzing the dominant risk and predictive factors for Alzheimer's disease, that have the original signature of the population and geographic region where the study is performed, could serve as scientifically based starting point for creating predictive tools, screening tools for identification of individuals at risk and for developing preventive strategies.

Keywords: Alzheimer's disease, APOE ϵ 4 allele, biomarkers, modifiable risk factors

1. ВОВЕД

*...Алцхајмеровата болест е тивок
крадец на спомените...единствената која
го одзема полека сето она што сте го
научиле во животот, сите спомени, сето
знаење и умеење... а невронауката сеуште
поставува прашања и бара одговори...*

Алцхајмеровата болест (АБ) е прогресивно, иреверзибилно невродегенеративно заболување, за кое ниту невронауката на 21 век, нема лек кој би ја излекувал или пак спречил нејзината прогресија која води до незапирливо изумирање на нервните клетки и неизбежна смрт.

Иако честопати терминот **деменција** се користи како синоним за Алцхајмерова деменција (АД), потребно е да се нагласи дека **деменција** претставува тн. „чадор” термин, кој подразбира спектар на невролошки заболувања чија главна карактеристика е губиток на меморијата и когнитивно нарушување до степен да ги засега активностите на дневно живеење.

Алцхајмеровата деменција е најчестиот тип на деменција и на неа отпаѓаат 50-70% од сите случаи на деменција. Студиите кои анализираат податоци добиени по аутопсија и хистопатолошка анализа на мозочно ткиво укажуваат дека најчест е наодот на тн. „мешан тип на деменција“, кај која постои комбинација од васкуларна и невродегенеративна патологија карактеристична за АД.

Според возраста и начинот на наследување, се разликуваат две форми на Алцхајмерова деменција, со ран и со доцен почеток. Само околу 5 % од сите случаи на Алцхајмерова деменција (АД) имаат почеток пред 65 г. возраст (АД со ран почеток). Дел од нив се тн. фамилијарна Алцхајмерова деменција (ф-АД), предизвикана заради мутација на еден од гените: amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PSEN1) или presenilin 2(PSEN2) . Пациентите кај кои болеста започнува по 65 година од животот, тн. Алцхајмерова деменција со доцен почеток, најчесто немаат позитивна фамилијарна историја, па уште се нарекува и спорадична Алцхајмерова деменција (с-АД), а на неа отпаѓаат околу 95% од сите случаи на АД (1).

Најран симптом во развојот на Алцхајмеровата деменција е засегање на краткотрајната меморија, односно потешкотии со запомнување на скорешни настани. Со постепена прогресија на болеста, спектарот на симптоми и знаци се збогатува со појава на дезориентираност, промени во расположението и однесувањето, отежнато пронаоѓање на зборови, конфузност, продлабочување на дефицитот на меморија и способноста за сфаќање, расудување, планирање и донесување одлуки, а во напреднатиот стадиум на болеста, отежнато голтање, движење и губиток на контрола на сфинктери. Прогресивната детериорација во повеќе когнитивни домени води до нарушено изведување на активностите на дневно живеење, вклучително и нарушување на професионалното и социјално функционирање, како и кумулирање на инвалидитет (1, 2). Поместувањето на гледиштето, од точка од која АД се препознава како *ментална* болест, кон точката од која се препознава како *инвалидитет*, отвора видик кој ја прикажува АД како болест, не само на пациентот, туку на целото семејство и ја издигнува на ниво на јавно-здравствен проблем кој допрва ќе ги ангажира неврните на сите учесници во креирањето на здравствените и социјални стратегии.

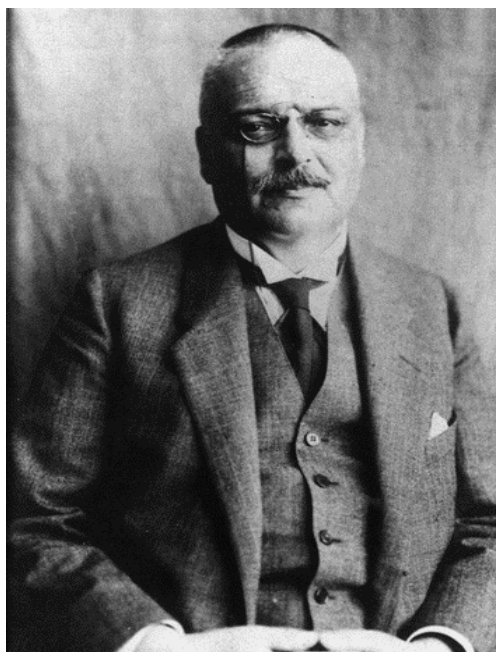
1.1 ИСТОРИСКИ РАЗВОЈ НА КОНЦЕПТОТ ЗА АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ

“...биди добар со својот татко, дури и ако умот го изневери...”

Стар завет: Sirach 3:12

Кога во далечната 1906г, Alois Alzheimer го презентирал и опишал првиот случај на пациентка со, како денес по него е наречена Алцхајмерова болест, веројатно и не можел да претпостави дека случајот на Augusta Deter е само првиот од низата и дека тоа што тогаш се сметало за ретка болест, ќе стане епидемија на 21 век.

Иако деменцијата како состојба се среќава во записи стари векови наназад (пр.од Стариот завет), нашето знаење за најчестата деменција, Алцхајмеровата деменција е само нешто повеќе од еден век старо (3).



Слика 1. Alois Alzheimer (1864-1915)

Augusta Deter е името на 51г. пациентка со која Alois Alzheimer за прв пат се сретнал на 26. ноември 1901г., во азилната болница во Франкфурт, Германија, а симптомите кои ги опишал во своите белешки претставуваат првата невропсихолошка карактеризација на АБ. Првите симптоми кај Augusta Deter се јавиле околу 8 месеци пред хоспитализацијата, а состојбата имала тенденција за прогресивно влошување. Имала потешкотии со помнењето како и со извршување на секојдневните активности во домот, потешкотии при подготвување на јадењето. Често се случувало да се загуби во позната средина, а развила и страв кон лицата кои претходно добро ги познавала. Се јавило чувство на љубомора насочено кон сопругот, а повремено замислувала дека некој сака да ја убие и гласно врескала (4). Наведените симптоми, онака како Alois Alzheimer ги забележал, со денешни термини би се опишале како агитираност, агресивност, параноидност и халуцинации, а сите заедно го креираат тн. бихејвиорален психијатриски синдром кај деменции (БПСД), кој се јавува во напреднати стадиуми на АД.

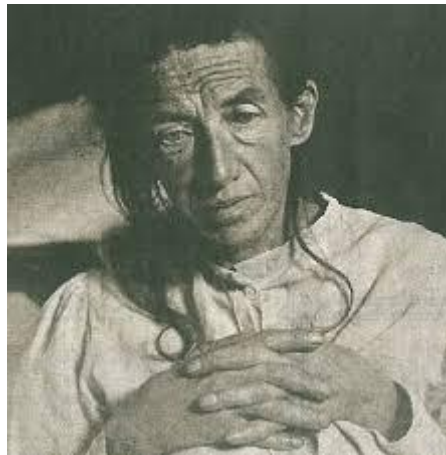
Извадок од белешките на Alois Alzheimer:

“Нејзината меморија е сериозно нарушена. Кога и се покажуваат предмети, точно ги именува, но скоро веднаш сè заборава. Кога чита текст, прескокнува од ред во ред или чита со спелување на секој збор засебно, или пак зборовите го губат значењето заради начинот на кој ги изговара. Кога пишува, повторува поединечни слогови повеќе

пати, пропушта други и набргу престанува.. Кога зборува, користи конфабулации и парафазии како “истурач на млеко“ за чаша..понекогаш е очигледно дека не може да продолжи понатаму..Јасно е дека не разбира некои прашања. Не се сеќава за што се користат некои предмети..“(3)

Alzheimer бил фасциниран од Augusta Deter, никогаш претходно немал сретнато пациент со слична клиничка слика. За да научи повеќе за својата пациентка, детално ги запишувал клиничките интервјуа и ги анализираше нејзините одговори. Ќе остане запаметена реченицата која Augusta Deter ја повторувала, а која веројатно најдобро опишува што се случува со пациентите со Алцхајмерова болест,

“..јас, како да кажам, се загубив сесбе си..“(4).

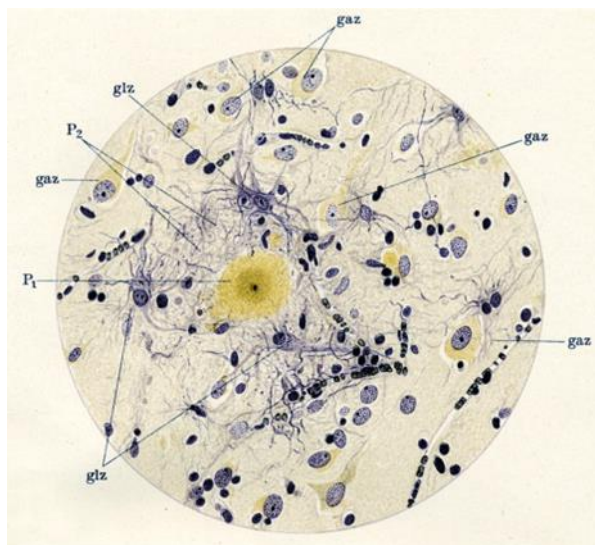


Слика 2. Augusta Deter

Во 1903г., Alzheimer заминува од Франкфурт за да му се приклучи на тимот на Emil Kraepelin во Минхен, водечки психијатар во тоа време, каде ја презема анатомската лабораторија при Кралската психијатриска клиника, а која набргу ја посетиле имиња како Friedrich H. Lewy, денес познат по Lewy-евите телца и деменцијата на Lewy-еви телца (LBD-Lewy body Dementia), Hans-Gerhard Creutzfeld и Alfons Maria Jakob, кои во 1920г. опишуваат брзо-прогресивна деменција која денес ги носи нивните имиња.

Augusta Deter починала на 8 април 1906г., 6 недели пред нејзиниот 56-ти роденден. По смртта, нејзиниот мозок бил испратен во лабораторијата на Alzheimer за патолошка егзаминација. Ова му дава можност на Alzheimer, да ги открие патоанатомските и хистолошките промени во мозокот одговорни за клиничката слика

која претходно детално ја проучил. Макроскопски, мозокот покажувал глобална атрофија. Заедно со уште двајца италијански лекари, Gaetano Perusini и Francesco Bonfiglio, Alzheimer ги анализираше хистолошките препарати, користејќи ја тогаш новата техника на бојење со сребро, а впечатлив бил големиот губиток на клетки низ мозочното ткиво.



Слика 3. Илустрација направена од Alois Alzheimer која ги прикажува амилодните плаки и неврофибриларни вретена



Слика 4. Неврофибриларни вретена, илустрација на Alzheimer, објавена во неговиот труд од 1911г.

Во дел од сочуваните невроните, забележале исталожени фибрили (нишки) кои силно се пребојувале, а низ целиот мозочен кортекс имало исталожување на непозната супстанца во вид на плаки. Според овој опис, мозокот на Augusta Deter ги имал главните хистопатолошки белези на АБ: губиток на неврони, кумулирање на неврофбриларни вретена (НФВ) и амилоидни плаки (слика 3., слика 4.) (3, 4).

Самиот Alois Alzheimer, никогаш не тврдел дека ја открил Алцхајмеровата болест, но неговиот ментор, Emil Kraepelin, со право го наградил за неговите заслуги користејќи го овој термин при описот на болеста во неговата книга “Прирачник за психијатрија” од 1910г.(3). Тој ја вклучува новооткриената Алцхајмерова болест во спектарот на деменции, но коментира: “..клиничката интерпретација на АБ не е сосем јасна. Додека анатомските наоди упатуваат на исклучително тешка форма на сенилна деменција, се косат со фактот дека болеста се јавува кај пациент во доцните 40-ти години. Може да се препостави дека Senium praesox (предвремено страеење) е патолошки процес независен од возраста..“. Со ова, Краепелин, како да навестува дека покрај староста, мора да постојат и други фактори кои придонесуваат за поран почеток на болеста, иако во тоа време генетиката на Алцхајмеровата болест била нешто сосем непознато (4).

И покрај деталниот опис, како на клиничката слика и невропсихолошкиот профил, така и на хистопатолошките белези на болеста, сè до 1980-тите години, знаењето и интересот за Алцхајмеровата болест биле скромни, бидејќи истата била сметана за мошне ретка болест. По 80-тите години на минатиот век, промената на перспективата од која се гледа на болеста, заедно со страеењето на општата популација заради продолжување на животниот век, придонесе за експлозија на научни сознанија, како во базичната наука, така и во областа на транслационата медицина, кои понудија објаснувања за етологијата на АБ и смерници за развој на тераписки можности (3).

Едно од главните случувања на сцената на невронауката во однос на деменцијата, се одигрува во 1976г., благодарение на Robert Katzman, кој укажал на фактот дека сенилната и пресенилната Алцхајмерова деменција (АД) се хистопатолошки идентични, како и на фактот, заснован на податоците од епидемиолошки студии, дека АД е четврта водечка причина за смртност кај повозрасната популација. По овој пресврт, благодарение на Katzman, Алцхајмеровата деменција, дотогаш сфатена како релативно ретка болест, одеднаш станува препознаена како главен јавно-здравствен проблем. Токму оваа промена во разбирањето на АД, придонесе истата да го привлече вниманието, не само на општата јавност, туку и на Националниот Институт за здравје (National Institute of Health-NIH) , кој го основа Националниот истражувачки центар за Алцхајмерова болест

(National Alzheimer's Disease Research Center), со единствена цел и програм, да се проучат причините, невропатологијата и клиничките карактеристики на на АД (3).

Научните сознанија од периодот на доцните 70-ти и 80-ти години на минатиот век, овозможува диференцирање на етиолошки различни состојби и засебни ентитети од спектарот на деменции. Така, Martin Albert и соработници, го употребиле терминот “субкортикална деменција” при описот на когнитивно нарушување кај пациенти со прогресивна супрануклеарна парализа (PSP), кое го карактеризира забавеност на мисловниот процес, заборавност, промена на личноста, нарушена способност за користење на стекнатото знаење, апатија и депресија. McHugh и Folstein опишале слични промени кај пациенти со Huntington-ова болест. Овој опис на когнитивна детериорација бил сосем различен од истата кај Алцхајмеровата деменција, означена како “кортикална деменција”, каде когнитивниот дефицит води до амнезија, афазија и агнозија. Ваквата поделба на “кортикална” и “субкортикална” деменција е вовед во диференцирањето на деменциите на засебни клинички синдроми (3).

По изминати 113 години од првиот опис на Алцхајмеровата деменција и покрај бројните студии, сеуште до крај не е расветлена нејзината етиопатогенеза, а на прагот на 21-от век, не е пронајден лек кој ја лекува, превенира или забавува прогресијата на оваа девастирачка болест.

1.2 ЕПИДЕМИОЛОГИЈА И “ЕПИДЕМИЈА” НА АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ

Алцхајмеровата болест денес е препознаена како водечка причина за деменција, а со оглед на фактот дека главниот ризик фактор за развој на истата е напредната возраст, преваленцата на АБ драматично се зголемува со продолжувањето на животниот век и стареењето на популацијата во светот. Според Центарот за контрола и превенција на болести во Соединетите Американски Држави (САД), бројот на стари лица во светот, над 65 г. се очекува да се зголеми од 420 милиони колку што биле во 2000г., до околу 1 билион до 2030г., со пораст на процентот на стари индивидуи од 7% на 12% (5).

Епидемиолошките студии пресметаа дека во 2015г. во светот имало 47 милиони заболени со АД, а предвидувањата се дека до 2030г., овој број на заболени лица ќе достигне до 75 милиони, а до 2050 г. и повеќе од 131 милион болни со АД. Не помалку важен е фактот кој укажува на најголем пораст на бројот на заболени во земјите со низок

и среден стандард (1). Преваленцата на АБ расте експоненцијално со возраста, па така збирниот резултат од бројни студии спроведени во Европа, укажува на преваленца, стандардизирана според возраста, од 4,4% меѓу населението постаро од 65г., а на возраст од 85г. и повеќе, преваленцата достигнува вредност од 20-40% (5). Болеста е почеста кај женскиот пол. Студиите укажуваат на зголемување на стапката на инциденца со зголемување на возраста, па така истата изнесува 0,5% кај лицата на возраст од 65-70г., а околу 6-8% кај лица над 85г. Зголемувањето на стапката на инциденца со возраста и релативното долго траење на болеста (8 до 10 години од поставување на дијагнозата), се причини за високата преваленца на Алцхајмеровата болест во светот (6).

Според податоците од Заводот за статистика на Р Македонија, бројот на население постаро од 60г. изнесува 400.000, а со пресметка направена според просечната преваленца од 4% - 5%, би добиле очекуван број од околу 16.000-20.000 заболени од Алцхајмерова деменција во Р Македонија. Според податоците од Фондот за здравствено осигурување на Р Македонија, во тек на 2017 г., на 4200 пациенти им е препишан лекот donepezil (ацетилхолин естераза инхибитор), регистриран за третман на Алцхајмерова деменција. Претворено во проценти, тоа би значело дека само 21% од претпоставениот број на пациенти со АД во Р Македонија е третиран, што е поразително.

На индивидуално ниво, Алцхајмеровата болест сигнификантно го скратува животниот век и е една од главните причини која води до намален квалитет на живот меѓу постарата популација, а со прогресија на болеста, и до инвалидитет и институционализација. Средната стапка на преживување кај новодијагностицирани со Алцхајмерова деменција варира меѓу 3-6 години. Пократко преживување се очекува кај пациенти со поодмината возраст, машки пол, бела раса, низок степен на образование, присуство на коморбидитети (хипертензија, diabetes mellitus, други кардиоваскуларни заболувања) и физички инвалидитет (5).

Досегашните истражувања предвидуваат, дека бројот на заболени со АД ќе се удвои, дури и триплира во тек на следните 20 години, доколку не се имплементираат ефективни интервенции (7). Токму последните два збора отвораат простор за надеж, но и ја исправаат научната јавност пред нови предизвици-развој на превентивни стратегии и нови тераписки можности.

Алцхајмеровата деменција не само што претставува предизвик за невронауката од аспект на разјаснување на комплексната етиопатогенеза, не само што е предизвик за фармацевтската индустрија од аспект на пронаоѓање на лек кој ќе ја излекува или запре нејзината прогресија, туку е сериозен проблем на семејството на болниот и тоа не само

од емотивно-емпатичен аспект. Алцхајмеровата деменција е болест на целото семејство, негата и грижата за болниот траат 24 часа/7 дена во неделата, со години, со дополнителен сериозен удар врз семејниот буџет. Глобалните економски трошоци за деменција, во 2010г. биле повеќе од \$600 билиони американски долари. Една мултинационална студија која ги вклучува Шведска, Шпанија, Обединетото Кралство и Соединетите Американски Држави, на примерок од 1222 пациенти со АД, пресметала дека трошоците за пациент со АД и висок степен на автономија во обавување на активностите на дневно живеење (Activities of daily living - ADL) изнесуваат 14 500 евра годишно, а се зголемуваат на 72 500 евра годишно за пациенти кои изискуваат постојана нега и грижа во специјализирани установи (1).

Светската Здравствена Организација (СЗО), во своите извештаи од 2012г. и 2015г., АД ја опишува како брзо-растечка епидемија и заклучува дека Алцхајмеровата деменција и другите деменции треба да се сфатат како глобален јавно-здравствен приоритет.

1.3 ЕТИОЛОГИЈА И ПАТОГЕНЕЗА НА АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ

1.3.1 Хипотези и етиопатогенетски механизми за развој на Алцхајмерова болест

Алцхајмеровата болест има комплексна и сеуште до крај неразјаснета етиопатогенеза. Дали и на која возраст ќе се јави Алцхајмерова болест, зависи од сложената интеракција на генетските фактори, факторите од средината и модифицирачките ризик фактори асоцирани со стилот на живеење. Староста е најсилниот ризик фактор за развој на Алцхајмерова деменција, а АД која се манифестира пред 65 г. возраст е ретка (1-5%) и настанува како резултат на генетска мутација (1). Главниот предизвик пред кој е исправена наевронауката во 21-от век е да одговори на прашањата **-Зошто** и **Како** настанува Алцхајмеровата болест? По изминати 113години од деталниот клинички и хистопатолошки опис на болеста кој го дал А.Alzheimer, не постои еднозначен одговор на овие прашања, зад што веројатно се крие и неуспехот на бројните базични и клинички студии за откривање на ефикасна терапија за АБ.

Деталните анализи на мозочното ткиво на пациенти со Алцхајмерова деменција, покажуваат губиток на неврони и реактивна глиоза во лимбичните региони (amygdala и hippocampus) и мозочниот кортекс, со релативна зачуваност на базалните ганглии, малиот мозок, мозочното стебло и 'рбетниот мозок. Во патолошки променетите мозочни региони, има присуство на вонклеточни и интраклеточни агрегати. Вонклеточните агрегати, главниот белег на АБ -амилоидните плаки, се мали сферични структури со димензии од околу 0.1 mm., а по состав се нерастворливи, исталожени амилоидни нишки од амилоид β (А β) пептиди. Постојат различни варијанти на амилоид β , а една од најдолгите форми, амилоид бета 42 (А β 42) се смета дека е најтоксична. Вториот главен белег на АБ се интраклеточните агрегати-неврофибриларните вретена, составени од нерастворливи, испреплетени хеликовидни филаменти на хиперфосфорилиран tau протеин. Неврофибриларните вретена се наоѓаат во amygdala, hippocampus, парахипокампален гирус, темпорален асоцијативен кортекс, додека сенилните плаки се дифузно распределени низ неокортексот и стриатум. Дистрибуцијата на амилоидните плаки, иницијално е во базалниот дел на предните структури од големиот мозок, од каде потоа се шират во останатиот кортекс, при што асоцијативните зони се позасегнати отколку примарниот сензорен и моторен кортекс. Во голем дел од амилоидните палки се среќаваат и дистрофични tau + неврони, а како такви, се нарекуваат *невритични плаки* (1, 8, 9).

Иако долго сметани за патогномонични за АБ, амилоидните плаки и неврофибриларните вретена се присутни и кај неколку други невродегенеративни болести, што само ја истакнува нивната централна улога во процесите на невродегенерација. Амилоид β се исталожува и кај церебралната амилоидна ангиопатија, а tau кај фронто-темпоралната деменција (FTD) и болеста Niemann-Pick (1).

Постојат бројни хипотези за она што се случува на молекуларно ниво и на ниво на невроните и нивните конекции кај болните со Алцхајмерова болест, но најдолго одржлива е хипотезата за амилоидната каскада која претставува тн. “истражувачки пејзаж” на кој се темелат идните тераписки пристапи и можности (2).

Повеќето случаи на деменција и конкретно Алцхајмеровата деменција, барем делумно се должат на присуството на кардиоваскуларни ризик фактори (хипертензија, diabetes mellitus (ДМ), дислипидемија и гојазност) и психосоцијални ризик фактори (низок степен на образование, недостаток или недоволна социјализација, хоби и други активности во слободно време), кои претставуваат главни модифицирачки ризик фактори на кои треба да се делува преку превентивни стратегии и интервенции (1).

Бројни истражувања со години се обидуваат да одговорат на прашањето зошто некој заболува од Алцхајмерова деменција, а друг не, но сеуште еднозначен одговор нема. Комплексната интеракција меѓу генетските фактори, факторите од средината и модифицирачките ризик фактори е предизвик кој многу хипотези се обидуваат детално да го расветлат.

1.3.1.1 Хипотеза на “амилоидна каскада”

Една од најдолго одржаните хипотези за комплексната етиопатогенеза на АД е тн. хипотеза на “амилоидна каскада”, предложена од Hardy и соработниците во 1992г. (9).

Проучувањата на фамилијарната АД со ран почеток во текот на 90-тите години на минатиот век, доведе до откривање на специфични мутации во три гени: генот за амилоид прекурсор протеин (APP), пресенилин1 (PSEN1) и пресенилин2 (PSEN2). Во физиолошки рамки, протеините кои се кодирани од овие три гени се инволвирани во создавањето на амилоид β , а повеќето мутации (иако не сите) предизвикуваат зголемена продукција на $A\beta$ пептиди.

Според хипотезата на амилоидна каскада, зголемената продукција на $A\beta$ е последица на нарушена хомеостаза во протеолитичкото сечење на APP. Амилоидогнезата настанува како последица на нарушување на метаболизмот на APP под влијание на генетски фактори, фактори од средината и фактори поврзани со стареењето. Амилоид β пептидите настануваат со последователно сечење на APP со протеолитичките ензими β и γ секретата, кои од неодамна се сметаат за дел од тн. пресенилин комплекс. Постојат повеќе изоформи на амилоид β со суптилни меѓусебни разлики, а $A\beta$ (1-42) има главна улога во патогенезата на АД. Невротоксичниот потенцијал на $A\beta$ пептидите е одреден со нивните биохемиски карактеристики во смисол на потенцијал за агрегација во нерастворливи олигомери и фибрили, кои се кумулираат во сенилни и невритични плаки. Овој процес на исталожување на нерастворливи фибрили од $A\beta$ пептиди, надополнет со несоодветно елиминирање од мозочното ткиво, води до вонклеточно кумулирање на $A\beta$ и последователна активација на невротоксични каскади. Еднаш отпочнат патолошкиот процес, резултира со цитоскелетни промени, невронална дисфункција и клеточна смрт. Интрацеребралната амилоидоза се развива кај пациентите со АД прогресивно со напредување на возраста, но постојат докази кои упатуваат на тоа дека почетно исталожување во вид на амилоидни плаки кај некои индивидуи се јавува

многу порано, во тек на третата или четвртата деценија од животот, а количеството на исталожен амилоид пропорционално се зголемува со возраста (2).

Сознанијата од невропатолошките студии и генетските анализи се главни столбови на кои се заснова хипотезата на амилоидна каскада, во која амилоид β ја има главната улога на иницијална каписла на молекуларна каскада со невротоксични ефекти, што води до последователна невродегенерација и клинички манифестна деменција. Науката денес верува дека некои од формите на А β (А β 42 или А β 43) се откочувачи на патолошкиот процес кај АД, но сеуште нема еднозначен одговор за тоа која конформациска структура (фибрили, олигомери, растворливи форми или димери) иницира невротоксичен ефект (1).

Според хипотезата на амилоидна каскада, основниот патолошки процес, кој има централна улога е зголемена продукција и намалено отстранување на амилоид β (А β), со последователно негово исталожување и формирање на амилоидни (сенилни) плаки. Амилоид β е продукт на физиолошкиот процес на протеолитичко процесирање на амилоид прекурзор протеинот (APP), под дејство на ензимскиот систем претставен од α , β и γ секретата. Амилоид прекурзор протеин (APP) е голем, гликозилиран мембрански протеин, кој трпи две протеолитички “сечења” од страна на ензими-секретази. При ова “сечење” со β и γ секретазите се генерира амилоид β 40–42 резидуа (9). Во физиолошки рамки, по протеолизата на APP, поприсутни се мономерите на амилоид β 40, отколку амилоид β 42(А β 42), кој пак има поголема склоност кон агрегација и е најзастапена форма кај АБ (2, 10).

Вториот протеин кој покрај А β има централна улога во патогенезата на АБ, е tau протеинот, а претставува протеин асоциран со микротубулите. Некои биолошки функции на tau протеинот се добро познати, учествува во стабилизација и распоредување на микротубулите со што се одржува цитоскелетот, учествува во транспортот на органели и везикули низ аксоните. Степенот на биолошката активност на tau е одреден од степенот на неговата фосфорилираност, а tau кој е исталожен во неврофибриларните вретена, вториот патолошки белег на АБ, е хиперфосфорилиран. Токму хиперфосфорилацијата го трансформира tau од стабилизатор на микротубулите во дезорганизатор на истите. Постојат научни докази за тоа дека процесот на невродегенерација кај многу таупатии настанува токму како последица на губиоток на биолошката функција на tau, асоцирана со истовремено отпочнување на серија невротоксични настани. Хиперфосфорилацијата на tau е таа која доведува до агрегација на tau во парови на хеликовидни филаменти, кои во внатрешноста на невроните се

исталожуваат во вид на неврофибриларни вретена, со што се нарушува невроналниот цитоскелет, како и транспортот на органели и протеини (1, 8). За разлика од амилоид β кој се исталожува екстрацелуларно, хиперфосфорилираниот tau, се таложи интрацелуларно, со што директно се нарушува невроналната структура и функција, што пак резултира со губиток на синапси (2). Низ годините, неврофибриларните tau вретена биле сфатени како втор чинител во патогенезата на АД, иако токму тие имаат директна поврзаност со процесот на невронална смрт и прогресија на болеста. За разлика од мутацијата во APP генот, мутациите во MAPT(microtubule- associated protein tau) генот не предизвикуваат АД, но затоа предизвикуваат фамилијарна фронто-темпорална деменција (1).

Биолошката улога на амилоид β е сèуште до крај неразјаснета, иако е познато дека има антиоксидантни и антимикуробни својства, служи како активатор на сигнални протеини и учествува во модулација на транспортот на холестерол. APP во физиолошки услови има улога при клеточната миграција, клеточно сигнализирање, хомеостаза на калциум, синаптичка трансмисија, клеточно поврзување и комуницирање и учествува во невротропни процеси. Доколку APP се постави како цел при третман на АД, повеќе од јасно е дека тоа би се одразило на низа биолошки процеси. Амилоид β пептидите настануваат со протеолитичка ензимска разградба на амилоид прекурзор протеинот (APP) со помош на ензимите β и γ секретатаза (со посебен акцент на формата на β секретатаза, означена како β -site APP-cleaving enzyme 1 [BACE1]. Со цел да се спречи создавањето, а подоцна и исталожувањето на амилоид β во амилоидни плаки, беа и сèуште се прават напори за создавање на инхибитори на овие ензими кои би се користеле во терапевски цели. Сепак, овие протеолитички ензими имаат и физиолошка улога во метаболизмот на други супстрати, некои од нив неопходни за нормално функционирање на клетките, што дополнително ја усложнува потребата да се инхибира строго селективно само нивната активност при генерирање на $A\beta$. Така, BACE1 ги сече β -субединиците на волтажно зависните Na (натриумови) канали и неврорегулини вклучени во невроналниот развој и миелинизација, процеси кои се неопходни во тек на развојниот период, но и кај возрасни, особено при невронално оштетување. Од друга страна пак, γ секретатазата учествува во протеолиза на повеќе од 90 протеини инволвирани во различни клеточни процеси како клеточно диференцирање, миграција, адхезија, раст на неврони, трасирање на аксоните и одржување на синапси. Освен APP, еден од најпроучуваните супстрати на γ секретатазата е Notch, сигнална молекула неопходна за клеточна диференцијација. Според претходно кажаното, инхибиторите на γ секретатаза, нема само да делуваат да се намали

производството на А β , туку ќе влијаат индиректно и на други протеини и функционално активни пептиди, со потенцијално штетни последици (1).

Иако денес се добро разјаснети механизмите преку кои мутациите во трите гени APP, PSEN1 и PSEN2 доведуваат до прекумерно создавање на А β , сеуште недостасуваат објаснувања за тоа како настанува исталожување на А β кај многу почестата спорадична форма на АД, која се јавува како последица на сложена интеракција на фактори од средината и модифицирачки ризик фактори во услови на подлежачка генетска predisposition.

Хипотезата на амилоидна каскада, дава објаснување за поврзаноста помеѓу амилоид β и tau во патогенезата на АБ. Она што збунува, се резултатите кои се добиени од студии на трансгенетски анимални модели на АБ, кои ги имаат мутациите во гените одговорни за развој на фамилијарната АД и имаат големо количество на исталожен А β , а воопшто немаат или имаат сосем малку tau патологија (1).

Амилоидните плаки сеуште се препознаваат како главен патолошки белег на АБ, но потребно е да се нагласи дека се релативно чест наод кај когнитивно здрави постари индивидуи над 70г. возраст. Околу 30% од когнитивно здрави стари индивидуи над 70г. имаат исто толку амилоидни плаки колку и пациентите со АБ, но без клиничка слика на деменција (1).

И покрај тоа што долги години се одржува хипотезата на амилоидна каскада, постојат сознанија од повеќе студии кои истата ја доведуваат во прашање, а особено кога станува збор за временскиот след на патолошки настани. Неколку студии покажаа дека невродегенерацијата, измерена преку tau биомаркери или мерење на степенот на атрофија на neuroimaging модалитетите, може да се јави и пред амилоидозата кај индивидуи со продромална АД (11). Невродегенерација при нормални нивоа на амилоид, била откриена кај 23% во примерокот од студијата на Jack и соработниците (3, 12).

Од сè претходно наведено, може да се заклучи дека, иако хипотезата на амилоидна каскада дава одговори кои делумно може да објаснат секвенци од комплексната етиопатогенеза на АБ, сепак има недостатоци и сеуште прашања на кои не може да одговори. Ова, како и фактот дека терапевтските стратегии кои се базирани токму на хипотезата за амилоидна каскада, не резултираа со терписки успех, наложува невронауката да трага по нови тези и одговори.

1.3.1.2 Невроинфламација кај Алцхајмерова болест

Невроинфламацијата е важен дел од комплексниот маѓепсан круг на невродегенерација кај АД. Покрај формирањето на амилоидни плаки и неврофибриларни вретена, активацијата на микроглија клетките има значајна улога во патогенетскиот процес кој води кон невродегенерација кај Алцхајмеровата болест (9).

Иако инфламаторните процеси во организмот, првенствено имаат заштитна улога, прекумерен воспалителен одговор може да доведе до ткивно оштетување и развој на болест. Под терминот “невроинфламација“ се подразбира воспалителен одговор во централниот нервен систем (ЦНС), кој може да настане како последица на невронално оштетување, но и да биде причина за истото. Микроглија клетките и астроцитите се главните клетки инволвирани во инфламаторниот одговор во ЦНС. Микроглија клетките се макрофаги во ЦНС, на нив отпаѓаат 10% од вкупната ЦНС клеточна популација, а имаат улога во процесите на неврогенеза, невропластицитет и регенерација, а се првата одбранбена линија при било какво мозочно оштетување.

Во студии на животни со прионска болест, докажано е дека микроглија клетките се трансформираат од антиинфламаторен, во про-инфламаторен фенотип и отпочнуваат имунолошки одговор преку зголемување на нивото на IL-1b, IL-6 и TNF- α , што пак доведува до промени во однесувањето, невронална смрт и побрза прогресија на болеста [9]. Инволвираноста на невроинфламацијата во патогенезата на АД, дотолку повеќе стана предмет на истражување поради фактот што хипотезата на амилоидна каскада, не успеа комплетно да даде објаснување за невроналното оштетување кај АД и остави прашања без одговори за сегменти од етиопатогенезата на АД. Наодите од обдукција и од neuroimaging студиите, покажаа дека исталожен амилоид β и НФВ може да се најдат и во мозочното ткиво на когнитивно здрави, стари индивидуи, што значи дека само присуството на исталожен амилоид и хиперфосфорилиран tau, не се доволни за клиничка манифестација на АБ. Уште повеќе, неуспехот од тераписките интервенции во истражувачки студии кои за цел го имаа токму амилоид β , каде беше постигната елиминација на амилоидните плаки, но не и клиничко подобрување на когнитивниот статус, остави простор за постоење и на друг подлежачки механизам во развојот и прогресијата на АД, кој не е опфатен со хипотезата на амилоидна каскада. Докази кои ја поткрепуваат хипотезата на инволвираност на невроинфламаторни процеси кај АД, е присуството на микроглија клетки околу амилоидните плаки во церебралниот кортекс,

како и присуство на амилоид β пептиди во Т-лимфоцитите, во активираните микроглија клетки и во реактивните астроцити, најдени при анализа на мозочно ткиво на пациенти со АД. Активирањето на микроглија клетките води до ослободување на проинфламаторни цитокини и последователно оштетување на невроните. Постојат проинфламаторни и антиинфламаторни цитокини. Проинфламаторните цитокини во кои спаѓаат IL-1, TNF- α , IL-6, IL-8 и IFN- γ , го иницираат и одржуваат воспалитетниот процес, а нивното прекумерно дејство, иако на самиот почеток со заштитна, за организмот како целина, улога, резултира со ткивно оштетување. Антиинфламаторните цитокини, како IL-1 рецептор антагонист, IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 и IL-13, се регулаторни молекули кои го контролираат проинфламаторниот одговор. Дополнително, ослободените инфламаторни цитокини имаат способност да предизвикаат зголемена експресија на mRNA (messenger ribonucleic acid) за β секретата, клучниот ензим вклучен во создавањето на амилоид β пептидите со најголем афинитет за агрегација. Активираните микроглија клетки и астроцити, не само што имаат директен невротоксичен ефект, туку го поддржуваат исталожувањето на амилоид β во услови на инфламација (9).

Уште во 1960г., Sir Peter Medawar и Sir Frank Macfarlane Burnet зборувале за централниот нервен систем како за “имунолошки привилегиран” орган. Долго време се сметало дека крвно-мозочната бариера (КМБ), комплетно го одвојува ЦНС од периферниот имунолошки систем и дека инфламаторните цитокини не можат да ја поминат КМБ. Сепак, неколку студии покажаа дека цитокините може да влијаат на интегритетот и пермеабилноста на КМБ, низ која потоа минуваат медијатори на воспаление и е олеснета миграцијата на леукоцити во мозочното ткиво. Од друга страна инфламаторните цитокини, TNF- α , IL-1b и IL-6 дополнително влијаат врз слабеење на интегритетот на КМБ. Невроинфламацијата ја олеснува хиперфосфорилацијата на tau, а пак апоптотичните неврони ослободуваат tau агрегати, кои пак водат до активација на микроглија клетките кои ослободуваат проинфламаторни цитокини и на тој начин се одржува невроинфламацијата со што се затвора *circulus vitiosus* кој води до одржување и напредување на патолошкиот процес кај Алцхајмеровата болест (9). Дополнително, кардиоваскуларните ризик фактори влијаат на интегритетот и пермеабилноста на крвно мозочната бариера, доведуваат до активација на ендотелните клетки и олесеното навлегување на висока концентрација на невротоксични и инфламаторни фактори од циркулацијата во мозочното ткиво (9).

Во тек на изминатите неколку години, сè повеќе студии ги истражуваат хемокините и адипокините како инфламаторни медијатори во централниот нервен систем (ЦНС). Докази од студии укажуваат на тоа дека хемокините може да имаат улога во неврон-микроглија интеракцијата во патогенезата на АД. Периферните лептин и адипонектин покажуваат невропротективни карактеристики, преку регулација на мозочниот метаболизам и процесот на невроинфламација. Рецептори за лептин се откриени во *hippocampus*, што навестува дека метаболна дисфункција би можела да доведе до нарушување на меморијата и процесот на учење (13).

Студии направени *in vivo* покажале присуство на инфламација кај индивидуи во стадиум на благо когнитивно растројство (БКР), дури и пред да може да се докаже присуство на амилоидни депозити, а можеби и пред да се формираат амилоидните плаки. Активацијата на микроглија клетките се јавува рано во развојот на АБ, потоа како болеста напредува оваа микроглијална активност се намалува, за потоа со зголеменото исталожување на амилоид β и tau да продолжи да се зголемува и активноста на микроглија клетките. Ова само докажува дека невроинфламацијата се јавува рано во развојот на Алцхајмеровата болест и независно од исталожувањето на амилоид β , а отвора простор за развој на нови терапевски смерници преку модулација на невроинфламацијата (9).

1.3.1.3 Васкуларни механизми во етиопатогенезата на Алцхајмеровата болест

Одамна е познато дека васкуларните ризик фактори како хипертензија и *diabetes mellitus* предизвикуваат цереброваскуларни лезии. Научните истражувања потврдија дека васкуларните ризик фактори водат до глобални и регионални мозочни атрофии и невродегенерација како кај Алцхајмеровата деменција. Од биолошки аспект, церебралната атеросклероза и невродегенерацијата делат некои заеднички механизми, како оксидативен стрес, инфламација и исталожување на токсични амилоид β пептиди. Интракранијалната атеросклероза доведува до мозочна хипоперфузија и отпочнува забрзано исталожување на А β , кое подоцна води до клинички манифестна когнитивна детериорација и деменција. Ако понатаму ја развиеме сликата, церебрална макроваскуларна патологија (атеросклероза и инфаркт), микроваскуларна (лакунарни

инфаркти, лезии во бела маса, микрокрварења) и невродегенеративна патологија, може да се преклопуваат и на тој начин да доведат до кумулативно оштетување на мозочното ткиво, а со тоа да ја забрзаат клиничката манифестација на дементниот синдром. Оваа теза е поддржана од наодите на neuroimaging и невропатолошките студии, според кои, кај повеќето случаи со клинички манифестна деменција и АД кај постара популација, докажано е истовремено присуство на мешовита васкуларна и невродегенеративна патологија во мозокот (1).

Васкуларните ендотелни клетки, перичитите, глија клетките и невроните, заедно формираат една тн. невроваскуларна единица која ја контролира функцијата и пермеабилноста на крвно-мозочната бариера. Микроваскуларната дисфункција и нарушувањето на интегритетот на КМБ, игра важна улога во процесот на невродегенерација, па така постојат докази дека намалено крвоснабдување ја потенцира невропатологијата на АД кај анимални модели, а малите крвни садови на мозокот кај пациенти со АД, осободуваат големи количини на цитокини, кои понатаму доведуваат до невронално оштетување (9).

Во тек на изминатата деценија бројни невропатолошки и neuroimaging (невро-сликовни прикази) студии, ги разјаснија патофизиолошките механизми кои ги поврзуваат кардиоваскуларните ризик фактори, психосоцијалните фактори и Алцхајмеровата деменција. Мултидисциплинарни истражувања ја истакнуваат улогата на васкуларните механизми и когнитивната резерва. Овие два сегменти треба да се сфатат како потенцијална цел на која треба да се делува за да се превенира или одложи почетокот на АД (1).

1.3.1.4 Прионски механизам на ширење на патолошки конформациски променети протеини

Најновата хипотеза, која во последните неколку години фрла ново светло на етиопатогенезата на Алцхајмеровата болест, во истата група ги сврстува Parkinson-ова болест, Huntington-ова болест, Шизофренија, Амиотрофична латерална склероза (ALS) и Diabetes mellitus тип 2, како болести налик на прионските болести т.е. болести на пропагирачка протеинска конформациска промена. Овој пристап може да објасни зашто дел од овие заболувања се јавуваат заедно кај одредени семејства (14).

Според оваа хипотеза, амилоид β или tau, трпи конформациска промена во една клетка, за потоа да биде секретиран во екстрацелуларниот простор, од каде пак се шири и навлегува во соседните клетки и индуцира конформациска промена налик на неговата кај $A\beta$ и tau од соседните клетки. Овој процес на патолошка конформациска промена на протеини (во случајот на АД на амилоид β и tau), започнува во специфични мозочни регии (регијата на hippocampus-медијален дел на темпорален лобус), а оттаму постепено се шири кон други мозочни регии. Во прилог на оваа хипотеза, зборуваат сознанијата од анимални студии, кај кои интрацеребрално или интраперитонеално е инјктиран амилоид β , претходно екстрахиран од мозочно ткиво на пациенти со АД, кој предизвикува мозочна амилоидоза кај анималниот модел (15). Во 2015г., Jaunmuktane и соработниците, објавија резултати од обдукциски наоди на индивидуи кои во младоста добиле хипофизарен хормон заместител од кадаверично потекло, кај кои во мозочното ткиво постоела $A\beta$ патологија на возраст од 36-51г., а претпоставката е дека хипофизарниот хормон содржел конформациски променет $A\beta$ кој направил трансмисија на патолошкиот процес (1, 16).

Останува времето и новите истражувачки студии да ја проверат одржливоста на оваа тн. “прионска“ хипотеза која се чини е заеднички именител за групата на невродегенеративни болести, а разликата е во протеинот кој трпи конформациски промени и регионите од мозокот кој се засегнати од патолошкиот процес.

1.3.1.5 Теорија на „continuum“

На почетокот на 21 век, Алцхајмеровата болест како да ја зазема главната улога на сцената на невронауката, а бројни научни студии се обидоа и сеуште се обидуваат да ја разјаснат нејзината комплексна етиопатогенеза и на тој начин да се доближат поблиску до поимот излекување на АБ. Како пристигнуваат резултатите од студиите, се појасно е дека помеѓу поимот амилоидоза и Алцхејмерова деменција не стои знакот за равенство. Ваквиот пристап во размислувањето, отвора простор за проширување на рамката и промена на аголот на гледање на АД.

Новите сознанија за патогенезата на АД, дојдоа како резултат на студиозната потрага по идеални биомаркери кои *in vivo*, не само што ќе ја докажат болеста, туку тоа ќе го направат уште во раниот, претклинички стадиум. Овој нов концепт на разбирање на Алцхајмеровата болест, значи отворање на широк терапевтски прозорец. Многу од овие студии, укажаа на тоа дека појавата и развојот на биомаркерите кај повеќето индивидуи

со претклиничка/продромална АБ, не ја следи претпоставената временска еволуција и дистрибуција според хипотезата на амилоидна каскада. Когнитивно нормални (КН) индивидуи, кои подоцна прогредирале во стадиум на Благо Когнитивно Растројство (БКР) или АД, а имале само еден абнормален биомаркер при иницијалното одредување, почесто имале само невродегенерација, што се означува како P-tau + (присуство на хиперфосфорилиран tau), отколку амилоидоза или само когнитивен дефицит. Невродегенерацијата, претставена со присуството на P-tau, како единствена промена во раните стадиуми на Алцхајмеровата болест, е 2,5 пати почеста отколку само присуството на амилоидоза (17).

Во 2016 г. Jack, Bennett и соработниците, под водство на Bruno Dubois, предлагаат нова, дескриптивна класификациона шема за биомаркерите за АД, која не се придржува до временски претпоставениот редослед на патогенетски механизми кај АД. Овој нов модел е наречен A/T/N систем, каде „А“ се однесува на A β , „Т“ на tau, а „N“ на невродегенерација. A/T/N биомаркерскиот систем, не се осврнува на временскиот распоред на појавност на биомаркерите, ниту нивната причинско-последична поврзаност, туку преку облак на „агностицизам“ известува само за биомаркерскиот статус и ризик (18). Ова поместување на тежиштето од хипотезата на амилоидна каскада, кон една поширока еквивалентна концептуализација на АД и биомаркерите, добро се вклопува во тн. хипотеза на „continuum“ предложена од Braak и соработниците (19).

Оригиналната теорија за одредување на стадиуми на Алцхајмерова болест на Braak, претпостави дека патолошкиот процес на истолажување на неврофибриларни вретена (сочинети од хиперфосфорилиран tau), започнува на точно одредени предилекциони места како што е медијалниот дел на темпоралниот лобус (МТЛ), а потоа се шири кон соседните кортикални регии. Од друга страна, амилоидните плаки се кумулираат дифузно низ целиот неокортекс (19). Оваа теорија, неодамна беше надополнета, а според последните сознанија, патолошкиот процес започнува на ниво на мозочното стебло и тоа на ниво на locus coeruleus со формирање на пре-неврофибриларни вретена, за оттаму tau патологијата да се прошири, многу веројатно преку клетка-на-клетка пропација (идеја застапена од прионската хипотеза) до медијалниот темпорален лобус, а сето ова се случува временски многу порано пред да се појави амилоидозата (20). Иницијалната tau патологија во locus coeruleus и неговите аксонски проекции, не мора веднаш да доведе до невронална смрт, но води до нарушена невронална функција.

Противниците на теоријата на „continuum“, сметаат дека tau агрегати на ниво на мозочно стебло и МТЛ, во контекст кога нема или има минимално исталожување на амилоид, би требало да се смета за засебен патолошки процес кој го нарекуваат PART-primary age-related tauopathy (примарна поврзана со возраст тауопатија) (21). Според претходно прифатените дијагностички критериуми, патолошката дијагноза за АД изискува присуство, покрај на tau и на амилоидни плаки. Аргументот кој говори против оваа теза, е дека амилоидни плаки може да се јават дури откако ќе се јави tau патологија во вид на неврофбриларни вретена на предилекциони места типични за АД, како што е МТЛ. Оттука, отсуството на амилоид β депозити, не е објаснување заради кое би требало да се исклучат сите само tau + случаи од спектарот на АБ. Дополнително, неопходноста за присуство на минимум амилоидни депозити за поставување на патолошка дијагноза за АД е оправдано само кога се работи за индивидуи со клинички манифестна деменција, но не и кога се работи за недементни лица (3).

Прифаќањето на новиот биомаркерски систем за одредување на стадиумите на Алцхајмерова болест, А/Т/Н системот, заедно со доказите за иницијална тауопатија во мозочното стебло и нејзина пропација кон МТЛ, што временски може да се случи и пред појава на амилоидоза, фрлаат ново светло во етиопатогенетските механизми кај спорадичната АД со доцен почеток.

Ова ново светло под кое се разгледува АД, води до големи поместувања во разбирањето на биомаркерите и го менува истражувачкиот терен за откривање на нови терапевтски можности (3). Една од главните цели и задачи на современата невропсихологија во претстојните години, ќе биде да пронајде софистицирани методи за откривање на мерливи промени во невроналната функција во стадиум на претклиничка/продромална АБ (22).

1.3.1.6 Наместо заклучок..., Големата слика“..

Присуството на генетски ризик фактори во интеракција со фактори од средината и модифицирачки ризик фактори асоцирани со животниот стил, резултираат со зголемена продукција и намалено отстранување на амилоид β 42, негова акумулација, олигомеризација, исталожување и формирање на дифузни амилоидни плаки, а од друга страна интраневронална акумулација на хиперфосфорилиран tau во вид на

неврофибриларни клопчиња. На вака отпочнатата патолошка каскада, се надоврзува инфламаторна реакција, претставена преку активацијата на астроцитите и микроглија клетките, кои ослободуваат проинфламаторни цитокини (2). Опишаните процеси, меѓусебе индуцирани и одржувани, доведуваат до прогресивна невронална деструкција и губиток на синаптичката комуникација, а со тоа уште поголема активација на глија клетки, променета невронална јонска хомеостаза и последователен оксидативен стрес, кои придонесуваат отпочната патолошка каскада да заврши со невронална апоптоза.

Резултатот од овој комплексен маѓепсан круг на патолошки настани и процеси (невродегенерација асоцирана со инфламаторна бура) на клеточно ниво, е широко распространета невронална дегенерација и клеточна смрт, синаптичка дисфункција која резултира со трансмитерски дисбаланс, а овој прогресивен, самоодржувачки процес, клинички се манифестира со Алцхајмерова деменција .

По 113 г. од откритието на Alois Alzheimer, научната јавност е согласна дека агрегација и акумулација на амилоид β е причината и има централна улога во настанувањето на фамилијарната АД. Од друга страна, кога зборуваме за многу почестата форма на АД, спорадичната АД, размислувањата и сознанијата се покомплексни. Прифатено е дека амилоид β има важна улога во развојот на с-АД, но голема е веројатноста дека не е *причината* за настанување на истата. Постојат мултипли механизми кои се преклопуваат и голема хетерогеност на етиолошките фактори кои иницираат амилоид β и tau патологија. Разјаснување токму на оваа комплексна мрежа од етиопатогенетски фактори и механизми е предизвик за иднината, а од разрешувањето на ова равенство со многу непознати директно зависи и терапискиот успех кој со децении се очекува, но сеуште без задоволителни резултати (1).

1.3.2 Етиолошки и ризик фактори за развој на Алцхајмерова болест

1.3.2.1 Генетски фактори за развој на Алцхајмерова болест

Разгледувајќи ја Алцхајмеровата болест низ призма на генетиката, честопати зборуваме за постоење на генетска предиспозиција за развој на болеста, која во комплексна интеракција со фактори од средината, може да резултира со отпочнување на патолошки процес во мозочното ткиво, за после децении клинички да се манифестира како деменција од Алцхајмеров тип. Ефектот на индивидуалната генетска

предиспозиција врз појавноста на АБ е од голема важност, со наследност повеќе од 60% (на пр. > од 60% од варијациите во фенотипот се генетски детерминирани) (1).

Периодот меѓу 1990 и 2000 година, донесе голем напредок во разбирање на генетската основа и генски условените механизми за развој на АБ.

1.3.2.1.1 Детерминистички моногенетски мутации кај автозомно доминантна фамилијарна Алцхајмерова болест со ран почеток

Зборувајќи за гените и наследувањето кај АД, како во ниту еден друг сегмент на нејзиното разгледување, од круцијално значење е да се раздвојат фамилијарната АД, најчесто со ран почеток (<65 г. возраст) и спорадичната АД со доцен почеток (≥65г. возраст). Се проценува дека околу 5% од сите пациенти со АД, имаат АД со ран почеток, а половина од нив (околу 2% од сите пациенти) имаат автозомно доминантно наследување на еден од трите мутирани гени, генот за амилоид прекурзор протеин – APP на 21-от хромозом, PSEN1 на 14-тиот хромозом или PSEN2 на 1-от хромозом. При овој тип на наследување, појавноста на болеста е детерминирана со присуството на мутација во еден ген со голем ефект. Мутацијата во генот за APP е првата која во 1991г. е откриена и асоцирана со фамилијарната форма на АД со ран почеток. Оттогаш, докажано е дека мутациите во APP, PSEN1и PSEN2 гените, се детерминистички, одговорни за скоро половина од сите случаи на фамилијарна АД со ран почеток. Мутација во еден од овие три гени, резултира со абнормална продукција на амилоид β, што ја поддржува хипотезата за амилоидна каскада кај ф-АБ со ран почеток, во која Аβ е клучниот играч во отпочнување и развој на болеста. Повеќето од овие моногенетски наследни форми на АД следат автозомно доминантен Менделеев тип на трансмисија, манифестирајќи болест кај најмалку еден член од секоја генерација (1). Трипликацијата на APP генот кој е локализиран на 21 хромозом, кај Down-овиот синдром индуцира патологија налик на АД, кај мозок на 8 годишно дете, а прекурзор лезии може да се сретнат уште во периодот на најрано детство (23).

До денес, откриени се повеќе од 200 различни мутации во гените за APP, PSEN1 и PSEN2, кај пациенти со ф-АД со ран почеток. Најчесто овие мутации се наследуваат автозомно доминантно од афектиран родител, што упатува на тоа дека de-novo мутации се ретки, а пенетрантноста е мошне висока достигнувајќи скоро 100% во животниот век. Скрининг за мутации во гените за APP, PSEN1 и PSEN2 кај индивидуи кои припаѓаат

на семејства со доминантно наследена ф-АД со ран почеток, може да открие патогена мутација кај 50% од случаите. Ваков тип на скрининг, може да се користи во клиничка пракса како генетски дијагностички тест. При откривање на патогена мутација кај еден член од семејство со ф-АД, генетско тестирање може да се користи и за предвидување на ризикот кај роднините кои се асимптоматски- пресимптоматско генетско тестирање. Ваквата можност за мошне рана идентификација на индивидуи под ризик за развој на ф-АД, уште пред да отпочне патолошкиот процес, им овозможува на научниците да го проучат природниот развој на АД, а особено да извлечат заклучоци кои би имале терапевтски импликации и развој на превентивни стратегии (1).

1.3.2.1.2 Ген за аполипопротеин Е (APOE)

Најголемиот дел од пациентите со Алцхајмерова деменција, околу 98%, имаат спорадична АД со доцен почеток. Кај нив, често се добива податок за позитивна фамилијарна историја за деменција, но без јасен модел на наследување, иако кога станува збор за деменција, процената на фамилијарната историја може да биде тешка со оглед на ограниченоста на дијагностичките методи за поставување на дијагноза за АД кај предците, недиференцирање на типовите на деменција и користење на терминот склероза како поим кој објаснува дементна слика, но без да ја разјасни етиологијата на истата.

Најсилниот генетски фактор кој ја одредува генетската предиспозиција за спорадична АБ со доцен почеток е присуството на $\epsilon 4$ алелот од генот за аполипопротеин Е (APOE), откриен во 1993г. Генот за кодирање на аполипопротеин Е (APOE) е 3,6 Кб ген кој се наоѓа на 19q 13.32 хромозом и има 3 најчести алелични варијанти: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$. Присуството на $\epsilon 4$ алелот, особено во хомозоготна форма, резултира со аберантен мембрански транспорт на липопротеини и намалено отстранување на А β 42, со негово последователно патолошко исталожување во амилоидни плаки, главниот патолошки супстрат кај АБ. Според некои студии, $\epsilon 4$ алелот е присутен кај 40 % од пациентите со АБ со доцен почеток, а кај општата популација 15-20% (24), а според други $\epsilon 4$ алелот е присутен кај околу 50-60% од пациентите со АД, во споредба со 20-25% кај когнитивно здрава постара популација, независно од фамилијарната историја за деменција. За разлика од гените одговорни за ф-АБ со ран почеток, присуството на APOE $\epsilon 4$ не е детерминистичко за развој на спорадична Алцхајмерова деменција, но значително го

зголемува ризикот (3, 25). Ризикот за развој на АБ е 3 пати поголем кај индивидуи кои се носители на еден $\epsilon 4$ алел, отколку кај индивидуи кои воопшто го немаат, а 14 пати поголем кај оние кои се носители на два $\epsilon 4$ алели (хомозиготи).

Хуманиот аполипопротеин Е (АпоЕ) е полиморфен протеин, а присуството на аргинин или цистеин на позиција 112 и 158, дефинира три најчести изоформи на протеинот, Е2, Е3 и Е4, кои се кодирани од различни генски алели $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ соодветно. Овие изоформи, се разликуваат во афинитетот за врзување со LDL (low density lipoprotein) рецептори и имаат влијание врз нивото на серумски LDL холестерол, што пак ја објаснува нивната асоцираност со кардиоваскуларните и цереброваскуларните заболувања. Од друга страна, АпоЕ има клучна улога во редистрибуцијата на липидите во клетките на централниот нервен систем (ЦНС), одржувајќи ја на тој начин липидната хомеостаза, а има улога и во репарација на оштетените неврони, како и во одржување на синапто-дендритичките конекции. Во мозочното ткиво, АпоЕ се синтетизира во астроцитите и микроглија клетките, но исто така може да се продуцира и во невроните при мозочно страдање (24).

Холестеролот е неопходна компонента за изградба на клеточните мембрани и миелинските обвивки на нервите, па оттука е неопходен за развој, одржување и репарација на миелинот, мембраните и невроналните синапси. Мозокот е орган кој содржи најголемо количество холестерол, а ефикасно метаболизирање на холестеролот е неопходно за репарација на оштетените клеточни мембрани. Токму АпоЕ, ја одигрува клучната улога при снабдување на мозочното ткиво со холестерол, неопходен за споменатите процеси. Намалениот капацитет за доставување на холестерол во нервното ткиво кај носителите на АПОЕ $\epsilon 4$ алелот, може да се одрази врз формирањето на нови синапси и процеси на репарација. Влијанието на АПОЕ $\epsilon 4$ врз нарушената синтеза на холестерол, неговиот транспорт и метаболизам може директно влијае на прогресија на болеста. Сепак, потребни се понатамошни истражувања кои ќе ги објаснат механизмите преку кои АПОЕ $\epsilon 4$ влијае врз развој на АД патологијата, како и да предвидат дали преку манипулација со метаболизмот на холестерол на ниво на мозочно ткиво би се отворил нов тераписки потенцијал (1).

АПОЕ генотипот има недвојбено важна улога во стапката на исталожување на амилоид β како и во стапката на атрофија на мозочните структури (24, 26-28). Уште од сознанието дека присуството на АПОЕ $\epsilon 4$ алелот е главниот генетски ризик фактор за развој на АД, се прават обиди да се поврзат неговите ефекти врз метаболизмот на амилоид β , неговата склоност кон агрегација и исталожување. Од студии на анимални

модел е познато дека, кај носителите на APOE ϵ 4 алелот, токсичноста на A β е потенцирана, а ефикасноста на неговата елиминација, намалена. Од друга страна, многу малку се знае за поврзаноста на APOE ϵ 4 со таа патологија кај AB.

Наследувањето на алеличната варијанта ϵ 4 го зголемува ризикот за развој на AB на дозно зависен начин и предиспонира почеток на болеста на порана возраст (24). Од друга страна APOE ϵ 2 алеличната варијанта има протективна улога во однос на развојот на AB. Постојат бројни хипотези за тоа како APOE ϵ 4 го зголемува ризикот за развој на AB, но иако е познато неговото влијание врз агрегацијата и отстранувањето на амилоид β , како и улогата во процесите на невроинфламација, невротоксичност и невропротекција, точниот механизам останува непознат.

Присуството на ϵ 4 алелот, иако го зголемува ризикот за развој на AB, од една страна не е неопходно за развој на AB, а од друга страна, неговото присуство, дури во хомозиготна форма, не значи сигурен развој на AB. Оттука, неспорна е улогата на APOE ϵ 4 е во модифицирање на ризикот за развој на AB, но сам по себе не е доволен истата да се развие. Според последните сознанија на невронауката, APOE ϵ 4 алелот, се смета за најсилен генетски ризик фактор за развој на AB со доцен почеток. Индивидуите кои се носители на APOE ϵ 4 алелот, не само што се под зголемен ризик за развој на AB, туку е намалена возрасната граница за нејзино евентуално појавување. Присуство на еден APOE ϵ 4 алел ја поместува возрасната јавување на AB за 5 години порано, а присуство на две копии на ϵ 4, за 10 години порано. Од друга страна, присуство на ϵ 2 алел, влијае така што ја поместува возрасната граница за евентуална појава на Алцхајмерова деменција за 5 години подоцна (29). Застапеноста на APOE ϵ 4 алелот е варијабилна кај различни популации и етнички групи (24, 30).

Според последните истражувања, вкупниот ризик за развој на Алцхајмерова деменција, независно од APOE генотипот, на возраст од 85г. е 11% за мажи, а 14% за жени. Овој ризик, кај мажи хомозиготи за APOE ϵ 4 алел е 50%, а 60% кај хомозиготи жени. Кај хетерозиготите APOE ϵ 3 ϵ 4, вкупниот доживотен ризик за развој на АД изнесува 23% за мажи, а 30% кај жени. Овие пресметки се конзистентни со полудоминантниот тип на наследување на ген со умерена пенетрантност, слично на ефектот што BRCA1 мутацијата го има врз ризикот за карцином на дојка (1). Само неколку индивидуи со присуство на APOE ϵ 4 би преживеале над 90тата година од животот, без притоа да има присуство на патологија конзистентна со Алцхајмерова деменција (23).

1.3.2.1.3 Други гени кај Алцхајмерова болест

До 2015 година, вкупниот број на гени кои учествуваат во одредување на генетската предиспозиција за Алцхајмерова болест, изнесувал 26, локализирани на 39 различни локуси, а 14 се во процес на валидизација (1).

Околу 70% од индивидуалниот ризик за развој на АБ е генетски предодреден. АБ е слична на многу други предоминантно генетски заболувања, кои не се поврзани со механизмите на стареење, но може да се манифестираат подоцна во тек на животот со невродегенерација. Такви се болестите кои настануваат како последица на повторување на тринуклеотиди, фамилијарни прионски заболувања, фамилијарни болести на моторниот неврон и фронто-темпорална деменција (23).

Систематското секвенционирање на егзони (протеин-кодирачки региони) кај автозомно доминантните фамилијарни форми на АД со ран почеток, доведе до откривање на мутации во SORL1 генот, кои пак не се откриени кај големи контролни групи. Мутациите во SORL1 генот, одговорен за кодирање на sortilin асоциран рецептор LR11/SorLA, кој пак е протеин инволвиран во контрола на продукцијата на Аβ пептиди. Ова откритие повторно ја поддржува хипотезата на амилоидна каскада кај ф-АД со ран почеток. Денес се знае дека некои полиморфизми кај SORL1 генот се асоцирани и со спорадична АД (1).

Од неодамна се откриени полиморфизми на единечни нуклеотиди (single nucleotide polymorphisms - SNPs) кои исто така го детерминираат ризикот за развој на АД. Вакви полиморфизми се најдени кај алели на CLU, PICALM, SORL1 и BIN1 гените. Нивната пенетрантност е многу послаба (помалку предвидлив е ефектот на мутацијата врз ризикот за развој на болеста и фенотипската експресија), во споредба со мутациите кај APP, PSEN1, PSEN 2 или APOE (23). Ниту еден од овие гени не е директно поврзан со процесот на стареење, ниту пак со процеси кои се инволвирани во намалување на ефектите на оксидативниот стрес. Кај оние семејства кај кои постои позитивна фамилијарна историја за АД, а не се најдени мутации во познатите претпоставени ризик гени, се препорачува чување на DNA и формирање на DNA банка, за во иднина да се направат дополнителни истражувања за потенцијални ризик гени (1).

Она што не треба да се заборави кога зборуваме за генетска предиспозиција кај АД, е дека можеби постојат гени за кои сеуште не знаеме како и по кои механизми, но во интеракција со фактори од средината го зголемуваат ризикот за развој на АБ. Во овие

механизми спаѓаат и епигентските модификации на DNA и DNA врзувачките протеини како метилација на цистеин и ацетилација на хистон, како и соматски мутации на целното ткиво (на пр. невроните). Сеуште нема доволно докази кои ги поддржуваат овие механизми, но идните истражувања ќе се одвиваат во тој правец. Со цел да се збогати знаењето за генетските механизми кои стојат во позадината на развојот и процена на ризикот за АБ, потребно е да се формираат бази на податоци и биобанки, со цел да се корелира генотипот и фенотипот и да се процени интеракцијата помеѓу генетските фактори и факторите од средината (1). Оваа препорака доаѓа од невролошката комисија на списанието Lancet под водство на Bengt Winblad, објавена во 2016 година, во деталниот и исцрпен труд со “state of the art” сознанија и препораки за сите аспекти на Алцхајмеровата болест (1).

Генетските тестови може да се користат за идентификација на индивидуи под ризик за развој на АБ, како и стратификација на ризикот и тоа пред појава на симптомите (предиктивно, пресимптоматско тестирање) или за рана дијагноза во продромален стадиум на АД. Во оној момент, кога ќе биде достапен ефективен третман за АБ, генетското тестирање ќе може да се користи за идентификација на индивидуи со зголемен ризик за развој на АД пред појава на симптоми и когнитивна дисфункција (1). Се повеќе се истакнува значењето на листата на генетски ризик фактори за АД која се користи за селекција и стратификација на индивидуи со генетски ризик за развој на болеста, при секундарна превенција (1, 31).

Со број од околу 40 гени и предиспонирачки локуси, дел потврдени, дел во фаза на истражување, истражувачкиот пејзаж за етиопатогенезата на АБ и објаснувањето на амилоидната и тау патологија, само се прошири и усложни. Во блиска иднина овие генетски истражувања ќе бидат ставени на повисоко ниво, со цел разбирање на комплексните механизми на настанување на АБ сè со цел, развој на превентивни и тераписки стратегии (1).

1.3.2.2 Фактори од средината и модифицирачки фактори на ризик кај Алцхајмеровата болест

Споменатите генетски ризик фактори се во комплексна интеракција со фактори од средината и модифицирачки ризик фактори, како што се физичка и ментална (не)активност, diabetes mellitus, инсулинска резистенција (хиперинсулинемија), повреда на глава, зголемен крвен притисок, и хиперхолестеролемија.

Бројни студии ги посочуваат правилниот начин на исхрана, редовната умерена аеробна физичка активност и повисокиот степен на образование, како протективни во однос на развојот на АБ, а од друга страна, дебелината, васкуларните ризик фактори (артериска хипертензија, diabetes mellitus, хиперхолестеролемија) како ризик за развој на АБ (32).

Бројни студии известуваат за асоцираноста на пестицидите (DDT-dichlorodiphenyltrichloroethane), нитрозамините (токсични нус продукти од нитрати и нитрити користени како додатоци во храната), оловото, загадувањето на воздухот, активното и пасивното пушење, со зголемениот ризик за развој на АБ (32, 33).

Според до сега направените студии, како ризик фактори асоцирани со Алцхајмерова деменција препознаени се: *повреда на глава кај мажи, пушење на цигари, недостаток односно недоволна социјализација, diabetes mellitus, изложеност на пестициди, депресија и БКР*, иако последните две поверојатно е дека се продром, отколку ризик фактор за АД. Од друга страна, фактори кои го намалуваат ризикот за развој на АД се *слабо до умерено користење на алкохол, медитерански тип на исхрана* (храна богата со зеленчук, овошје, риба, јаткасти плодови, маслиново масло), *повисок степен на образование, редовно користење на физички активности и когнитивно стимулирачки активности* (34).

Сумирано од повеќе студии кои го проценуваат влијанието на различни фактори врз брзината на прогресија на АД, може да се заклучи дека постојат доволно докази кои укажуваат дека физичката активност и когнитивната стимулација имаат корисен ефект врз когнитивната функција и врз другите индикатори за прогресија на деменција, а повисокиот степен на образование иако делува протективно во однос на ризикот за развој на АБ, кога се работи за манифестна болест (стадиум на деменција), тогаш е асоциран со побрза стапка на прогресија на деменцијата (34).

Зборувајќи за фамилијарна историја, првата асоцијација е генетската predisпозиција за развој на некое заболување, во конкретниот случај за Алцхајмерова болест. Но гледано во поширока смисла, фамилијарната историја може да се однесува на концептот на семејството како микросредина, каде се стекнуват навиките за исхрана, физичка активност и стил на живеење, кои докажано, имаат улога во комплексната етиопатогенеза на АБ, а оттука имаат и удел во процената за ризик за развој на истата.

1.4 ДИЈАГНОЗА И СТАДИУМИ НА АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ - КОНЦЕПТ ЗА ПРЕТКЛИНИЧКА ДИЈАГНОЗА

Поставување на дијагнозата - Алцхајмерова деменција е комплексен процес, кој покрај историјата на болеста, опфаќа когнитивна и функционална евалуација и дијагностички тестови и процедури (лабораториски тестови и neuroimaging), со цел исклучување на други заболувања и состојби кои клинички се манифестираат со дементен синдром. Недостатокот на специјализирани центри за дијагностика и евалуација на деменции е една од причините за малиот број на дијагностицирани пациенти. Се проценува дека само 20-50% од сите пациенти со деменција имаат документирана дијагноза на ниво на примарна здравствена заштита, а овој процент е помал во земји со низок и среден стандард (1).

До неодамна, дефинитивната дијагноза на Алцхајмерова деменција беше post mortem, преку невропатолошка егзаминација на примерок од мозочно ткиво и докажување на присуство на амилоидни плаки и неврофибриларни вретена, двата кардинални хистопатолошки белези на АД, опишани од самиот Alois Alzheimer. Сè до 2011г., до кога се користеа дијагностичките критериуми на NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke и Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) од 1984г., користењето на терминот **Алцхајмерова деменција** беше изедначен со терминот **Алцхајмерова болест** (35). Со оглед на новите сознанија за патогенезата на АБ, беа донесени нови дијагностички критериуми, според кои, фазата на деменција е само една од развојните фази низ кои минува Алцхајмеровата болест и јасно ги раздвои овие два поими. Во мај 2011 година, Националниот институт за стареење -National Institute on Aging (NIA) и Здружението за Алцхајмерова болест - Alzheimer's Association (AA), објавија нови дијагностички критериуми за

Алцхајмеровата болест NIA/AA критериуми (36). Тие произлегоа од резултатите добиени преку бројните истражувања на полето на клиничко-патофизиолошката корелација, а коегзистираат со претходно дефинираните критериуми донесени од Интернационалната работна група (International Work Group-IGW) во 2007 и 2010 година, со што се разви новиот концепт за Алцхајмерова болест (37, 38). Според препораките на NIA/AA и на IGW, Алцхајмеровата болест, од клиничко-патолошки ентитет, денес се сфаќа како клиничко-биолошки ентитет. Тоа значи дека се потребни докази за специфично засегање на психичките функции и процеси (специфичен профил на когнитивна дисфункција), но и присуство на биолошки доказ *in vivo*, за патологија карактеристична за Алцхајмеровата болест, која се докажува со присуство на биомаркери во цереброспинален ликвор и/или со neuroimaging методи (36, 39).

Во клиничка пракса се користат критериумите за Алцхајмерова деменција предложени во Меѓународната класификација на болести 10-та ревизија (МКБ-10), DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV) критериумите и критериумите на NINCDS-ADRDA (35, 40, 41).

Главните промени во дијагностицирањето на АД, по донесување на истражувачките дијагностички критериуми, е воведување на биомаркери во дијагностичкиот протокол во комбинација со клиничкиот синдром, како и дефинирање на дијагностички критериуми за пре-деменција, дефинирана како присуство на благи симптоми и биомаркери, или дури и отсуство на симптоми, но присуство на биомаркери (1).

Она што невронауката го понуди како новина која дава поинаква димензија во сфаќањето на Алцхајмеровата болест, е увидот дека невропатолошкиот процес започнува 10 до 20 години пред да се јави клиничката манифестација на болеста. Токму ова сознание може да послужи како објаснувањето за терапискиот неуспех кај АД, но и една нова светлина во вид на временски прозорец за идентификација на индивидуи под ризик за развој на АБ, креирање на превентивни стратегии и отпочнување на третман во најраните стадиуми на болеста, пред таа да го земе својот данок во вид на напредната невронална дегенерација (42).

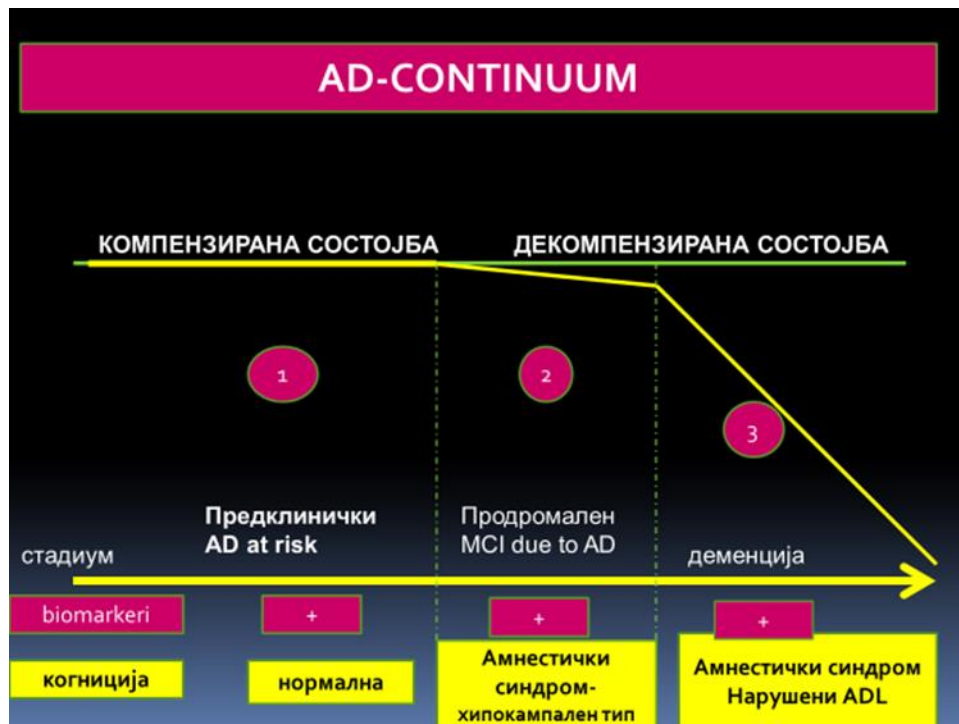
Ова е клучното сознание кое доведе до тоа да во новите дијагностички водичи да бидат вклучени и биомаркерите кои се *in vivo* доказ за патологијата конзистентна со АБ (42, 43).

Болеста еволуира преку три стадиуми: *претклиничка АБ*, која се карактеризира со мерливи промени на биомаркерите, но без присуство на симптоми, *благо когнитивно*

растројство (БКР или Mild Cognitive Impairment-MCI), карактеризирано со благи промени во мисловниот процес и меморијата, но без значително засегање на квалитетот на секојдневното живеење, и фаза на клинички манифестна деменција.

Оттука новата класификација на еволутивните стадиуми на Алцхајмеровата болест разликува (Слика 5):

1. ***Пресимптоматска, претклиничка фаза - индивидуи под ризик за АД***, кај која патофизиолошкиот процес конзистентен за АБ е отпочнат, но нема клиничка манифестација. Оваа фаза може да трае повеќе години или децении, сè додека создавањето и исталожувањето на амилоид β не достигне критична точка за да отпочне амилоидната каскада. Овој стадиум е плодно тло за спроведување на превентивни стратегии и интервенции.
2. ***Симптоматска фаза на благо когнитивно растројство (БКР) амнестички тип (амнестички синдром од хипокампален тип) -продромален стадиум, или пре-деменција.*** Во овој стадиум има присуство на патолошки промени конзистентни со ран стадиум на АД според Braak, умерена невронална дистрофија, а клинички се манифестира со засегање на само еден домен од когнитивните функции-меморијата, без притоа субјектот да има поголеми потешкотии при секојдневното функционирање. Оваа фаза може да трае и неколку години во зависност од индивидуалната отпорност и когнитивна резерва.
3. ***Фаза на клинички манифестна деменција од Алцхајмеров тип*** (градирана како *лесен, умерен и тежок* степен на деменција). Овој стадиум е дефиниран со присуство на когнитивна дисфункција (најмалку во два когнитивни домени, од кој едниот обврзно е меморија), но и функционо нарушување доволно за да се одрази на активностите на дневно живеење (ADL). Во овој стадиум постои сигнификантана акумулација на невритични плаки и неврофибриларни вретена во засегнатите мозочни регии (2, 29, 36, 43).



Слика 5. Графички приказ на стадиумите на Алцхајмеровата болест како континуум

Денес, новите технологии, не само на структурен, туку и функционален приказ на мозокот (neuroimaging), како и со биохемиските анализи на цереброспиналниот ликвор (ЦСЛ), овозможуваат да се постави корелација помеѓу степенот на интрацеребрална амилоидоза и клиничката манифестација на болеста и тоа кај индивидуи уште во стадиум на пре-деменција. Со користење на овие АД-асоцирани биомаркери во комбинацијата на клинички и биолошки информации, се зголеми дијагностичката прецизност за идентификација на индивидуи под ризик за развој на АД. Со други зборови, преку користење на дијагностички алатки, како молекуларен neuroimaging и анализи на биолошки течности (како ЦСЛ), се овозможи идентификација на случаи со АБ во најраните стадиуми од нејзиниот развој. Значењето на раната дијагноза е поткрепено со тезата за можно клиничко подобрување, дури и превенција на фазата на деменција, но само доколку фармакотерапијата која го модифицира текот на болеста, биде отпочната во најраните стадиуми на АД-континуумот, пред да настапи процесот на невродегенерација и иреверзибилна загуба на неврони (2).

Последиците од поставување и соопштување на дијагнозата на Алцхајмерова деменција врз заболениот и неговото семејство се комплексни. АД е едно од заболувањата од кое општата популација најмногу стравува, а поставување на дијагнозата може да предизвика психички стрес, па дури постојат и известувања за зголемен ризик за самоубиство (44). Од друга страна, со адекватен пристап при соопштување на дијагнозата, се намалува степенот на анксиозност кај пациентот, дијагнозата значи објаснување на симптомите и знаците кои го заплашувале претходно незнаејќи што точно се случува, го намалува товарот од бројни клинички иследувања во потрага по дијагноза, а доколку е рано поставена, овозможува активно планирање на блиската иднина според потребите и желбите на самиот пациент. При напреднати стадиуми на болеста, увидот и критичноста за состојбата се изгубени, па соопштувањето на дијагнозата повеќе влијае на семејството, отколку на самиот пациент. За семејството на пациентот, дознавањето на дијагнозата за АД, предизвикува стрес, тага, жал, но од друга страна ги мотивира за активно справување со ситуацијата, реорганизација и планирање на иднината. Комплексноста, како во процесот на поставување на дијагноза на Алцхајмерова болест, така и при соопштување на истата, изискува знаење, умешност и дополнителна едукација на специјалистот кој работи во областа на деменции (1).

Новите дијагностички критериуми, првенствено наменети за истражувачки цели уште претставени со терминот “истражувачка рамка“, во тек на изминатите 8 г. од кога се прифатени, го ремоделираа и теренот за клиничка пракса и отворија простор за развој на превентивни стратегии. Новите дијагностички критериуми за прв пат поставија цел да се открие болест без симптоми, а преку користење на биомаркери, овозможија за прв пат да се постави дефинитивна дијагноза за Алцхајмерова болест *in vivo*, за разлика од претходно, кога дефинитивна дијагноза беше можна само со *post mortem* анализа за присуство на амилоидни плаки и неврофибриларни вретена во мозочното ткиво, а Алцхајмеровата болест од клиничко-патолошки, го промени статусот во клиничко-биолошки ентитет. Биомаркерите кои ја отсликуваат патогенезата на АБ, се групирани според патолошкиот супстрат кој го отсликуваат, исталожување на амилоид β , исталожување на патолошки tau и невродегенерација - А/Т/Н соодветно. Овој А/Т/Н класификационен систем ги групира биомаркерите (од сликовит приказ-neuroimaging и од биолошки течности-плазма и цереброспинален ликвор) според патолошкиот процес кој го одразуваат. Според А/Т/Н системот, претклиничкиот стадиум на болеста, по исталожувањето на амилоид е дефиниран како А+/Т-/Н-, а транзиција кон продромален

стадиум или стадиум на деменција се карактеризира со додавање на Т односно N. Повеќето симптоматски пациенти во клинички студии се A+/T+/N- или A+/T+/N+. Иако можеби амилоид β и tau не ја предизвикуваат Алцхајмеровата болест сепак токму тие се главните патолошки белези кои ја издвојуваат АБ од други состојби и болести кои се манифестираат со деменција. Биолошкиот концепт за АБ овозможува попрецизно дефинирање и разбирање на редоследот на случувања и механизми кои водат до когнитивна дисфункција конзистентна со АД, како и разгледување на нејзината мултифакториелната етиологија. Ваквиот пристап отвора можности и за нови тераписки смерници кои би делувале на точно дефинирани патогенетски механизми (37, 45).

Развојот и стандардизацијата на биомаркери, како практична дијагностичка алатка во клиничка пракса, ќе стане неопходност при подготовката за новиот бран на превентивна терапија која со својот механизам на дејство ќе го менува текот на болеста. Ако тековните клинички студии за секундарна превенција со анти-амилоидна терапија се покажат како успешни, селекцијата на пациенти кај кои ќе треба ваквиот третман да отпочне во стадиум на пре-деменција, ќе биде токму според присуството на биомаркери (1). За прв пат клиничките невролози и психијатри ќе бидат исправени пред предизвикот да лекуваат болест без симптоми.

Ваквото сфаќање на концептот на Алцхајмерова *болест*, а не само *деменција*, отвори временски прозорец за развој на превентивни стратегии и тераписки интервенции. Новите водичи за дијагноза на АБ, главен акцент ставаат на идентификација на индивидуи кои се асимптоматски, но имаат зголемен ризик за развој на АБ, или се во продромален стадиум на АБ, во фазата на БКР, кога најдоцна би требало да се отпочне со терапија како би се постигнал задоволителен тераписки ефект, во смисол на спречување на прогресија на болеста.

1.4.1 Биомаркери за Алцхајмерова болест

Според современите ставови на невронауката, Алцхајмеровата болест претставува бавно прогресивно, нелинеарно, динамично заболување на мозокот, кај кое патофизиолошките абнормалности, детектибилни *in vivo* преку биомаркери, претходат години и децении на клинички манифестниот стадиум на болеста. Улогата на биомаркерите за откривање индивидуи во ран, претклинички стадиум на АБ, доби на значење особено по објавување на публикации на две интернационални работни групи на експерти, кои ги ревидираа критериумите за дијагноза на АД-деменција, Благо когнитивно растројство поради АД, продромална и претклиничка АБ.

Улогата на биомаркерите кај АБ и сфаќањето на Алцхајмеровата деменција како дел од континуумот на болеста, каде стадиумот на деменција е крајната фаза од развојот, врвот на сантата лед, на кој му преходи многу долг временски период на развој на претклинички и продромален стадиум, отвори нов временски прозорец за развој на терапевтски интервенции. Резултатите од клиничките студии за терапевтски молекули кои би влијаеле со модификација на текот на болеста, за жал не покажаа терапевтски успех, а со тоа не добија и одобрување за клиничка примена. Една од причините за овој неуспех, и покрај тоа што според механизмот на делување успехот би бил очекуван, е токму обидот за терапевтска интервенција во напреднатите стадиуми на АД, кога патофизиолошкиот процес е напреднат, а иреверзибилните невропатолошки промени дифузно проширени низ мозокот (46). Според ова, улогата на биомаркерите, со цел идентификација на индивидуи во најраните стадиуми на болеста, години пред да се јави фазата на деменција, односно пред да настапи широко распространета невродегенерација, е од непроценливо значење од аспект на превенција и терапија.

Биолошки маркер (БМ) или биомаркер е индикатор кој објективно и мерливо отсликува нормален биолошки процес, патолошки процес или фармаколошки одговор на терапевтска интервенција (47). Постојат *дијагностички биомаркери*, кои се користат за потврда на дијагнозата и за откривање и степенување на ризикот за развој на АД и *целни биомаркери* кои ја следат брзината на прогресија на болеста и го мерат ефектот на терапевтската интервенција. Благодарение на откритието, развојот и валидизацијата на биомаркерите асоцирани со АД (neuroimaging и од биолошки течности), се отвори можност за рана детекција и прецизна дијагноза на АБ користејќи тн. мултимодален пристап. Денес спектарот на биомаркери асоцирани со АД е широка палета од

структурни, функционални, метаболни и молекуларни neuroimaging биомаркери, неврофизиолошки, невробиохемиски биомаркери во цереброспинален ликвор, крв (плазма/серум) како и неврогенетски биомаркери. Со комбинација на различни АД-биомаркери, може прецизно да се издвои целна група на асимптоматски индивидуи под ризик кај која би можеле да се спроведат превентивни стратегии (31).

На временската оска на развој на научните сознанија за АД, периодот по 2010 година може да се нарече ера на АД-биомаркери. Како резултат на исцрпни и темелни научни истражувања, денес шест АД биомаркери се валидизирани и вклучени во клиничките дијагностички критериуми, а се користат и во студии за примарна и секундарна превенција на АБ. Овие шест биомаркери, може да се групираат во две молекуларни категории:

1. АД-биомаркери кои отсликуваат исталожување на амилоид β и формирање на амилоидни плаки
2. АД-биомаркери кои отсликуваат исталожување на хиперфосфорилиран tau интрацелуларно во вид на неврофибриларни вретена и го отсликуваат процесот на невродегенерација.

Според изворот, шестте АД-биомаркери, може да се групираат:

1. neuroimaging АД-биомаркери

- хипокампадна атрофија на сликовен приказ на мозокот со магнетна резонанца (Magnetic Resonance Imaging-MRI) или MRI- волуметрија, која е вклучена во ревидираните дијагностички критериуми за *продромална АБ (БКР поради АБ)*
- in vivo приказ на исталожениот амилоид преку PET (Positron Emission Tomography) - amyloid imaging со carbon 11-Pittsburgh compound-B-([¹¹C]-PIB)
- маркер за невродегенерација преку приказ со fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET.
- Во тек на изминатите неколку години се поактуелен е приказот на исталожениот tau со PET-tau imaging , кој сеуште е во развој (3).

2. АД биомаркери во цереброспинален ликвор

- одредување на ниво на A β 1-42, изразено и преку соодносот A β 1- 42: A β 1-40, T-tau, P-tau, Thr 181, Thr 231. Овие протеини имаат докажана дијагностичка прецизност и точност при процена на ризикот кај продромален стадиум на АБ. Наод кој упатува на АД асоцирана невропатологија е зголемена концентрација на T-tau и P-tau, а намалена концентрација на A β 42 во цереброспинален ликвор добиен со инвазивна процедура, лумбална пункција (ЛП). Доколку сите три биомаркери се во референтни нормални вредности, таквиот наод ја исклучува дијагнозата на АД (31).

Евалуацијата на нивото на tau во ЦСЛ, може да укаже на активно аксонско и невронално страдање. Пациентите со АД имаат и до три пати зголемено ниво на tau во ЦСЛ. Освен кај АД, зголемено ниво на T-tau во ЦСЛ има и кај пациенти со други невролошки заболувања, како акутен мозочен удар, Creutzfeldt-Jakob-ова болест и пациенти со Sclerosis multiplex третирани со natalizumab (48).

Дијагностички биомаркерски печат со висока специфичност и сензитивност за Алцхајмерова болест е наод на: *намалена концентрација на A β 42 во ЦСЛ, а зголемена концентрација на P-tau и +([¹¹C]-PIB)-PET (доказ за присуство на амилоидни плаки).*

Од друга страна, постојат биомаркери кои ја отсликуваат прогресијата на АБ, а се помалку специфични за АД, но информираат и корелираат со клиничкиот степен на прогресија на АД. Така биомаркери за прогресија на АБ се *хипометаболизам на FDG-PET, одредување на T-tau во ЦСЛ и степен на мозочна атрофија на MRI.*

PET-амилоид сликовен приказ и одредување на биомаркерите во цереброспинален ликвор, овозможуваат рано откривање на АБ, а најважно диференцијација и селекција на пациенти со благо когнитивно растројство поради АД (продромална АД), кои се под најголем ризик за прогресија кон стадиумот на деменција од континуумот на Алцхајмеровата болест (1, 31, 42).

Анализата и следењето на овие АД-биомаркери во лонгитудинални студии кај когнитивно здрави (КЗ) индивидуи под ризик за развој на АД, покажа дека патофизиолошкиот процес кој резултира со Алцхајмерова деменција, започнува најмалку една деценија пред клиничката манифестација на првите симптоми. Друга студија укажа на тоа дека процесот на таложење на A β е бавен и отпочнува околу 20тина години пред клиничката манифестација на болеста. Токму поради долготрајноста на

патофизиолошкиот процес, кај пациент кој клинички манифестира умерен стадиум на Алцхајмерова деменција, постои значителен губиток на неврони во специфични региони на мозокот (како енторијален кортекс). Во овој стадиум на болеста, настанатите патолошки промени во мозокот се ирверзибилни, па оттука терапевска интервенција со цел успорување на прогресијата на болеста, би била неуспешна. Терапија за модификација на текот на болеста би била делотворна, во смисол на превенција на прогресија и клиничка детериорација, доколку се примени кај индивидуи кои се асимптоматски или имаат благи почетни симптоми, во стадиум кога невродегенеративниот процес не е напреднат. Селекцијата на овие индивидуи би била преку идентификација на субјекти кај кои постои генетска предиспозиција за АД, имаат присутни, докажани АД биомаркери во ЦСЛ или neuroimaging АД биомаркери (стадиум на претклиничка или продромална АД) (1).

Идеалните биомаркери не само што би претставувале дијагностички печат на болеста, би ја отсликувале прогресијата на болеста, но би овозможиле и следење на терапевскиот ефект на терапевските интервенции. Недостатокот на споменатите биомаркери е од една страна, инвазивноста на процедурата на лумбална пункција со цел добивање на цереброспинален ликвор за анализа, како и ограничување во честотата на нејзино повторување при потреба од следење на прогресијата на болеста или пак терапевскиот ефект, а од друга страна економската оптовареност на PET техниката, (не)достапноста на истата во повеќе региони, како и изложеноста на зрачење и радиоактивно-обележани трасери. Оттука трагањето по биомаркери кои ќе бидат достапни преку крвни анализи, лесно репродуцибилни, доволно сензитивни, специфични, е мисија на голем број истражувања во областа на Алцхајмеровата болест (49).

- ***Крвни биомаркери за Алцхајмерова болест-(не)достижна цел***

По дефиниција, биомаркерот треба да овозможи рана детекција и дијагноза со висок степен на прецизност и точност, да биде економски исплатлив и лесно достапен за широка примена. Она по што во тек на измината деценија сè повеќе се трага, се едноставни, лесно достапни крвни биомаркери. Резултатите од бројните студии, кои во потрагата за крвни биомаркери за АБ со поголема сензитивност и специфичност, известуваат за тн. панели или сет на биомаркери (49), сеуште се без поголем успех, во најголема мера поради методолошки проблеми и проблем со стандардизација (1). Според

студијата на Доеске и соработниците, во која е идентификуван панел на серолошки биомаркери за АБ, постои сигнификантен пораст на: кортизол, панкреатичен полипептид, врзувачки протеин 2 за фактор на раст налик на инсулин (insulinlike growth factor binding protein 2), $\beta(2)$ микроглобулин, СА (carcinoembryonic antigen), CD40, супероксид дизмутаза, рецептор за епидермален фактор на раст (epidermal growth factor receptor) и хомоцистеин, а сигнификантно намалување на нивото на аполипопротеин Е, хемоглобин, калциум, цинк, интерлеукин 17 и албумин (50). Покрај генетскиот полиморфизам на АРОЕ генот, кој е препознаен како ризик фактор за АБ, нивото на аполипопротеин Е во серум го отсликува развојниот стадиум на болеста. Оттука одредување на нивото на аполипопротеин Е во серум е еден од предложените биомаркери за АБ. Повеќето студии известуваат за сигнификантно намалени нивоа на аполипопротеин Е во плазма кај пациенти со АБ, во споредба со истите кај здрави контроли. Пониското ниво на аполипопротеин Е кај пациентите со АБ не корелира со АРОЕ генотипот и претставува дополнителен ризик фактор, независен од присуството на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот (51, 52). Во лонгитудинална студија, идентификуван е панел од 18 плазма протеини (цитокини, хемокини, фактори на раст, врзувачки протеини) кој бил дискриминативен за симптоматска АБ во однос на когнитивно здрави контроли, а предвидува конверзија на благо когнитивно растројство во стадиум на деменција со точност од 90%. Друга пресечна студија, известува за панел од 18 биомаркери, повеќето маркери на инфламација, кои ја диференцирале симптоматската АБ од когнитивно нормални контроли, со сензитивност и специфичност од 85%. Сè повеќе докази ја поддржуваат хипотезата за имунолошка дисрегулација како дел од патогенезата на АБ. Оттука одредувањето на инфламаторните маркери како интерлеукин 1бета (IL-1b) и интерлеукин 6 (IL-6) би можело да претставува периферен маркер за невропатологија асоцирана со АБ (53, 54).

Студијата на Cheng и соработниците, препорачува панел од 8 протеини: мозочен невротрофичен фактор (brain-derived neurotrophic factor - BDNF), angiotensinogen, врзувачки протеин 2 за фактор на раст налик на инсулин (insulin-like growth factor binding protein 2 -IGFBP-2), osteopontin, cathepsin D, серумска амилоид Р компонента, комплемент С4 и преалбумин (транстиретин). Овој панел од 8 протеини покажал најголема дискриминативна вредност помеѓу групата на пациенти со АД и здрави контроли и има висока сензитивност и специфичност (55).

Во студии направени и *in vivo* и *postmortem*, докажано е дека нивото на патолошкиот tau, корелира со степенот на невродегенерација, тежината на болеста и

степенот на когнитивно нарушување. Концентрацијата на tau во ЦСЛ исто така корелира со екстензивноста на tau патологијата во мозочното ткиво докажана *post mortem*, а повисоки концентрации се најдени кај пациенти со продромална АД во однос на здрави контроли, што пак дозволува да се користи како предикторен маркер и маркер за прогресија на болеста. Со оглед на фактот дека за анализа на ЦСЛ е потребно да се изведе инвазивна процедура- лумбална пункција, идеално би било доколку се најде помалку инвазивен и лесно достапен начин со кој ќе се следат пациентите со БКР и ризикот за прогресија кон АД. Во тек на изминатата деценија многу надежи се полагаат во пронаоѓање на крвните биомаркери за АД (56). Иако долго време tau беше сметан за интрацелуларен протеин, постојат нови докази за негова секреција во екстрацелуларниот простор. Активната секреција на tau, би можела да биде физиолошки одговор на невроните на зголемената интрацелуларна количина на tau при развој на tau патологија. Во студијата на Kolarova и соработниците, најдени се tau олигомери во серумот на пациенти со АД, но и во серум на здрави постари индивидуи, а пониско ниво на tau олигомери биле најдени кај пациенти со БКР. Овие резултати упатуваат на тоа дека tau делумно има периферна елиминација, а кај пациентите со БКР, пониското ниво на tau олигомери во серум, може да биде резултат на нарушено елиминирање на tau протеинот од интерстициумот во крвта и последователна негова акумулација во tau агрегати во мозокот (57).

Една скорешна мета-анализи покажа дека единствено tau од сите до сега испитувани крвни биомаркери ги разликува пациентите со АД од контролната група (58). Постојат 6 изоформи на tau протеин, сите присутни и хиперфосфорилирани во неврофибриларните tau вретена во мозокот на пациенти со АД. При одредување на плазма концентрацијата на tau и неговата концентрација во ЦСЛ, се користат антителиа кои се врзуваат за средишниот регион на tau протеинот и го мерат вкупниот (тотален) tau протеин. Заклучокот од повеќе студии кои ги анализираат плазма концентрациите на tau е дека постојат сигнификантно повисоки концентрации на tau во плазмата на пациенти со АД во однос на оние со БКР и здрави контроли, но нема сигнификантна разлика меѓу индивидуите со БКР и здравите контроли. Mattsson и соработниците заклучиле дека повисоко ниво на плазма концентрација на tau е асоцирано со влошување на когнитивните функции, мозочна атрофија и хипометаболизам, што упатува на тоа дека евалуацијата на плазма концентрацијата на tau може да даде увид во промените на мозокот кај Алцхајмеровата болест низ времето. Во истата студија се заклучува дека има асоцираност меѓу високо плазма ниво на tau, високо ниво на tau во ЦСЛ и снижено ниво

на А β во ЦСЛ кај пациенти со АД (59). Дел од студиите известуваат за зголемено плазма ниво на tau асоцирано со возраста, кога биле споредувани група на средовечни здрави испитаници и постари здрави испитаници, по што заклучиле дека зголемувањето на плазма нивото на tau може биде последица на процесот на нормално стареење на мозокот, односно дека со пораст на возраста се зголемува создавањето на tau во мозокот. Оваа хипотеза е во согласност со наодите за пораст на tau патологијата, како што е формирање на неврофибриларни вретена и губиток на неврони, дури кај постари индивидуи кои не се дементни (48, 59).

Протеомските студии за пронаоѓање на плазма биомаркери, до сега, се покажаа како разочарувачки. Анализи на профилот на липиди кај постари субјекти (≥ 70 години) упатуваат на можни разлики меѓу постари субјекти со АД и когнитивно здрави субјекти на иста возраст, но потребна е репликација на овие резултати (1).

Доколку ги проектираме потребите за егзактна и рана дијагноза на Алцхајмерова болест, а не само деменција, ќе биде неопходно да се откријат нови биомаркери со висока предиктивна вредност во стадиум на пре-деменција, да се анализираат со едноставен и економски достапен тест за анализа на примерок од периферна крв, кој ќе биде лесно достапен за општата популација (1).

Во блиска иднина, можеби пациентите со Алцхајмерова болест ќе бидат поделени според биомаркерскиот профил, на предоминантна А β или предоминантна tau. Тоа ќе овозможи персонализирање и индивидуален пристап при креирање на терапискиот режим, со цел постигнување на подобар тераписки одговор (при достапност на моноклонални антитела како анти амилоид β и анти tau антитела), а би било идеално доколку овие информации се добијат преку крвна анализа (1).

1.4.2 Когнитивна дисфункција кај Алцхајмерова болест

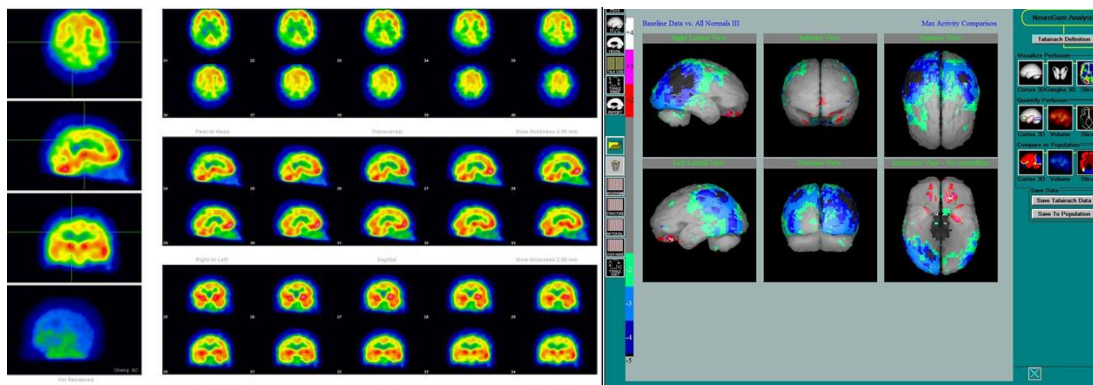
Процената на когнитивните функции преку спроведување на невропсихолошки тестови, има централна улога во дијагностицирање и диференцирање на деменциите. Студиите укажуваат на отстапување во когнитивната сфера кое со сензитивни невропсихолошки тестови, може да се открие најмалку 10 години пред да настапи клинички манифестната фаза на болеста. Со навремено невропсихолошко тестирање, може да добиеме временски прозорец за терапија од една деценија. Тоа е период во кој дегенеративниот процес е помалку напреднат, а постоечките фармаколошки и

нефармаколошки интервенции и тераписките можности во развој, можат да направат многу повеќе отколку во фазите на болеста каде невроните се заменети со амилоидни плаки и остатоци од апоптотични неврони .

Најрана и најчеста манифестација кај Алцхајмеровата деменција е нарушување на епизодната меморија. Од невропатолошки аспект, оваа когнитивна дисфункција се објаснува со наодот на екстензивна АД патологија во структурите на медијалниот темпорален лобус (hippocampus, енторинален кортекс), анатомските корелати за епизодна меморија. Амнестичкиот синдром кој е главниот невропсихолошки белег на АД, настанува како последица на неможност за ефективно кодирање и зачувување на ново научен материјал, во вид на отежнато до неможно одложено присеќавање. Со напредување на патолошкиот процес, од МТЛ кон соседните темпорални, париетални и фронтални асоцијативни кортекси, страдаат и други високо организирани кортикални функции. Се јавува засегање на семантичката меморија, говорни потешкотии (потешкотии во пронаоѓање на вистинските зборови, аграматизам, засегната вербална флуентност особено за семантички категории, празен говор до афазија) како и просторна дезориентација, нарушени визуоперцептивни функции и визуелна идентификација на предмети, симболи, зборови и лица. Дефицит во егзекутивните функции (формирање на концепт, решавање на проблем, донесување на одлука) исто така се јавуваат со напредувањето на АД, но егзекутивната дисфункција и дефицит во вниманието, немаат така проминентна улога како што е случај кај субкортикалните деменции, каде постои фронто-стријална дисфункција (3, 60).

Од типичната клиничка презентација на АД, со специфичен профил на когнитивна дисфункција, во ретки случаи постојат отстапувања, кај тн. фронтална и визуелна варијанта на АД. Кај фронталната варијанта на АД, рано во текот на болеста, има испади во когнитивни домени контролирани од фронталниот лобус. Кај овие пациенти патолошкиот супстрат кој стои во позадина на клиничката експресија се неврофибриларни вретена, а не амилоидни плаки, доминантно во фронталниот кортекс.

Визуелната варијанта на АД, уште наречена постериорна кортикална атрофија (РСА), се јавува кај помлади пациенти (<65г.), се манифестира со визуелна и егзекутивна дисфункција (визуелна агнозија, прозопагнозија, конструктивна апраксија, и говорни потешкотии). Од патоанатомски аспект, исталожувањето на неврофибриларни вретена и невритични плаки е најголемо во постериорните париетални регии и окципиталниот кортекс (уште е наречена бипариетоокципитална варијанта).



Слика 6. Мозочен SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) кај 51г.пациентка со визуелна варијанта на АД (постериорна кортикална атрофија)(сопствено искуство, Маказлиева Т, Новотни Г),наод за изразена хиперфузија во париеталните и десниот окципитален лобус.

Постоењето на овие варијанти на Алцхајмерова деменција ја усложнува клиничката и невропсихолошка диференцијација на АД од другите невродегенеративни болести, кои имаат друга патоанатомска и етиопатогенетска основа, како фронто-темпорална деменција и нејзините варијанти и деменцијата на Lewy-еви телца (3).

Научните сознанија за природата и дефинирањето на невропсихолошкиот дефицит кај АД, овозможуваат развој на сензитивни и специфични невропсихолошки тестови за прецизно дијагностицирање во раните стадиуми на болеста. Како најсензитивна и специфична комбинација на тестови за откривање на когнитивен дефицит во ран стадиум на АД, се покажала комбинацијата на тест на категоријална флуентност и одложено присекавање. Ова се објаснува со карактеристиките на типичниот когнитивен профил кај АД, карактеризиран со проминентен дефицит во епизодична и семантичка меморија, а помало засагање на егzekутивните, визуо-спацијалните способности и вниманието (3).

Иднината треба да донесе нови, доволно сензитивни тестови за детекција и мерење на когнитивните промени кај продромална АД. На тој начин ќе може да се предвиди когнитивното и функционално опаѓање, дијагноза во ран стадиум на болеста (најдоцна во стадиум на БКР-амнестички тип), како и следење на ефикасноста на спроведените терапевтски интервенции и стратификација на пациенти при клинички студии (1).

1.5 ТРЕТМАН НА АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ

Поразителен е фактот дека и по 113 години од откривањето на Алцхајмеровата болест, не постои лек кој би ја излекувал, превенирал, или би ја забавил нејзината прогресија. Достапните лекови, ацетилхолинестеразните инхибитори (donepezil, rivastigmine и galantamine) и NMDA (N-methyl D-aspartate) рецептор антагонистот (memantine), имаат само скроман, симптоматски ефект влијаејќи на невротрансмитерскиот систем, но не и на подлежащата патофизиологија на болеста. Веројатно главната причина за фрустрирачки лошиот исход и изостанок на посакуваниот тераписки успех е отпочнување на третманот во одминатите фази на болеста (умерена и тешка фаза од стадиумот на деменција), кога процесот на невродегенерација е напреднат, а невроните се иреверзибилно загубени и вткаени во сенилни плаки.

Ефектот на ацетилхолинестеразните инхибитори е статистички мал, а нивната ефикасност и исплатливост останува контроверзна. Комбинацијата на постоечката симптоматска терапија за АД со нефармаколошки интервенции се препорачува како најефикасна во одржување на квалитетот на живот на пациентот со АД (1). Во тек на изминатите две децении, на глобално ниво квалитетот на живот на пациентите со деменција значително се подобри, пред сè поради тенденцијата за персонализиран, интегриран тимски пристап во негата на пациеннтот со Алцхајмерова деменција.

Во Европа, не постојат лекови кои се одобрени за третман на пациенти во претклинички стадиум на АД, продромална АД - стадиум на благо когнитивно растројство или кај индивидуи под ризик за развој на АД (1).

Ефикасна терапија за конгнитивната дисфункција кај АБ е еден од главните приоритети. Лек кој би овозможил и само 1-2 години стабилизација на когнитивните функции и одржување на квалитетот на живот, би била исплатлива, без разлика дали влијае или не на подлежащата АД патологија (1).

Клиничките студии чија тераписка цел е намалување на продукцијата на амилоид β , не ја постигнаа нивната примарна цел, а во некои случаи имаа и сериозни несакани ефекти. Беа направени обиди со анти-амилоид имунотерапија, но со разочарувачки резултати. Останува неогворено прашањето, дали амилоид β (неговата продукција или елиминација од мозочното ткиво) е воопшто добар избор за тераписка цел (1)?

Дел од студиите се обидуваат да влијаат на процесот на фосфорилација на tau протеинот, преку инхибиција на ензимите tau кинази, но со оглед на фактот дека постојат неколку кинази кои учествуваат во процесот на создавање на хиперфосфорилиран tau, се

поставува прашањето дали поефикасен ќе биде специфичен tau киназа инхибитор или инхибитор на повеќе tau кинази (1)? Со оглед на фактот дека tau патологијата подобро корелира со клиничката слика и степенот на когнитивна дисфункција во споредба со амилоидната патологија, како и сознанието дека tau може да се исталожува во предилекциони регии порано отколку амилоид β , терапевските интервенции кои како цел го имаат tau се чинат надежни (3).

Во блиска иднина, веројатно нема да постои еден единствен лек, туку комбинација на лекови и нефармаколошки интервенции, како најделотворен третман за Алцхајмеровата болест (1).

Епидемиолошките и генетски студии идентификуваа многу фактори кои го зголемуваат ризикот за АД. Превентивните студии ја отворија можноста за таргетирање на ризик факторите, а стимулација на протективните фактори со единствена цел да се намали преваленцата на деменција. Сепак и покрај сите истражувања, клинички студии и научни достигнувања, сеуште не постои третман кој го запира или може да го врати патолошкиот процес кој е во основата на АД. Пронаоѓањето на лек за Алцхајмерова болест е императив за невронауката на 21 век. Потребни се повеќе мултидисциплинарни програми и истражувања од доменот на базичната наука кои ќе ги расветлат причините и патолошките механизми во основата на АД, а кои ќе станат нови терапевски цели (1).

Проекциите на логичната мисла, според досегашните сознанија, најверојатно ќе се одвиваат во правец на дизајнирање на индивидуален терапевски пристап, одредување (преку ликворни, крвни и neuroimaging биомаркери) и третирање на доминантниот патогенетски механизам и подлежачка патологија (амилоид β , tau, невроинфламација) и тоа во стадиум на пре-деменција или продромална АД, како и процена на ризик и предикторни фактори кои би влијаеле врз брзината на прогресија на болеста низ фазите на континуумот на Алцхајмеровата болест и соодветно нивно модифицирање.

2. МОТИВ ЗА ИЗРАБОТКА НА ТРУДОТ

Алцхајмеровата болест, во секој нејзин аспект, од етиопатогенеза до третман е предизвик за невронауката на 21-от век, која сеуште, и покрај интензивните научни истражувања е во потрага по одговори кои би значеле спречување на епидемскиот раст на бројот на заболени и нејзино излекување. Мотивот за изработка на оваа студија произлезе токму од отворените прашања без одговор и желбата да се даде научен придонес преку идентификација и евалуација на ризик и предикторни фактори за развој на Алцхајмерова деменција, особено што е прва студија од ваков вид во Р Македонија. Преку студија спроведена кај пациенти со Алцхајмерова деменција и кај нивните потомци, категорија на индивидуи со зголемен ризик за развој на АД, како поради генетските фактори, така и поради прифаќање на навики и модели кои го дефинираат стилот на живеење, се добија научни сознанија за доминантните ризик и предикторни фактори за развој на болеста кај нашата популација, сознанија кои во иднина ќе овозможат развој на превентивни стратегии.

Идејата која стои зад целите на студијата, е преку сознанијата за тоа кои се главните ризик и предикторни фактори за Алцхајмерова деменција кај популацијата во Р Македонија, во иднина, да се овозможи идентификација на индивидуи со зголемен ризик за развој на АБ, кои би биле целна група за примена на превентивни стратегии, би биле проспективно следени преку систематска евалуација на нивните когнитивни функции, сè со цел откривање на когнитивна дисфункција во најраните стадиуми на АБ, најдоцна во стадиумот на благо когнитивно растројство (амнестички тип), кога идните терапевски интервенции би постигнале ефект во модификација на текот на болеста.

3. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Главна цел на студијата е да се изврши идентификација и евалуација на ризик и предикторни фактори за развој на Алцхајмерова болест.

Од главната цел произлегуваат специфичните цели:

- Да се направи АРОЕ генотипизација кај пациентите со Алцхајмерова деменција, кај потомци на пациенти со АД и контролната група, да се одреди алелна фреквенција на АРОЕ $\epsilon 4$ кај сите три групи и да се евалуира неговата улога како ризик и предикторен фактор за развој на Алцхајмерова деменција
- Да се анализира застапеноста и природата на модифицирачките и психосоцијални фактори на ризик кај пациентите со Алцхајмерова деменција и да се евалуира нивната улога на ризик и предиктори за развој на АД
- Да се евалуира улогата на TNF- α , IL-6, IL-1b, tau и VCAM-1 како потенцијални плазма биомаркери за Алцхајмерова деменција
- Да се евалуираат социодемографските фактори и клинички карактеристики на болеста кај пациентите со Алцхајмерова деменција
- Да се анализира застапеноста на ризик и предикторни фактори за развој на Алцхајмерова болест кај средовечни потомци на пациенти со Алцхајмерова деменција

4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

Според дизајнот, изработена е аналитичка пресечна студија (cross-sectional study). Во тек на истражувањето беа почитувани етичките начела на Хелсиншката декларација на Светската медицинска асоцијација, извештајот Belmont и Универзалната декларација за биоетика и човекови права на UNESCO. Во сите чекори од оваа студија, беа почитувани и запазени принципите на добра клиничка пракса, Законот за здравствена заштита на Република Македонија и Законот за права на пациенти на Република Македонија.

Истражувањето е спроведено кај 289 субјекти, поделени во три групи, две испитувани групи и една контролна група.

4.1 ИСПИТУВАНА ПОПУЛАЦИЈА

Првата испитувана група (ИГ1) ја сочинуваат 144 пациенти со дијагностицирана Алцхајмерова болест. Селекцијата на пациенти при формирање на ИГ1 е направена меѓу пациентите кои се дијагностицирани во амбулантата за деменции на Универзитетската клиника за неврологија-Скопје и кабинетот за деменции на Универзитетската клиника за психијатрија-Скопје, а ги исполнуваат критериумите за вклучување во студијата. Дијагностицирањето беше спроведено според дијагностичките критериуми на МКБ-10 (Меѓународна класификација на болестите-10), NINCDS-ADRDA и DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-IV) критериумите (батерија на тестови за невропсихолошка евалуација, методи за сликовен приказ на мозокот - KTM/MRI, лабораториски анализи за исклучување други причинители за дементен синдром-тироиден хормонален статус, дефицит на витамин B12 и фолна киселина, HIV [Human Immunodeficiency Virus] и невросифилис инфекција), а кај дел и според новите истражувачки критериуми на NIA/AA од 2011г. (35, 40, 41, 43).

Втората испитувана група (ИГ 2) е формирана од 55 средовечни потомци на пациенти со дијагностицирана АД, кои ги исполнуваат критериумите за вклучување.

4.2 КОНТРОЛНА ГРУПА

Контролна група (КГ) е формирана од 90 клинички здрави индивидуи кои ги исполнуваат критериумите за вклучување во студијата, а важат истите критериуми за исклучување како и за испитуваната група

4.3 КРИТЕРИУМИ ЗА ВКЛУЧУВАЊЕ/ИСКЛУЧУВАЊЕ ОД СТУДИЈАТА

4.3.1 Критериуми за вклучување/исклучување од студијата за пациенти со Алцхајмерова деменција-испитувана група1 (ИГ1)

КРИТЕРИУМИ ЗА ВКЛУЧУВАЊЕ (ИГ1)

1. Пациент (маж/жена) со дијагностицирана Алцхајмерова деменција според критериумите на МКБ10, DSM-IV и NINCDS-ADRDA.

КРИТЕРИУМИ ЗА ИСКЛУЧУВАЊЕ (ИГ1)

1. Пациентот со АД, има прележано мозочен удар, кој временски претходи на поставувањето на дијагнозата на АБ.

2. Пациентот со АД има дијагностицирана Паркинсонова болест или атипичен паркинсонизам, заради кој е отпочната терапија.

3. Пациентот со АД, имал оперативен зафат на глава/мозок, кој временски коинцидира со поставувањето на дијагнозата на АБ.

4. Пациентот со АД има дијагностицирана автоимуна болест или друга инфламаторна болест.

5. Пациентот со АД има активен инфективен синдром.

6. Пациентот со АД има болест на тироидната жлезда (хипо/хипертиреоза), која не е третирана и контролирана.

7. Пациентот со АД има хронична бубрежна болест (независно дали е на редовен програм за хемодијализа или не).

8. Пациентот со АД има болест на црниот дроб.
9. Пациентот со АД има анемија која не е коригирана со терапија.
10. Пациентот со АД има историја за хронична злоупотреба на алкохол, пред поставување на дијагнозата за АБ.
11. Пациентот со АД има историја за хронична злоупотреба на психоактивни супстанции, пред поставување на дијагнозата за АБ.

4.3.2 Критериуми за вклучување/ исклучување од студијата за потомци на пациенти со Алцхајмерова деменција-испитувана група 2(ИГ2)

КРИТЕРИУМИ ЗА ВКЛУЧУВАЊЕ (ИГ 2)

1. Индивидуа (маж / жена) на возраст ≥ 30 години
2. Дијагностицирана Алцхајмерова деменција (АД) кај еден од родителите
3. Во моментот на истражувањето, родителот на испитаникот (татко/мајка) кој е болен од АД е жив

КРИТЕРИУМИ ЗА ИСКЛУЧУВАЊЕ (ИГ2)

1. Испитуваниот субјект (ИС) има прележано мозочен удар .
2. ИС има дијагностициран мозочен тумор.
3. ИС имал оперативен зафат на глава/мозок.
4. ИС има дијагностицирана автоимуна болест или друга инфламаторна болест.
5. ИС има активен инфективен синдром.
6. ИС има болест на тироидната жлезда (хипо/хипертиреоза), која не е третирана и контролирана.
7. ИС има хронична бубрежна болест (независно дали е на редовен програм за хемодијализа или не).
8. ИС има болест на црниот дроб.
9. ИС има анемија која не е коригирана со терапија.

10. ИС има историја за хронична злоупотреба на алкохол.
11. ИС има историја за хронична злоупотреба на психоактивни супстанции.

4.3.3 Критериуми за вклучување/исклучување од студијата за контролна група(КГ)

КРИТЕРИУМИ ЗА ВКЛУЧУВАЊЕ (КГ)

1. Субјекти кои немаат дементен синдром ниту благо когнитивно растројство (когнитивно здрави индивидуи)
2. Возрасна граница: ≥ 40 години

КРИТЕРИУМИ ЗА ИСКЛУЧУВАЊЕ (КГ)

1. Субјектот (С) има прележано мозочен удар .
2. С има дијагностициран мозочен тумор.
3. С имал оперативен зафат на глава/мозок.
4. С има дијагностицирана автоимунa болест или друга инфламаторна болест.
5. С има активен инфективен синдром.
5. С има болест на тироидната жлезда (хипо/хипертиреоза), која не е тераписки третирана и контролирана.
6. С има хронична бубрежна болест (независно дали е на редовен програм за хемодијализа или не).
7. С има болест на црниот дроб.
8. С има анемија која не е коригирана со терапија.
9. С има историја за хронична злоупотреба на алкохол.
10. С има историја за хронична злоупотреба на психоактивни супстанции.
11. С има позитивна фамилијарна историја за ≥ 2 члена на семејството со Алцхајмерова болест

Кај сите испитувани субјекти и здрави контроли, пред почетокот на испитувањето беше спроведен процес за добивање на информирана согласност за учество во студијата, по дадено целосно и детално објаснување за природата, процедурите и целта на испитувањето. Кај пациентите со дијагностицирана Алцхајмерова деменција, процесот на добивање на информирана согласност се одвиваше во присуство и со одобрение од старател (полнолетен потомок, сопружник или друг законски старател).

4.4 ГЕНОТИПИЗАЦИЈА НА АПОЛИПОПРОТЕИН E (APOE) ГЕН

Кај сите испитувани субјекти, односно пациентите со Алцхајмерова деменција, потомците, како и субјектите од контролната група направена е генотипизација за проценка на APOE статусот, во генетската лабораторија при Истражувачкиот центар за генетско инженерство и биотехнологија “Проф. д-р Георги Ефремов” при МАНУ (Македонска академија на науки и уметности). За потребите на оваа анализа, а воедно и за останатите лабораториски анализи предвидени со дизајнот на студијата, еднакратно беше земена крв по стандардна процедура со венепункција, со вкупен волумен од 10 милилитри. По стандардна процедура за изолација на DNA со phenol chloroform екстракција, направена е APOE генотипизацијата со методата на полимераза верижна реакција- PCR со користење на тн. APOE хаплотип sequence-specific-Primer-PCR (SSP)-PCR. Со оваа метода, преку три PCR реакции се идентификуваат алеличните хаплотипови кои пак ги детерминираат трите главни APOE изоформи (61).

4.5 ЛАБОРАТОРИСКИ АНАЛИЗИ

Кај сите испитувани субјекти, пациенти, потомци и здрави контроли, направени се лабораториски анализи - одредување на гликемија и липиден статус (вкупен холестерол и триглицериди). Споменатите анализи, рутински се изведуваат во Биохемиската лабораторија на Универзитетската клиника за неврологија-Скопје. Се користи спектрофотометриски метод со автоматизиран биохемиски анализатор Mindray BS 200, во издвоена плазма од крвниот примерок земен со венепункција. Процедурата и анализите се изведени по 8 до 10 часовно гладување. Референтните вредности за испитуваните параметри користени во биохемиската лабораторија на Клиниката за неврологија се: гликемија 3,90-5,80 mmol/l; вкупен холестерол $\leq 5,2$ mmol/l; триглицериди 0,40-1,80 mmol/l.

4.6 ОДРЕДУВАЊЕ НА ПЛАЗМА КОНЦЕНТРАЦИИ НА IL-1b, IL-6, TNF- α , TAU И VCAM-1

Кај примерок издвоен по случаен избор од сите три групи, двете испитувани и едната контролна група, беше одредено плазма нивото на инфламаторните цитокини interleukin 1beta (IL-1b), interleukin 6 (IL-6) и tumor necrosis factor alpha (TNF- α), како и циркулирачки tau и VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1), како придонес на оваа студија во потрагата по крвни биомаркери за АД. Анализите се направени во плазма издвоена со центрифугирање непосредно по венепункција и чувана на -80 °C до анализирање. Одредувањето на плазма концентрациите на IL-1b, IL-6, TNF- α , tau и VCAM-1 е направено со методата на модифицирана сендвич ELISA - Magnetic Luminox Assay во лабораторијата на Институтот за имунологија и хумана генетика при Медицинскиот факултет во Скопје. Magnetic Luminox Assay користи кит на претходно обложени магнетни микрочестички со антитела специфични за биомаркерот чие присуство се одредува во плазмата. Процедурата е изведена согласно упатството и препораките на производителот (R&D Systems).

4.7 НЕВРОПСИХОЛОШКА ЕВАЛУАЦИЈА

Кај пациентите со дијагностицирана Алцхајмерова деменција (ИГ1) во тек на дијагностичкиот протокол, спроведена е стандардна батерија на невропсихолошки тестови која се користи во амбулантата и кабинетот за деменции (*Тест на Addenbrooke, Тест на вербална флуентност, Тест на цртање на часовник, RAVLT -Ray-ов Аудитивен Вербален тест за учење, Rey - Osterriecht тест на комплексна фигура (ROCF) и тестот со коцки од Wechsler-ова скала за интелигенција*). Освен при иницијалната дијагностичка процедура, за потребите на студијата е користена класификацијата на стадиумот на деменција според бодувањето на MMSE скалата која е универзално прифатена.

- *MMSE (Mini Mental State Examination)* тест-најчесто користен тест во клиничка пракса за процена на когнитивен статус. Има 30 прашања/задачи, а точните одговори на секоја задача се бодуваат со 1 бод, што го дава максималниот скор од овој

тест, 30 бода. Со него се испитуваат вниманието, краткотрајната меморија, јазичната функција, ориентација, едноставни математички операции. Постојат варијации при интерпретацијата на скорот од MMSE тестот во однос на степенот на когнитивно нарушување, а секогаш предвид се зема и степенот на образование на испитаникот при донесување на заклучок. Тестот е ориентациски и вовед во проширена батерија на невропсихолошка егзаминација за диференцирање на дементните синдроми, но поради широката примена и квантификација според која може да се одреди стадиумот на деменција, е применет и при актуелната студија. Според добиениот скор на MMSE, стадиумот на деменција кај пациентите е одреден по следното степенување:

21-24-лесна деменција, 13-20-умерена деменција, а од 0-12- тешка деменција (62).

4.8 ПРАШАЛНИК

Нестандардизиран прашалник дизајниран за потребите на студијата, кој содржи социодемографски податоци, прашања за процена на присуство на модифицирачки ризик фактори (diabetes mellitus, дислипидемија, висок крвен притисок, дебелина), преживеан стрес и депресивна епизода во средно животно доба, податоци за стилот на живеење (начин на исхрана, физичка (не)активност, хоби-активности во слободно време), степен на образование, експозиција на хемикалии (олово, пестициди), пушење цигари, конзумација на алкохол, прашање за присутни коморбидитети и фамилијарна историја за деменција, особено Алцхајмерова деменција.

Прашалникот наменет за пациентите со АБ, содржи и дополнителен дел со група прашања, кои се однесуваат на клиничките карактеристики на болеста (возраст на појава на први симптоми, возраст на поставена дијагноза, тип на терапија која ја користат, тип на прв симптом: амнестички синдром, снижено расположение/депресивна слика, агресивно поведение во текот на болеста, агитација, нарушување на сонот, присуство на халуцинации и делузии- БПСД-бихејвиорален психијатриски синдром кај пациенти со деменција). Податоците се добиени од пациентите (доколку се во ран стадиум на деменција), а најчесто од нивниот старател (сопругник или потомци).

4.9 СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА НА РЕЗУЛТАТИТЕ

За статистичка обработка на податоците добиени со истражувањето, беа користени статистички програми: STATISTICA 10 и SPSS 20.0. Добиените податоци беа обработени со помош на следните статистички методи:

- Базите на податоците беа формирани со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички биваријантни и мултиваријантни методи.
- Атрибутивните статистички серии се анализираа со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки за да се утврди статистичката значајност меѓу откриените разлики со Pearson Chi-square и Тест на разлики (Difference test).
- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците. Кај нумеричките серии кај кои не постои отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата се тестира со Student-ов t – тест. Кај оние кај кои постои отстапување од нормалната дистрибуција, сигнификантноста на разликата меѓу две нумерички варијабли се тестира со Mann-Whitney U тест. Кај нумеричките серии за сигнификантноста на разликата онаму каде има ≥ 3 е користен ANOVA тест.
- Се изработи униваријантна и мултиваријантна логистичка регресија (univariate and multiple logistic regression analyses), за одредување и квантифицирање на поврзаноста помеѓу одредени параметри и одредување на нивната предикторна вредност.
- За квантифицирање на сигнификантните фактори се одреди односот на предимство/превага Odds Ratio(OR).
- За CI (confidence интервал $\pm 95\%$ CI) се дефинира статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).
- Резултатите се прикажани табеларно и графички.

5. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата беа вклучени вкупно 289 субјекти, поделени во три групи и тоа две испитувани групи и една контролна група.

- I. Група на пациенти со Алцхајмерова деменција(АД) (ИГ1-144 субјекти)
- II. Група на средовечни потомци на пациенти со Алцхајмерова деменција (ИГ2-55 субјекти)
- III. Контролна група од средовечни и постари когнитивно здрави индивидуи (КГ-90 субјекти)

Првата испитувана група е група на 144 пациенти со Алцхајмерова деменција, дијагностицирани во амбулантатата за деменции при Универзитетската клиника за неврологија-Скопје и кабинетот за деменции при Универзитетската клиника за психијатрија-Скопје во периодот од 2016г. до 2018г. Втората испитувана група ја сочинуваат 55 средовечни потомци на пациенти со Алцхајмерова деменција. Контролната група од вкупно 90 субјекти е формирана од средовечни и постари когнитивно здрави субјекти. Сите субјекти, од двете испитувани групи и контролната група, ги исполнуваат критериумите за вклучување во студијата.

5.1 Демографски податоци

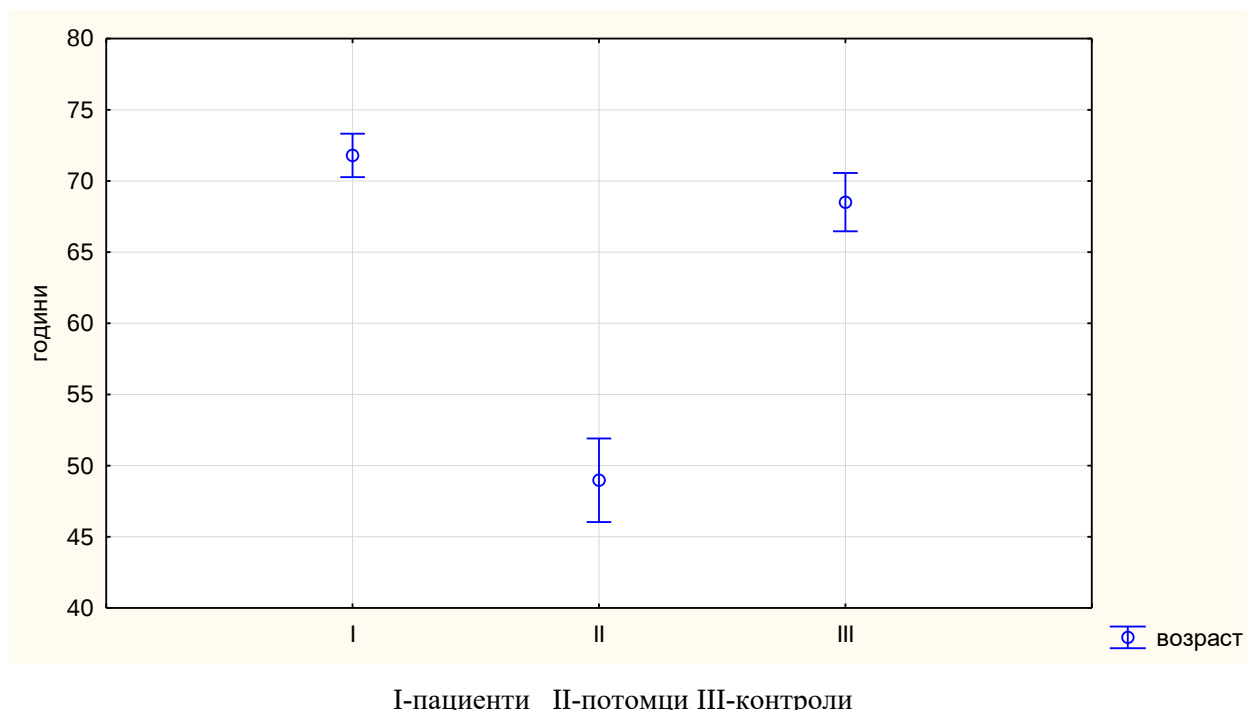
○ Просечната возраст на пациентите во моментот на изведување на студијата изнесува **71.8±9.0г.** Најмладиот пациент со дијагностицирана АД е на возраст од **49г.**, а најстариот **91** година. Возраста на пациентите при вклучување во студијата е различна од возраста на почеток на болеста (првите симптоми на болеста).

Просечната возраст во втората група-потомци на пациенти со АД, во моментот на изведување на студијата изнесува **49.0±9.2г.**, во ранг од **30г.** до **66г.**

Просечната возраст во контролната група во моментот на изведување на студијата изнесува **68.5±8.92г.**, во ранг од **45г.** до **94г.** (табела бр.1 и графикон бр.1)

Табела бр.1 Просечна возраст на учесниците во студијата

група	просек	N	Стд.Дев.	минимум	максимум
пациенти АД	71.8	137	9.02540	49.0	91.0
потомци	49.0	40	9.18328	30.0	66.0
контрола	68.5	74	8.85537	45.0	94.0



Графикон бр.1 Просечна возраст на учесниците во студијата

- Според класификацијата на Алцхајмеровата деменција на АД со ран и доцен почеток, каде како гранична возраст се зема 65-тата година од животот, направена е класификација на сите испитувани субјекти во студијата според оваа возрасна граница.

Табела бр.2 Учесници во студијата според возраста

<65г. и ≥ 65г.

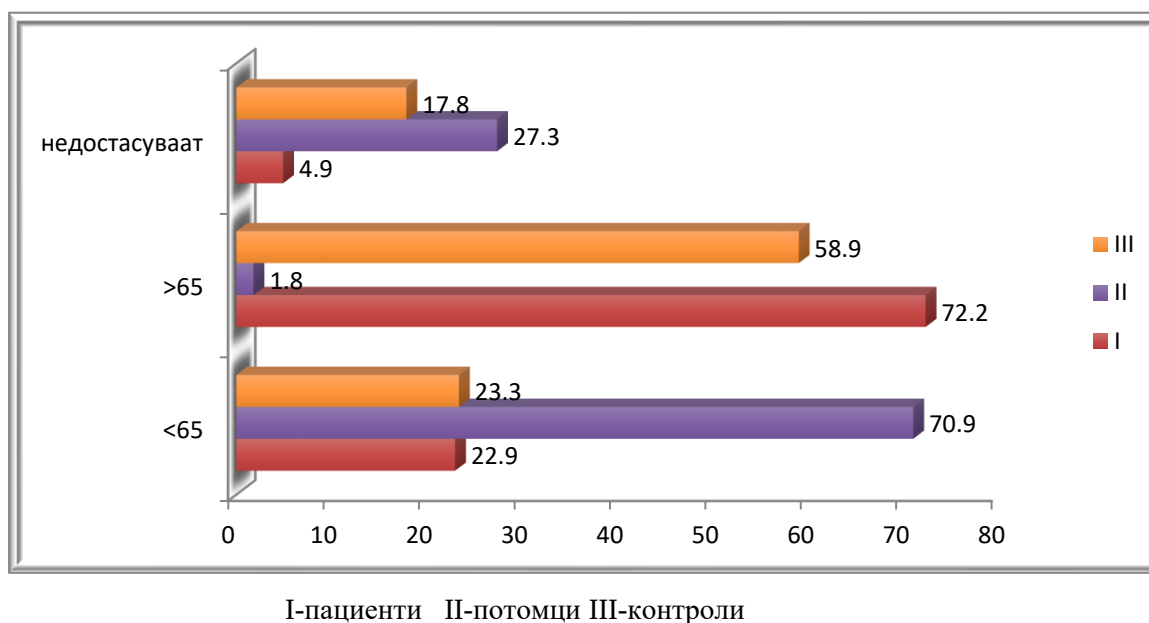
возраст/група	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
<65	33	22.9	39	70.9	9	23.3
≥65	104	72.2	1	1.8	53	58.9
недостасуваат	7	4.9	15	27.3	16	17.8
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0

Во првата група (пациенти) 72.2 % се постари од 65г., а 22.9 % се помлади од 65 г.

Во втората група (потомци) 1.8% се постари од 65 г., а 70.9% се помлади од 65г.

Во третата група (контролна) 58.9% се постари од 65 г., а 23.3% се помлади од 65г.

(табела бр.2 и графикон бр.2)



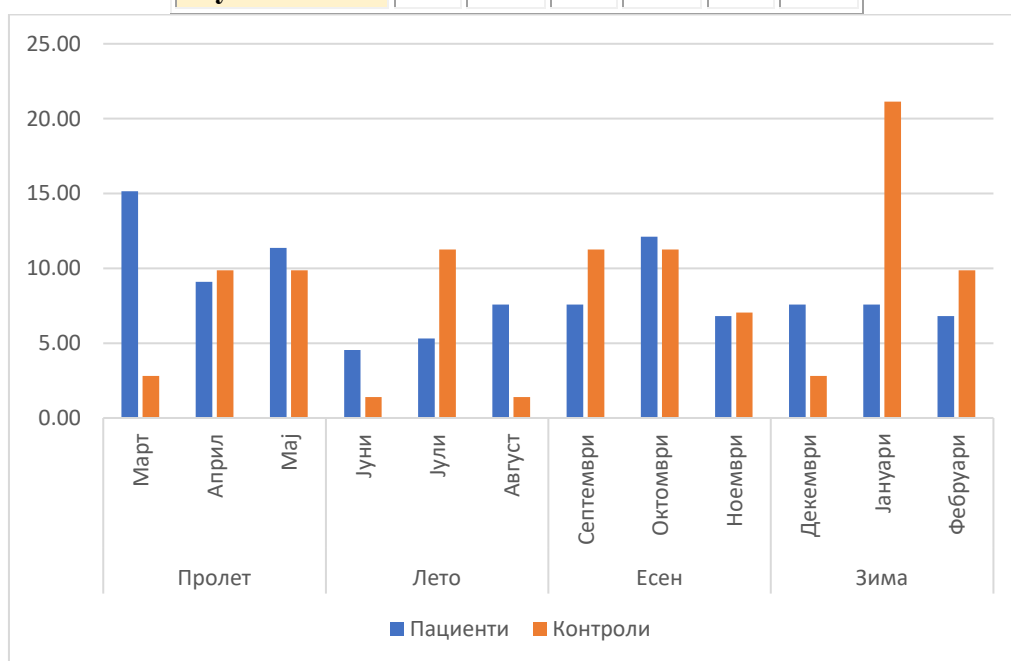
Графикон бр.2 Број на учесници во студијата според возраста
<65г. и ≥ 65г.

Дистрибуцијата на субјектите од првата група (пациенти) и третата група (контроли) особено за возраст под 65г. е скоро идентична. Ваквото совпаѓање според возраст меѓу групата на пациенти и контролната група, е од особено значење при евалуација на ризик и предикторни фактори за АД.

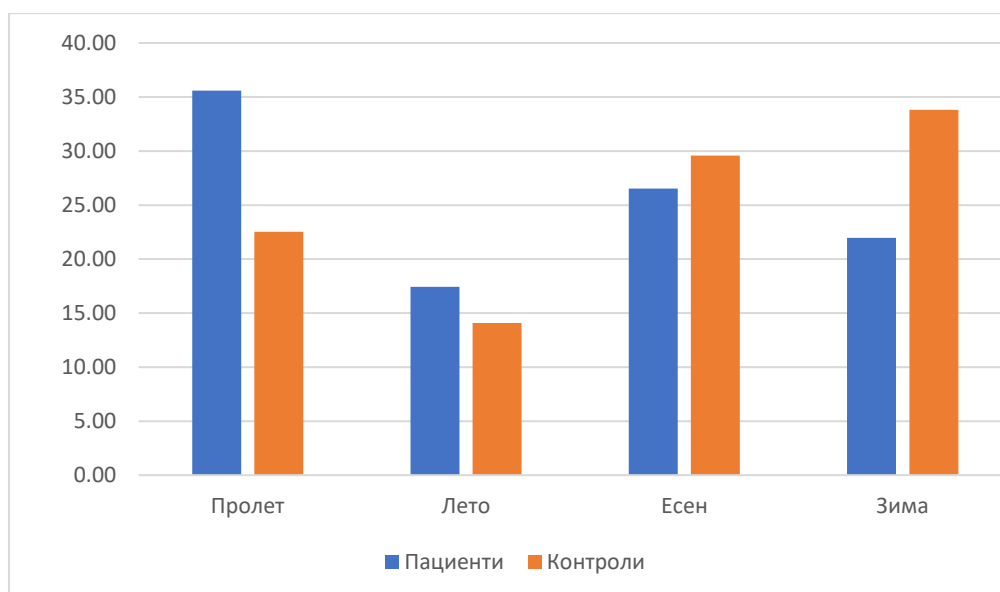
○ Анализирајќи го потенцијалното влијание на месецот на раѓање врз ризикот за развој на АД, во групата на пациенти, се доби податок дека пациентите се родени во различни месеци, во најголем процент, 13.9% во март, 11.1% во октомври, 10.4% во мај, а во останатите месеци се под 10%, статистички несигнификантно (табела бр.3 и графикон бр.3а и 3б)

Табела бр.3 Приказ на групите според месецот кога се родени учесниците во студијата

месец/група	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
I	10	6.9	8	14.5	15	16.7
II	9	6.25	6	10.9	7	7.8
III	20	13.9	5	9.1	2	2.2
IV	12	8.3	3	5.4	7	7.8
V	15	10.4	3	5.4	7	7.8
VI	6	4.2	1	1.8	1	1.1
VII	7	4.9	1	1.8	8	8.9
VIII	10	6.9	1	1.8	1	1.1
IX	10	6.9	3	5.4	8	8.9
X	16	11.1	1	1.8	8	8.9
XI	9	6.25	5	9.1	5	5.6
XII	10	6.9			2	2.2
недостасуваат	10	6.9	18	32.7	19	21.1
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.3а Приказ на групите според месецот кога се родени учесниците во студијата



Графикон бр.3б Приказ на групите според сезоната кога се родени учесниците во студијата

При оваа анализа не се регистрираше поврзаност помеѓу Алцхајмеровата деменција и месецот на раѓање на пациентите за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 5.37942, $df=3$, $p=.146031$). Учесниците во втората група (потомци) и од контролната група во најголем процент од 14.5% и 16.7% се родени во јануари, статистички несигнификантно.

- Половата дистрибуција во првата група (пациенти со АД) покажува доминација на женскиот пол со застапеност од **60.4%**, наспроти машкиот пол со **39.6%**.

Во втората група (потомци), 41.8% се од машкиот пол, а 58.2% се од женскиот пол.

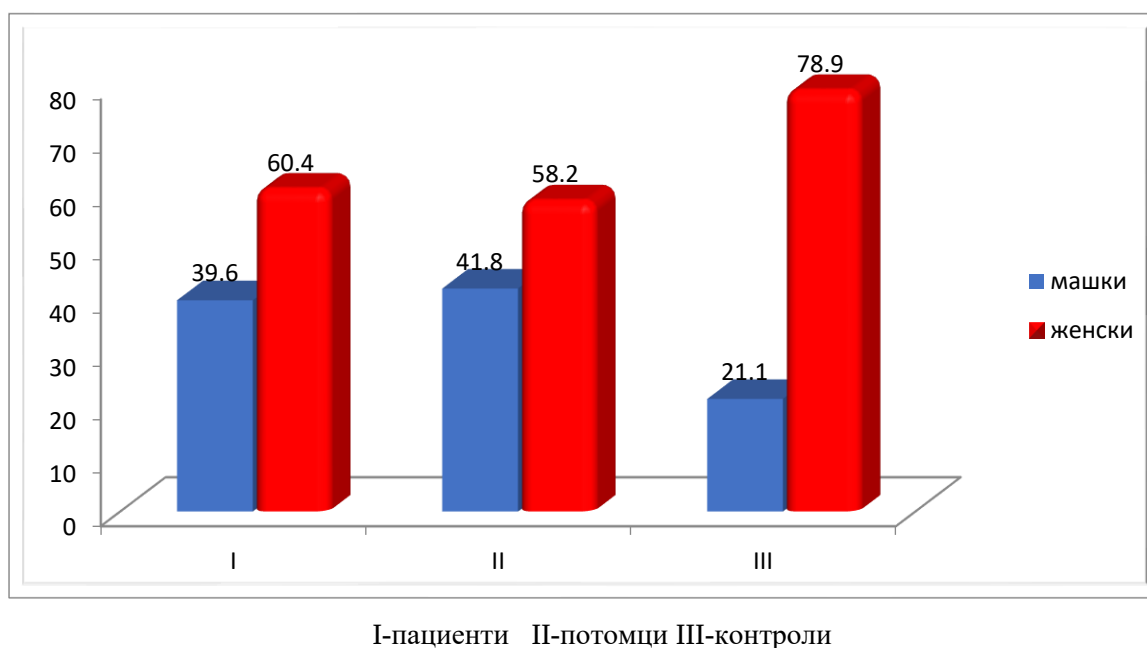
Во третата група (контрола) 21.1% се од машкиот пол, а 78.9% се од женскиот пол. (табела бр.4 и графикон бр.4).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу полот и Алцхајмеровата деменција за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=8.6176, $p=0.003329$).

Присуството на машкиот пол го зголемува ризикот за развој на Алцхајмерова деменција за два пати (OR-2.4483(1.3349-4.4902)).

Табела бр.4 Број на учесници во студијата според пол

пол/ групи	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
машки	57	39.6	23	41.8	19	21.1
женски	87	60.4	32	58.2	71	78.9
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.4 Број на учесници во студијата според пол

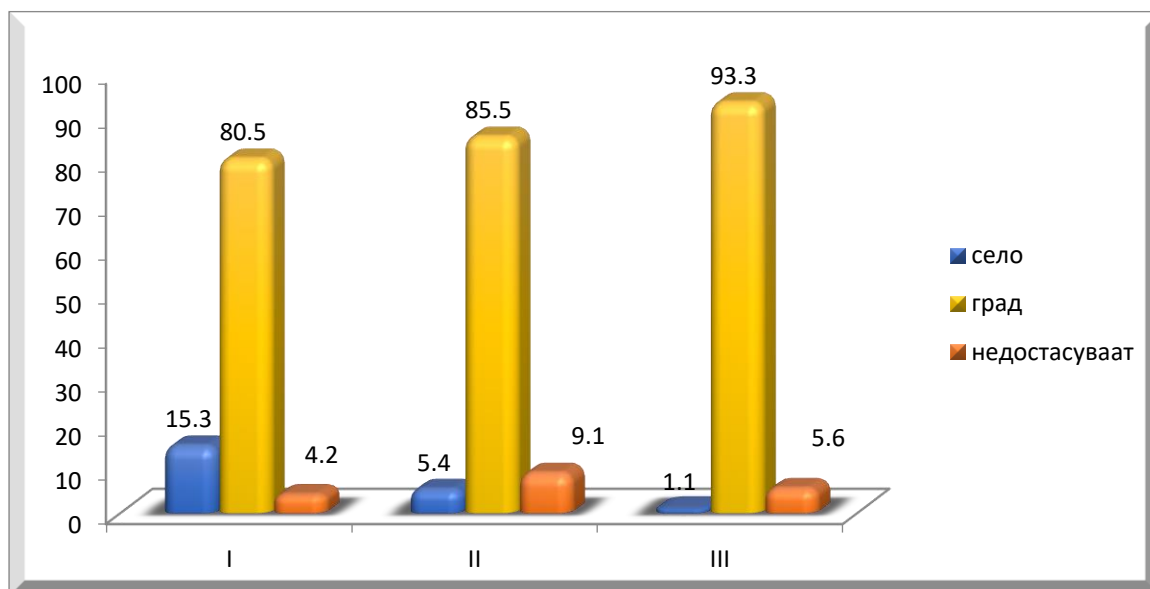
○ Во однос на местото на живеење кај сите три групи, сигнификантно најголем процент од субјектите живеат во градска средина (80.5%, 85.5%, 93.3% за I, II и III група соодветно)(табела бр.5 и графикон бр.5)

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу местото на живеење и АБ за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=12.3978, $p=0.000429$).

Живеењето во град не претставува ризик фактор за Алцхајмерова деменција, *напротив* делува протективно (OR=0.0628(0.0083-0.4749)).

Табела бр.5 Број на учесници во студијата според место на живеење

место на живеење/ групи	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
село	22	15.3	3	5.4	1	1.1
град	116	80.5	47	85.5	84	93.3
недостасува	6	4.2	5	9.1	5	5.6
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



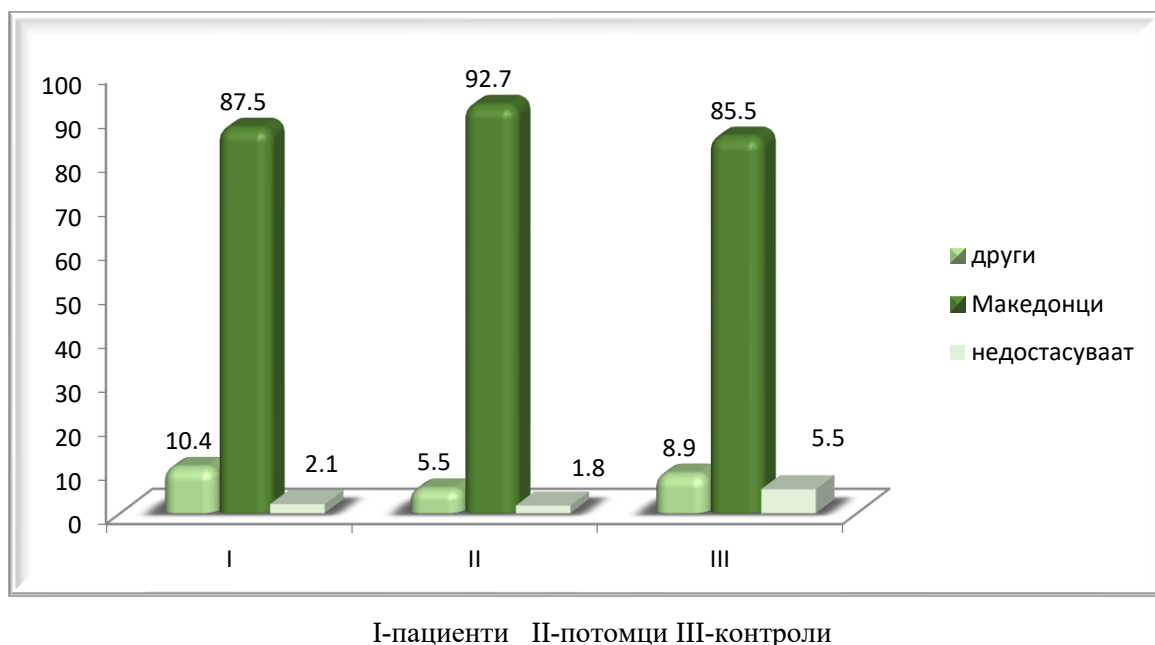
I-пациенти II-потомци III-контроли

Графикон бр.5 Број на учесници во студијата според место на живеење

- Во сите три групи сигнификантно во најголем процент се испитаниците со македонска националност (87.5%, 92.7%, 85.5%)(табела бр.6 и графикон бр.6)
- Се регистрира статистички несигнификантна асоцијација помеѓу националноста и Алцхајмеровата деменција за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=0.0873, $p=0.767672$).

Табела бр.6 Број на учесници во студијата според националност

националност/ групи	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
други	15	10.4	3	5.5	8	8.9
Македонци	126	87.5	51	92.7	77	85.5
недостасуваат	3	2.1	1	1.8	5	5.5
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0

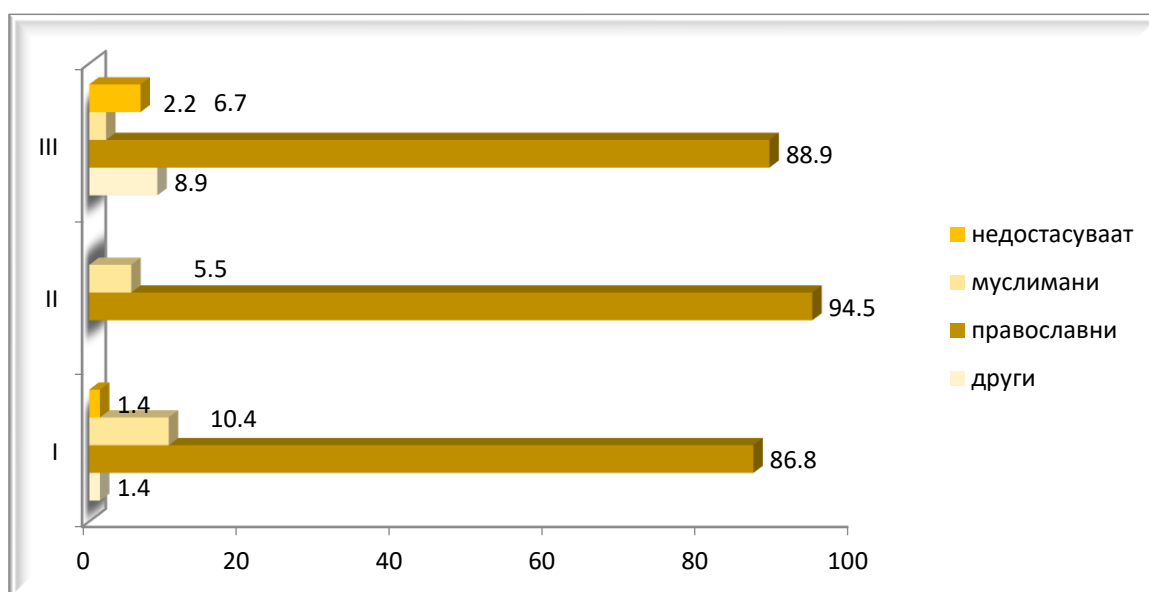


Графикон бр.6 Број на учесници во студијата според националност

- Во сите три групи сигнификантно во најголем процент се испитаниците од православна вероисповед (86.8%, 94.5%, 88.9%)(табела бр.7 и графикон бр.7)
- Се регистрира статистички несигнификантна асоцијација помеѓу религијата и Алцхајмеровата деменција $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=0.0873, $p=0.767672$).

Табела бр.7 Број на учесници во студијата според вероисповед

религија/ групи	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
други	2	1.4			2	2.2
православни	125	86.8	52	94.55	80	88.9
муслимани	15	10.4	3	5.5	2	2.2
недостасуваат	2	1.4			6	6.7
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



I-пациенти II-потомци III-контроли

Графикон бр.7 Број на учесници во студијата според вероисповед

5.2 APOE генотипизација и застапеност на $\epsilon 4$ алел

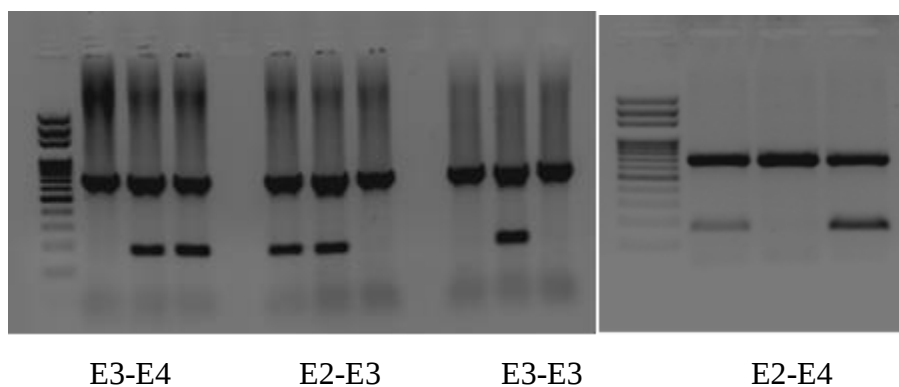
- Во табела бр.8 и графикон бр.8, прикажани се резултатите од генотипизацијата на APOE, односно прикажана е дистрибуцијата на APOE генотипот меѓу субјектите во испитуваните групи и кај здравите контроли. Од особено значење е анализата за застапеноста на $\epsilon 4$ алелот, како најсилен гентски ризик фактор за спорадична

Алцхајмерова деменција. Во групата на пациенти, носители на АРОЕ $\epsilon 4$ се **72 (50.0%)**. Во групата на потомци, носители на АРОЕ $\epsilon 4$ се **18 (32.7%)**, а во контролната група, носители на АРОЕ $\epsilon 4$ се **21 (23.3%)**. Процентуалната разлика помеѓу застапеноста на $\epsilon 4$ алелот во групата на пациенти верзус потомци и контролна група е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0283$, $p = 0.00000$).

Табела бр.8 Дистрибуција на АРОЕ генотип кај учесниците во студијата

генотип	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
$\epsilon 3-\epsilon 3$	67	46.5	33	60.0	60	66.7
$\epsilon 3-\epsilon 4$	59	41.0	17	30.9	19	21.1
$\epsilon 2-\epsilon 3$	4	2.8	4	7.3	9	10.0
$\epsilon 2-\epsilon 4$			1	1.8	1	1.1
$\epsilon 4-\epsilon 4$	13	9.0			1	1.1
недостасува	1	0.7				
вкупно	144	100.0	55	100.0	90.0	100.0

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу присуството на $\epsilon 4$ алелот и Алцхајмеровата деменција за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=16.8103, $p = 0.000041$). Присуството на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот, го зголемува ризикот за развој Алцхајмерова деменција за три пати (OR-3.3320(1.8502-6.0005)).



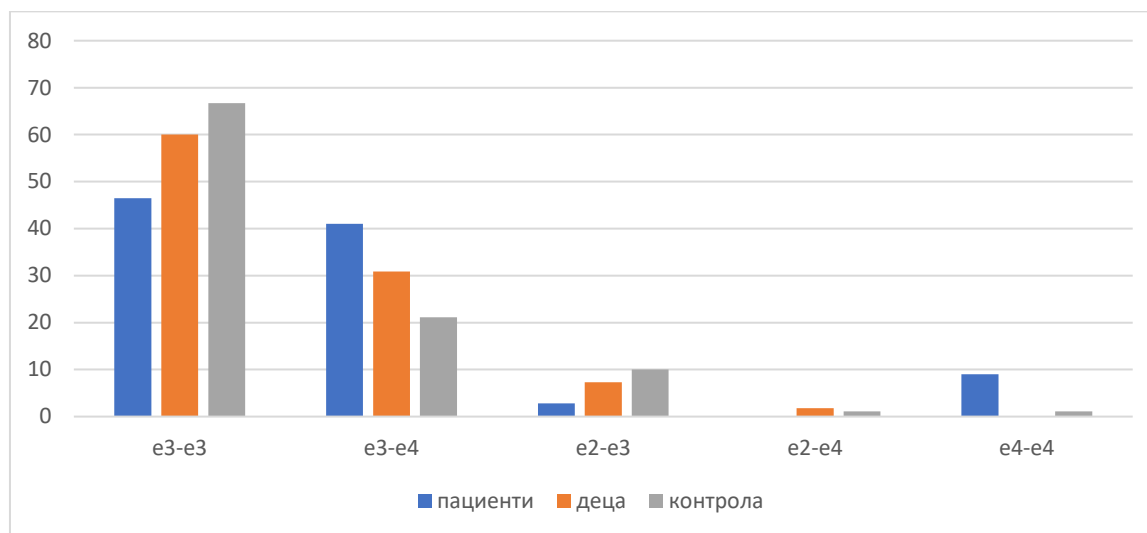
Слика 7. Резултати од АРОЕ генотипизација (благодарност Проф.д-р Д.Плашеска Каранфилска, М.Јакимовска, генетска лабораторија Проф.д-р Георги Ефремов, МАНУ)

Во групата на пациентите, хетерозиготи за АРОЕε4 се 41.0%, хомозиготи се 9.0%.

Во групата на потомци, хетерозиготи за АРОЕε4 се 32.7%, а хомозиготи не се регистрирани.

Во контролната група, хетерозиготи за АРОЕε4 се 22.2%, еден е хомозигот. (табела бр.8)

Во сите три групи, процентуално АРОЕ ε3/ε3 генотипот е со најголема застапеност.



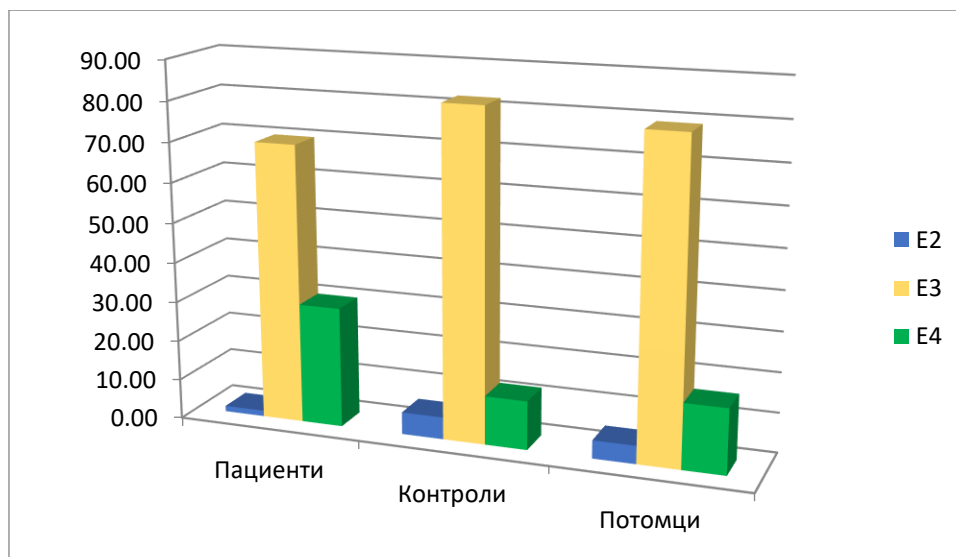
Графикон бр.8 Дистрибуција на АРОЕ генотип кај учесниците во студијата

○ Пресметаната алелна фреквенција за АРОЕε4 изнесува 30.14% во групата на пациенти со Алцхајмерова деменција, наспроти 12.22% во контролната група, што е статистички сигнификантно за $p < 0.05$ ($p = 8.0E-6$).

Во групата на потомци, алелната фреквенција за АРОЕε4 изнесува 16.36%, што упатува на поголема застапеност на ε4 алелот кај потомците на пациентите со АД во однос на контролната група.

Алелната фреквенција за АРОЕε2 во испитуваната група на пациенти со АД изнесува 1.42%, кај контролната група 5.56%, а кај потомците 4.55%. Помалата застапеност на ε2 алелот кај пациентите со АД во однос на здравите контроли е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.0104$).

Алелната фреквенција за ε3 е најголема во сите три групи (69.86% кај пациентите, 79.09% кај потомците и 82.22% кај здравите контроли). (графикон бр.9)



Графикон бр.9 Алелна фреквенција за $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ алел во сите три групи анализирани во студијата

5.3 Фамилијарна историја за Алцхајмерова деменција

- Позитивна фамилијарна историја за деменција има кај 37.5% од пациентите со АД и кај 13.3% од контролната група. (табела бр.10 и графикон бр.10).

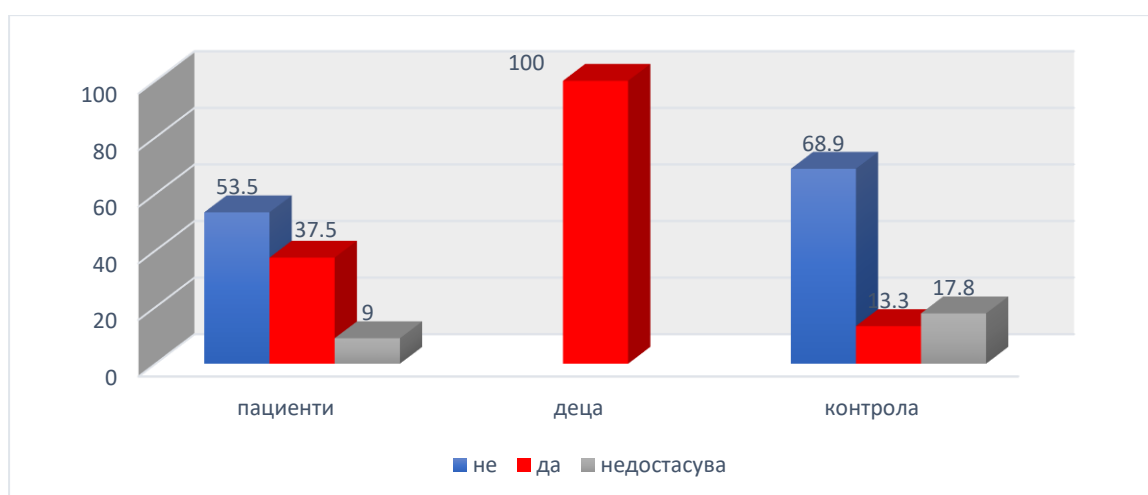
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу постоењето на фамилијарна историја за деменција и ризикот за развој на Алцхајмерова деменција за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square = 13.5443 $p = 0.000232$).

Постоење на фамилијарна историја за деменција претставуваат ризик фактор за АД и го зголемува ризикот за три и пол пати (OR=3.6234(1.78269-7.3649)).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу позитивната фамилијарната историја за деменција и возраста на почеток на први симптоми на АД кај пациентите (< 65 и ≥ 65) за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square = .057489, $p = .810510$).

Табела бр.10 Постојење на деменција во семејството кај учесниците во студијата

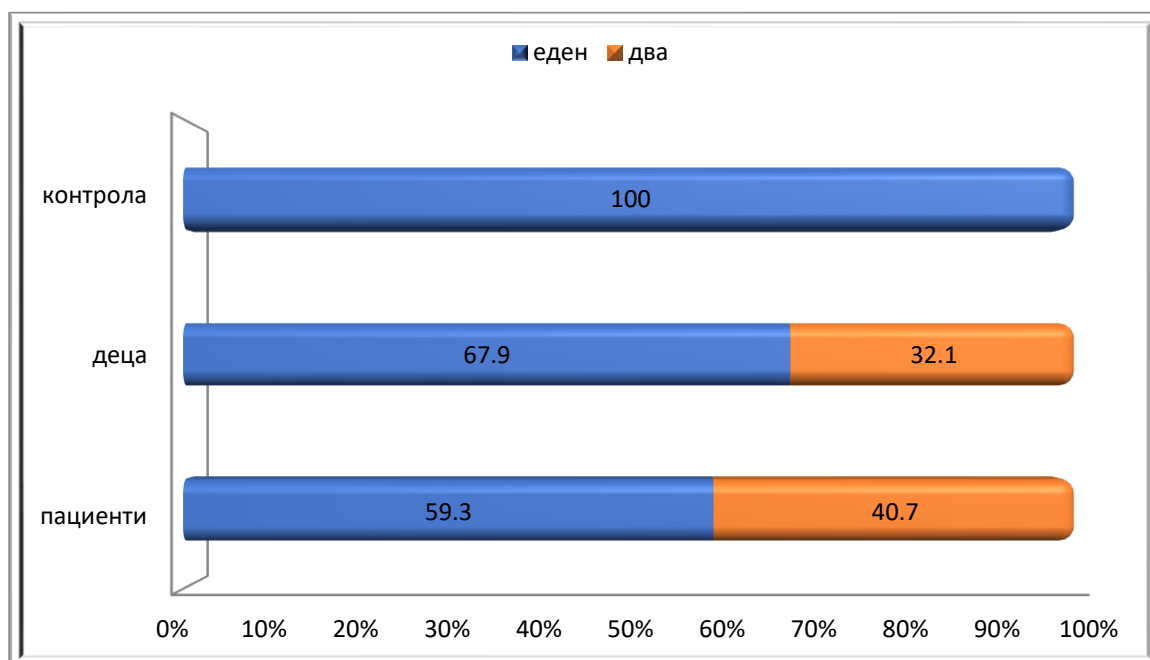
деменција во семејството	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
не	77	53.5			62	68.9
да	54	37.5	55	100.0	12	13.3
недостасува	13	9.0			16	17.8
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.10 Постојење на деменција во семејството кај учесниците во студијата

Според бројот на членови со деменција во семејството, во подгрупата на пациенти со АД и позитивна фамилијарна историја за деменција, податок за еден заболени член се добива кај 59.3%, а за два или повеќе кај 40.7%. Во подгрупата од здравите контроли со позитивна фамилијарна историја за деменција, кај сите 12 субјекти се добива податок за еден заболени со деменција во семејството. Во групата на потомци, податок за еден заболени член од семејството со деменција има кај 67.9%, а за двајца или повеќе кај 32.1%. (графикон бр.11).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу регистрираниот број на членови во семејството со деменција и ризикот за АД за $p < 0.05$ (Fisher exact test , $p = 0.002141$).



Графикон бр.11 Број на членови со деменција во семејствата на учесниците во студијата

5.4 Потенцијални плазма биомаркери за Алцхајмерова деменција

Кај дел од субјектите од сите три групи, беше испитана плазма концентрацијата на 5 потенцијални плазма биомаркери за Алцхајмерова болест (TNF- α , IL-6, IL-1b, tau и VCAM-1).

Плазма концентрацијата на TNF- α е испитана кај 73 пациенти, 36 потомци и 21 субјект од контролната група. Кај сите субјекти се добија концентрации пониски од најмалиот стандард (< 9.71 pg/ml), што се толкува како нормален наод.

Плазма концентрацијата на IL-6 е испитан кај 73 пациенти од кои кај 70 (95.9%) е со нормални вредности (вредност помала од најмалиот стандард < 4.73 pg/ml), а кај 3 (4.1%) од пациентите е со зголемена вредност (31.5, 7.1 и 95.75 pg/ml). Двајца од нив се хомозиготи за $\epsilon 3$ (APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$), е еден е хомозигот за $\epsilon 4$ (APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$). Заеднички именител кај овие три пациенти со зголемена плазма концентрација за IL-6 е тоа што се во напреднат (тежок стадиум) на деменција и двајца имаат diabetes mellitus.

Во втората група на потомци, *IL-6* е испитан кај 36 субјекти и освен кај 1 субјект (2,8%), кај останатите 35 (97.2%) е со нормални вредности (< 4.73 pg/ml). Субјектот со зголемена плазма концентрација за *IL-6* е хомозигот за $\epsilon 3$ (APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$).

Во контролната група, плазма концентрацијата на *IL-6* е испитана кај 21 субјект и кај сите е со нормални вредности (< 4.73 pg/ml).

Плазма концентрацијата на *IL-1b* е одредена кај 73 пациенти, 36 потомци и 21 субјект од контролната група и кај сите е со нормални вредности (вредност под најмалиот стандард <19.51 pg/ml)

Плазма концентрацијата на *tau* е одредена кај 73 пациенти и кај 72(98.6%) е со нормални вредност (< 29.71ng/L), само кај еден (1.4%) е со покачени вредности од 30.8 ng/L, пациентот е хомозигот за $\epsilon 3$ (APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$) и во почетен(лесен) стадиум на деменција.

Плазма концентрацијата на *tau*, испитан кај 36 потомци и 21 субјект од контролната група, е со нормални вредност (< 29.71ng/L)

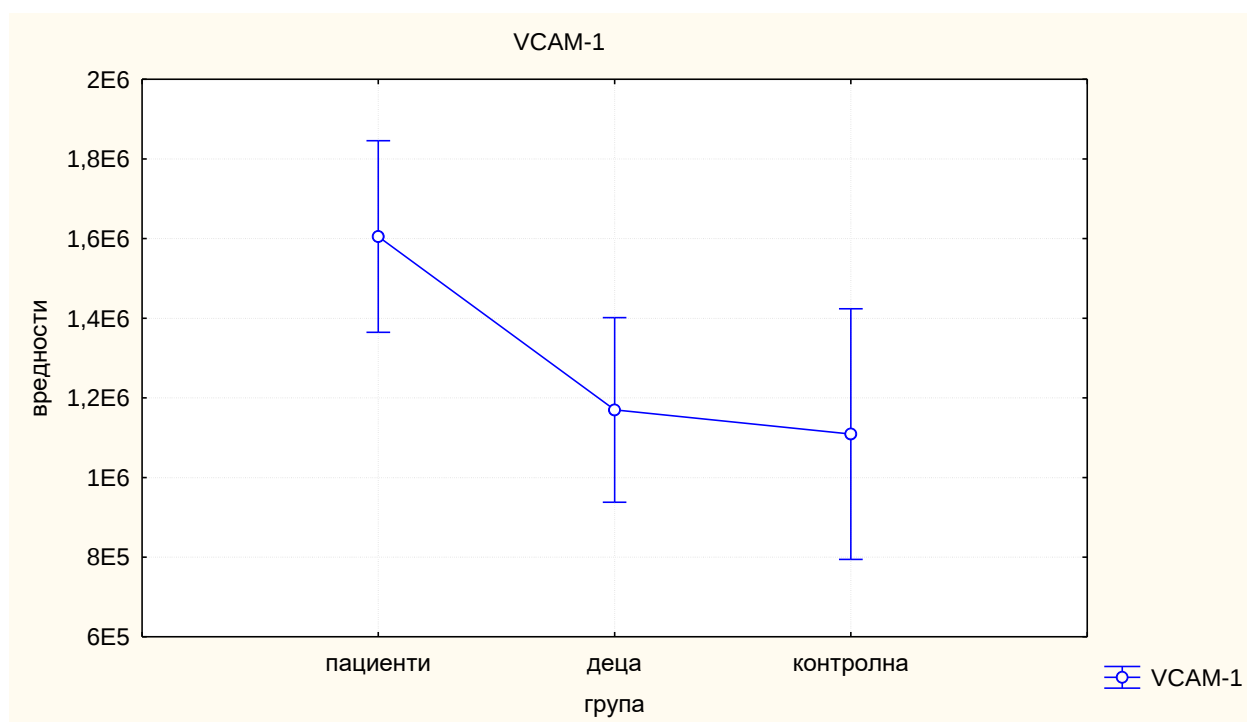
Просечната вредност на плазма концентрацијата на VCAM-1 кај испитаните пациенти, изнесува 1605284 ± 1031451 (pg/ml).

Просечната вредност на плазма концентрацијата на VCAM-1 кај испитаните субјекти од групата на потомци, изнесува 1169762 ± 685122 (pg/ml).

Просечната вредност на плазма концентрацијата на VCAM-1 кај испитаните субјекти од контролната група, изнесува 1109161 ± 691384 (pg/ml). (табела бр.12 и графикон бр.12)

Табела бр.12 Просечни вредности на плазма концентрации на VCAM-1(pg/ml)

група	просек	N	Стд.Дев	минимум	максимум
пациенти	1605284	73	1031451	303612,8	6879492
потомци	1169762	36	685122	411205,9	3571289
контроли	1109161	21	691384	362988,6	3496285



Графикон бр.12 Просечни вредности на VCAM-1(pg/ml)

Табела бр 13а Приказ на Analysis of Variance тест Приказ на Tukey HSD тест

SS – Effect	df - Effect	MS – Effect	SS – Error	df - Error	MS – Error	F	p
6.758348E+12	2	3.379174E+12	1.025891E+14	127	8.077881E+11	4.183243	0.017401

Табела бр 136 Приказ на Tukey HSD тест

	{1} - M=1605E3	{2} - M=1170E3	(21) - M=1109E3
пациенти{1}		0.045661	0.066356
потомци {2}	0.045661		0.967318
контрола (21)	0.066356	0.967318	

Според Post hoc Tukey HSD тест разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу првата група (пациенти) верзус втората група (потомци) ($p=0.045661$), останатите разлики се не сигнификантни (табела бр.136)

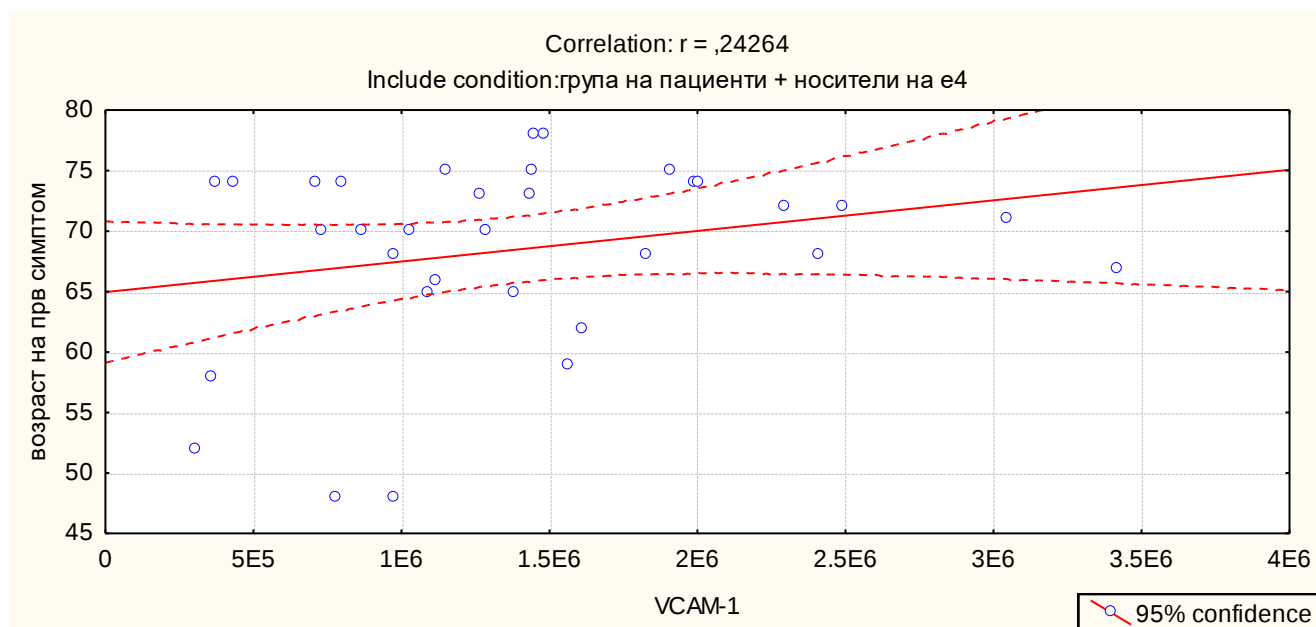
Помеѓу плазма концентрацијата на VCAM-1 и возраста на појава на прв симптом кај носителите на APOE ϵ 4 алел се регистрира слаба позитивна несигнификантна корелација (табела 14 и график 14 а)

Помеѓу плазма концентрацијата на VCAM-1 и возраста на прв симптом кај носителите на ϵ 3 алел се регистрира умерено слаба позитивна сигнификантна корелација (таб 14 и граф 14б).

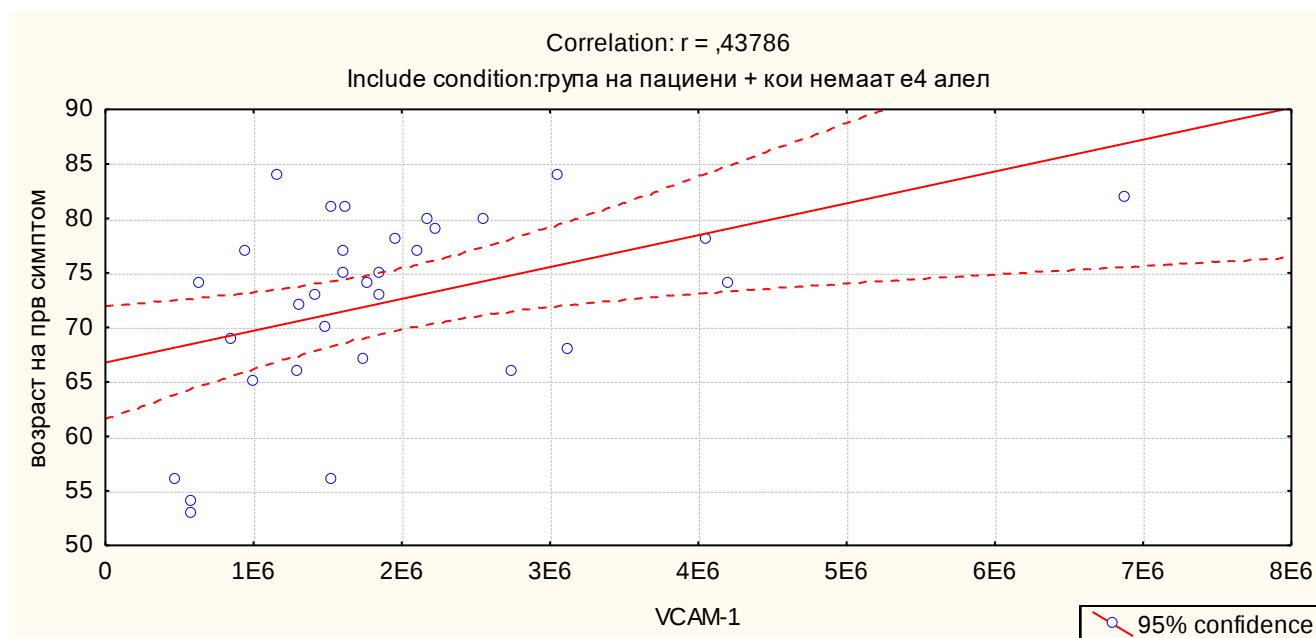
Табела бр. 14 Корелација на плазма концентрација на VCAM-1(pg/ml) и возраста на прв симптом кај носителите на ϵ 4 алел и ϵ 3 алел

ϵ 4 алел	возраст на прв симтом
VCAM-1	0,24
ϵ 3 алел	возраст на прв симтом
VCAM-1	,4379
	$p=,012$

а.



б.



Графикон бр. 14 Корелација на плазма концентрација на VCAM-1(pg/ml) и возраста на прв симптом кај носителите на $\epsilon 4$ алел и $\epsilon 3$ алел

5.5 Клинички карактеристики на Алцхајмеровата деменција кај испитуваната група

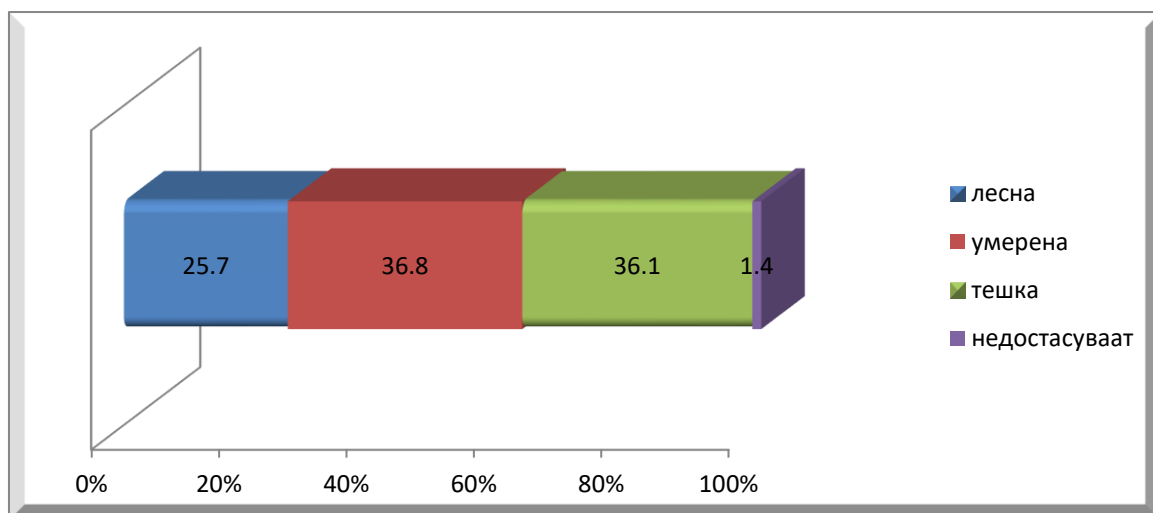
○ Во испитуваната група на пациенти со Алцхајмерова деменција, според бодовите на MMSE тестот, направена е класификација на стадиумот на деменција на лесен, умерен и тежок стадиум.

Со најмал процент, застапени се пациентите со лесен стадиум на деменција, 25.7%. Најголема е застапеноста на пациенти со умерен и тежок стадиум на деменција, каде дистрибуцијата е скоро идентична (36.8% и 36.1% соодветно).

Процентуалната разлика меѓу застапеноста на пациенти со умерен и лесен стадиум на деменција е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0422$), останатите разлики се статистички несигнификантни за $p > 0.05$. (табела бр.15 и графикон бр.15).

Табела бр.15 Проценка на стадиум на деменција во групата на пациенти со АД /MMSE

Стадиум на деменција	број	%
Лесна	37	25.7
Умерена	53	36.8
Тешка	52	36.1
Недостасуваат	2	1.4
Вкупно	144	100.0

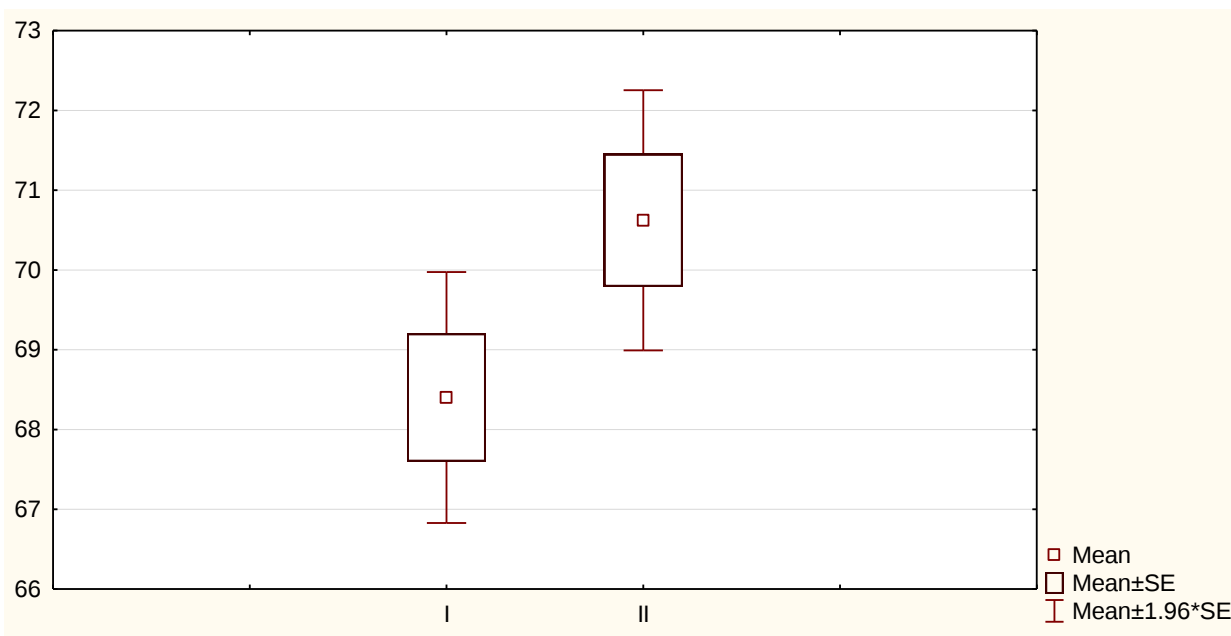


Графикон бр.15 Проценка на стадиумот на деменција во групата на пациенти со АД/MMSE

- Просечната возраст на појава на први симптоми кај пациентите со Алцхајмерова деменција изнесува 68.4 ± 8.9 г., во ранг од 46 до 85г.
- Просечна возраст на поставување на дијагноза кај пациентите со АД изнесува 70.6 ± 9.2 г., во ранг од 49 до 90г. Просечното доцнење во поставување на дијагнозата изнесува 2.2 ± 2.0 г., во ранг од 0 до 10г.(табела бр.16 и графикон бр.16).

Табела бр.16 Просечна возраст на појава на први симптоми и просечна возраст на дијагноза кај пациентите со АД, просек на разликата

просек 1	просек 2	N 1	N 2	Стд,Дев. 1	Стд,Дев 2	разлика
68.4	70.6	122	122	8.861338	9.189761	2.2



I=1= возраст на појава на прв симптом
II=2= возраст на дијагноза

Графикон бр.16 Просечна возраст на појава на први симптоми и просечна возраст на дијагноза кај пациентите со АД

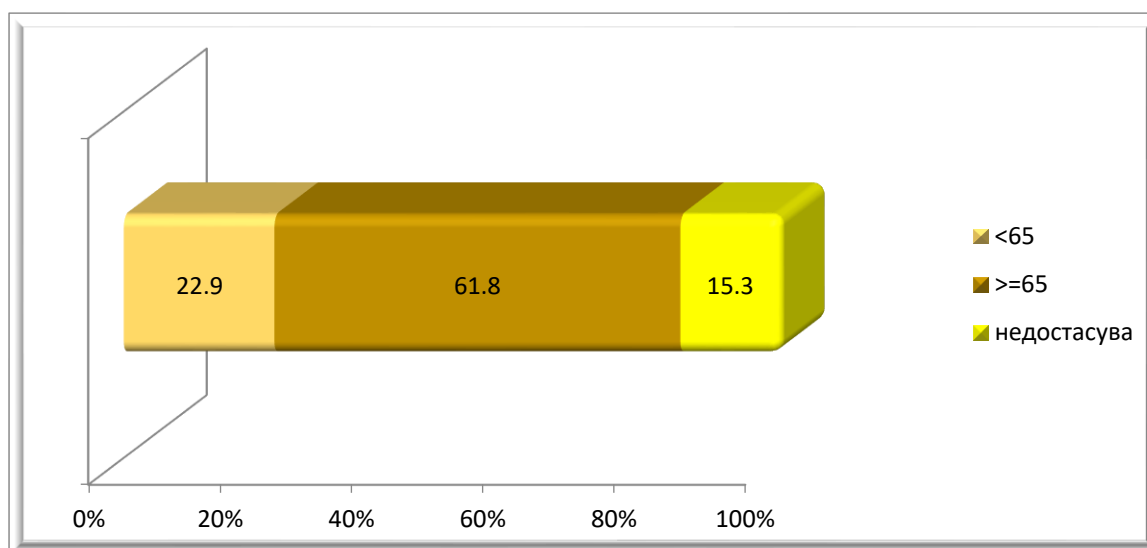
Кај 33 (22.9%) од вкупниот број на пациенти со АД, првите симптоми се јавиле на возраст помала од 65г., кај 61.8% на возраст ≥ 65 г., за 15.3% недостасуваат податоци за точната возраст на појава на први симптоми (табела бр.17 и графикон бр.17)

Од пациентите со Алцхајмерова деменција, кај кои болеста се манифестирала на возраст под 65г., 18 (54.5%) се носители на алелот $\epsilon 4$, од нив 17 (94.4%) се хетерозиготи,

а 5.6% се хомозиготи (APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$). Останатите 45.5% (15) со почеток на болеста под 65 г., не се носители на $\epsilon 4$ алелот.

Табела бр.17 Возраст на појава на први симптоми кај пациентите со АД

возраст на појава на први симптоми	број	%
<65	33	22.9
≥ 65	89	61.8
недостасуваат	22	15.3
вкупно	144	100.0

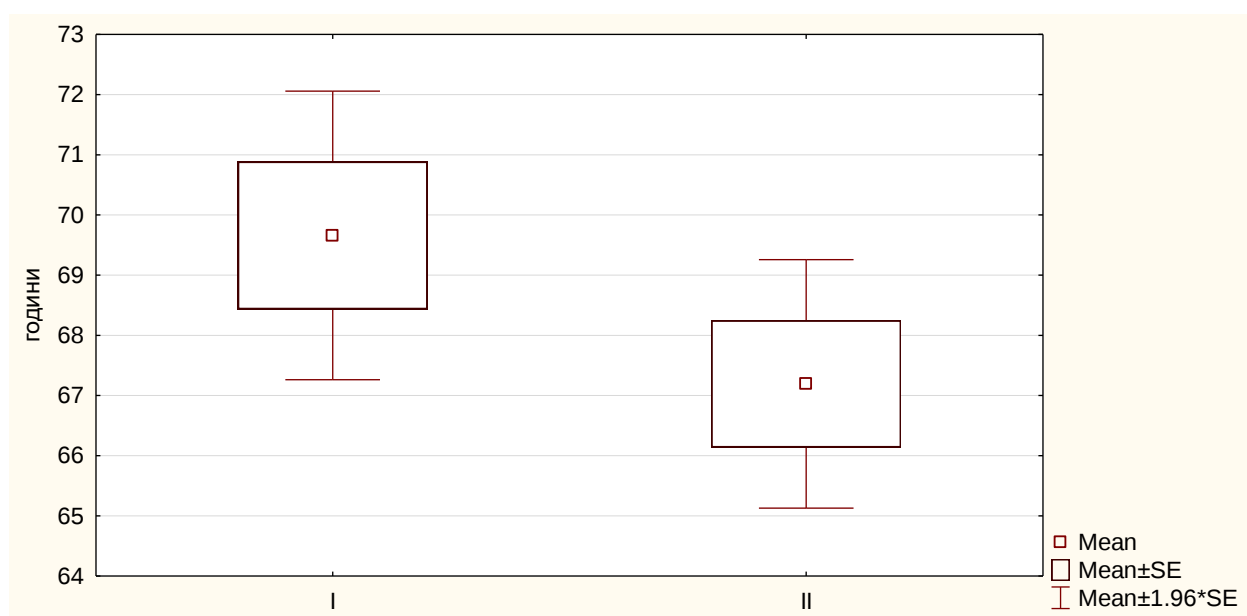


Графикон бр.17 Возраст на појава на први симптоми кај пациентите со АД

Поделени во две групи според APOE $\epsilon 4$ статусот, кај носителите на APOE $\epsilon 4$ алел, просечната возраст на појава на прв симптом е 67.2 ± 8.3 , а кај не носителите на APOE $\epsilon 4$ алел, изнесува 69.7 ± 9.4 г Овој резултат упатува на порана манифестација на стадиумот на деменција кај носителите на APOE $\epsilon 4$ алел, но разликата е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (t тест=1.533270, $p=0.127864$) (табела бр.18 и графикон бр.18).

Табела бр.18 Просечна возраст на појава на први симптоми кај пациентите со АД според присуството на $\epsilon 4$ алел

просек – I	просек- II	t-value	df	p	N - I	- II	Стд.Дев - I	Стд.Дев - II
69.7	67.2	1.533270	119	0.127864	59	62	9.396643	8.293467



I-не носители на $\epsilon 4$

II-носители на $\epsilon 4$

Графикон бр.18 Просечна возраст на појава на први симптоми кај пациентите со АД според присуството на $\epsilon 4$ алел

○ Преку анализа на природата на првите симптоми на болеста кај пациентите со АД, дојдовме до сознание дека во најголем процент, статистички сигнификантна е застапеноста на проблеми во доменот на меморијата (проблеми со помнење) како иницијална манифестација на болеста кај 89.6%, кај 37.5% од пациентите, на почетокот на болеста се јавува и дезориентација (во време и простор), кај 22.2% присутна е депресија, кај 9.0% агитираност, кај 4.2% фрагментирано спиење, кај 3.5% агресивност и најретко, кај само 1.4% психотичност /параноидност (табела бр.19)

Табела бр.19 Спектар на први симптоми како иницијална манифестација на Алцхајмеровата деменција

Тип на прв(и) симптом(и)	број	%
проблем со помнење	129	89.6
дезориентација	54	37.5
агитираност	13	9.0
депресија	32	22.2
халуцинации	3	2.1
несоница	14	9.7
агресивност	5	3.5
фрагментирано спиење	6	4.2
психотичност/параноидност	2	1.4
недостасува	19	13.2

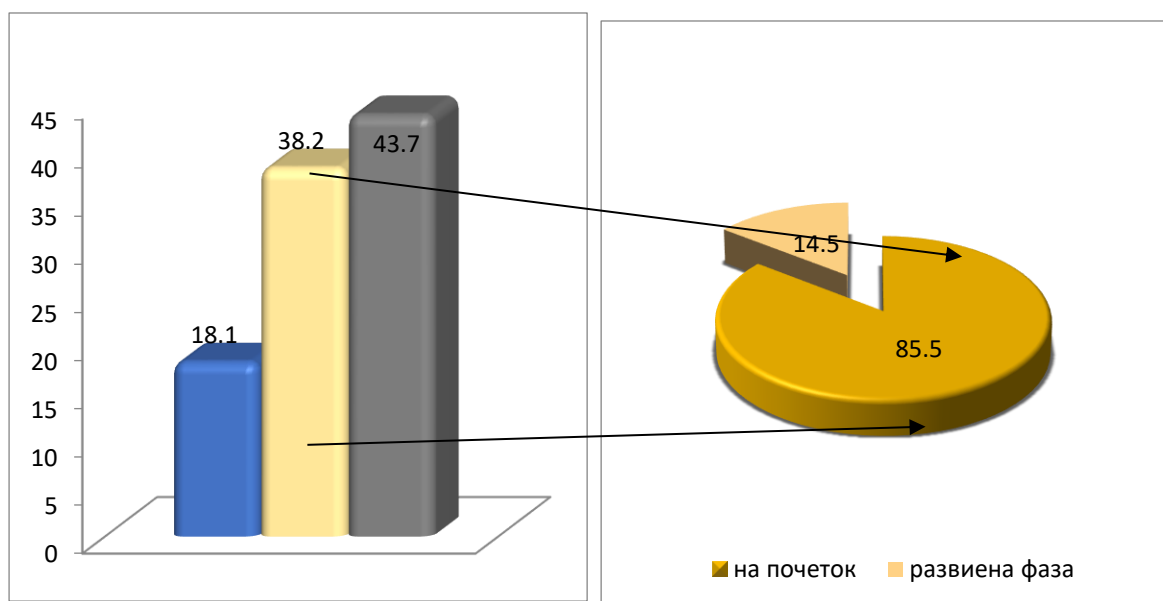
○ Разгледувајќи ја клиничката манифестација на Алцхајмеровата деменција во текот на развојот на болеста, анализиран е фенотипот, со осврт на застапеноста на БПСД-бихејвиорални и психијатриски симптоми кај деменција, кои се причина за најголема дисфункционалност кај пациентите, стрес кај негувателите, причина за хоспитализација и за (зло)употреба на антипсихотици и бензодијазепини.

Во нашата испитувана група, 38.2% од пациентите со АД имаат депресија. Кај 85.5% депресијата се јавила на почетокот на болеста, а кај 14.5% е подоцна во текот на развојот на болеста (процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$) (табела бр.20 и графикон бр.20). **Депресијата почесто се јавува во раните стадиуми на Алцхајмеровата деменција.**

Процентуалната разлика меѓу пациенти со и без депресија е статистички не сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.3426$).

Табела бр.20 Депресија како дел од фенотипската експресија на АД

депресија	број	%	депресија	број	%
Не	63	43,7			
Да	55	38,2	на почеток	47	85.5
			развиена фаза	8	14.5
недостасуваат	26	18,1			

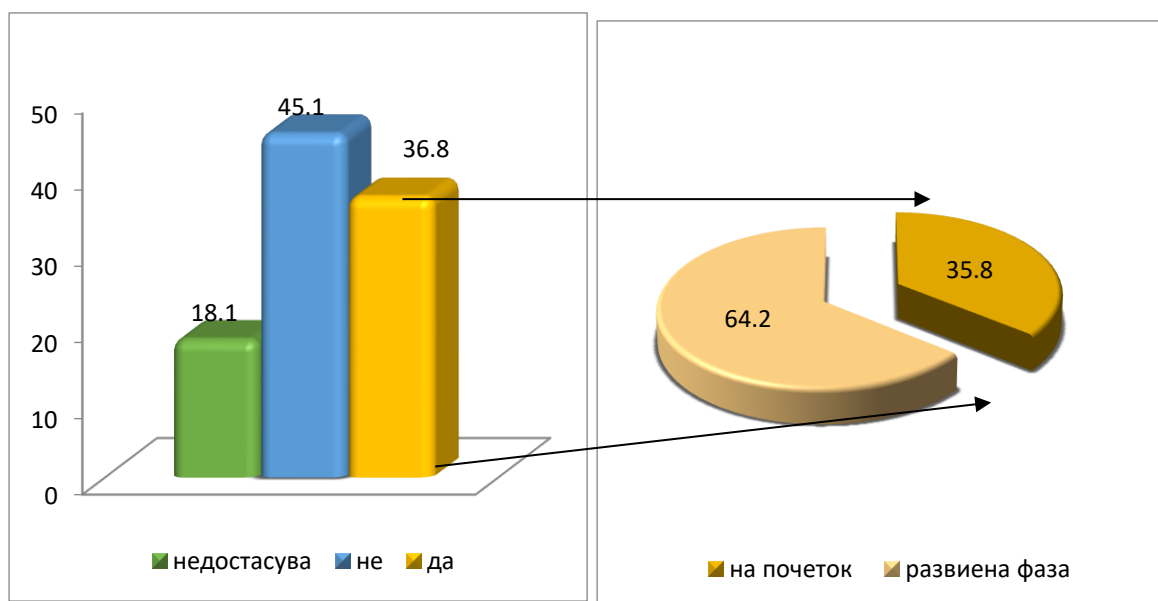


Графикон бр.20 Депресијата како дел од фенотипската експресија на АД

Агитираност како симптом од спектарот на БПСД кај пациентите со Алцхајмерова деменција се регистрира кај 36.8%, процентуалната разлика во однос на пациентите кај кои нема агресивност во спектарот на симптоми, е статистички не сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.1521$). Кај 35.8% од пациентите со АД кои имаат агитираност, истата се јавува на почетокот на болеста, а кај 64.2% е во напреднатите стадиуми на болеста, при што процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0035$) (табела бр.21 и графикон бр.21). **Агитираноста е почеста во напреднатите стадиуми од развојот на Алцхајмеровата деменција.**

Табела бр.21 Застапеност на агитираност кај пациенти со АД

агитираност	број	%	агитираност	број	%
не	65	45,1			
да	53	36,8	на почеток	19	35,8
недостасуваат	26	18,1	развиена фаза	34	64,2

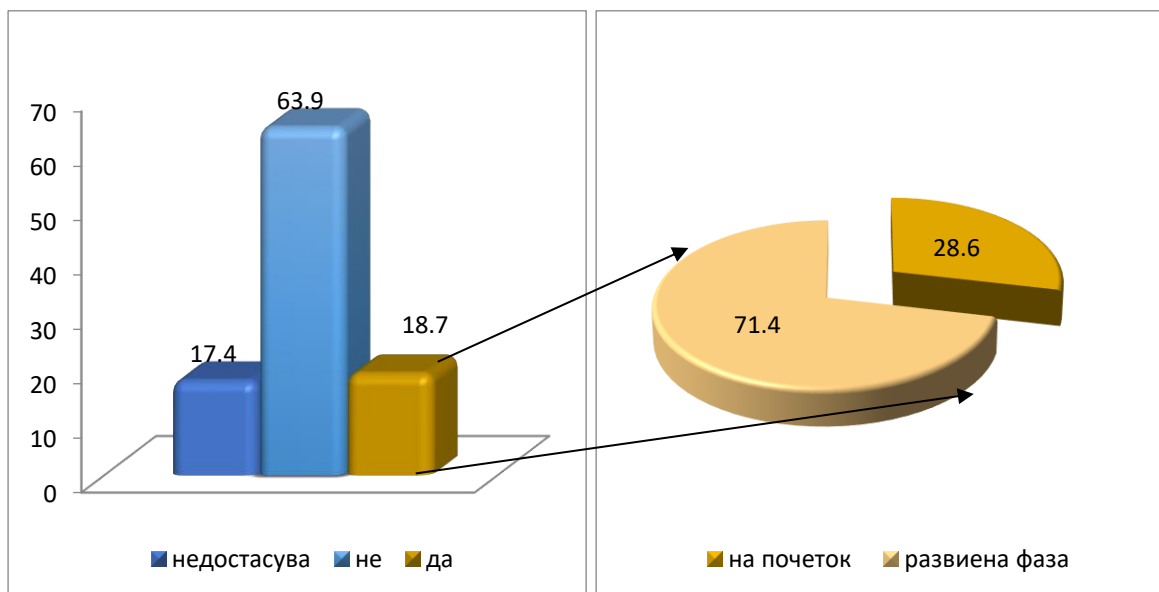


Графикон бр.21 Застапеност на агитираност кај пациенти со АД

Агресивност како симптом од спектарот на БПСД, се регистрира кај 18.7% од групата на пациенти, а процентуалната разлика во однос на 63.9% пациенти кај кои не се јавува агресивност, е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$). Кај подгрупата на пациенти кај кој се регистрира агресивност, 28.6% манифестираат агресивност уште на почетокот на болеста, а во поголем процент, 71.4% се среќава во напреднат стадиум на болеста (процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0017$)) (табела бр.22 и графикон бр.22).

Табела бр.22 Застапеност на агресивност кај пациенти со АД

агресивност	број	%	агресивност	број	%
не	92	63,9			
да	27	18,7	на почеток	6	28.6
недостасуваат	25	17.4	развиена фаза	21	71.4

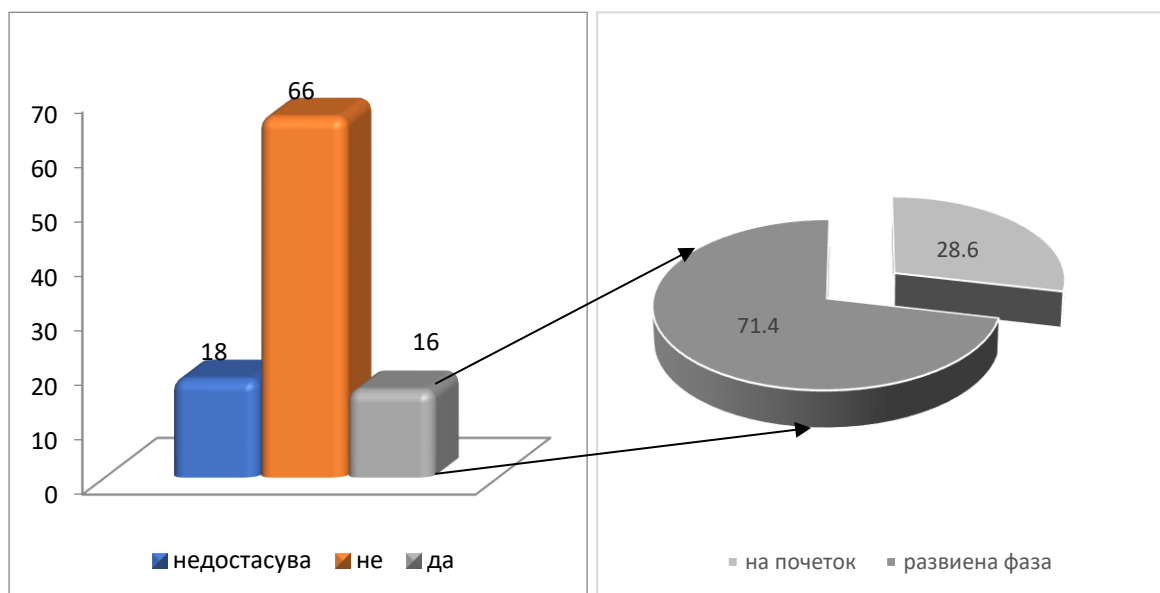


Графикон бр.22 Застапеност на агресивност кај пациенти со АД

Халуцинации како дел од спектарот на симптоми на БПСД кај АД, се регистрираат кај 16.0% од групата на пациенти, а процентуалната разлика во однос на пациентите со АД без халуцинации (66.0%) е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$). Кај подгрупата на пациенти со АД кои имаат халуцинации, кај 21.7% халуцинациите се јавиле на почетокот на болеста, а во поголем процент, 78.3%, халуцинациите се јавиле во стадиум на напредната болест (процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$) (Difference test, $p = 0.0001$) (табела бр.23 и графикон бр.23).

Табела бр.23 Застапеност на халуцинации кај пациенти со АД

халуцинации	број	%	халуцинации	број	%
не	95	66.0			
да	23	16.0	на почеток	5	21.7
			развиена фаза	18	78.3
недостасуваат	26	18.0			



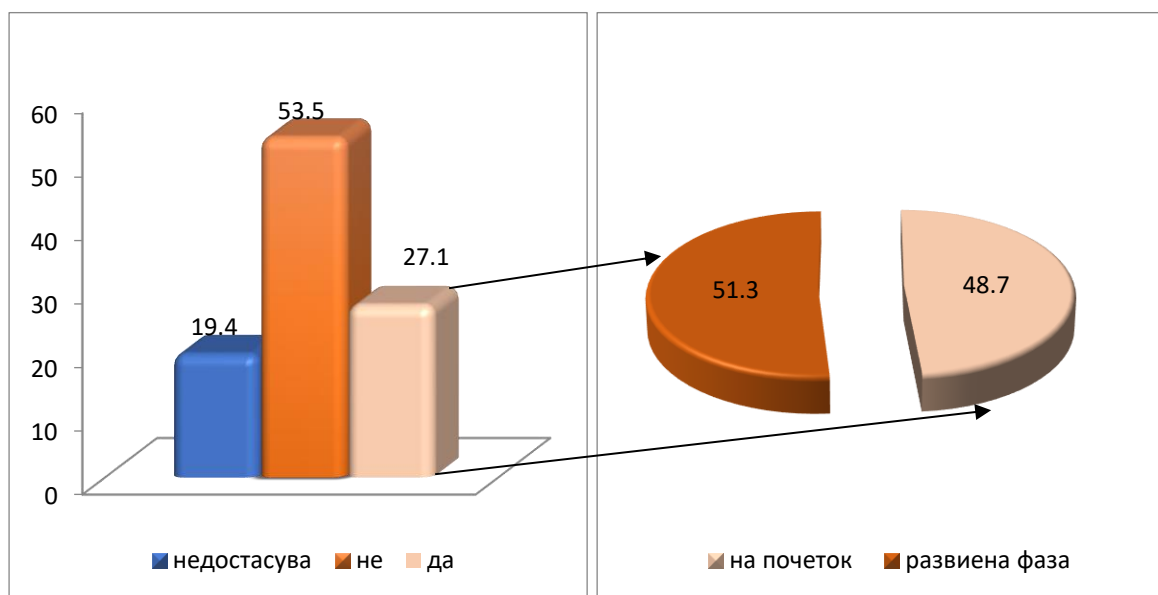
Графикон бр.23 Халуцинации кај пациенти со АД

Во испитуваната група на пациенти со Алцхајмерова деменција, нарушување на спиењето презентирано со несоница се регистрира кај 27.1% (процентуалната разлика во однос на не регистрирањето е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$)). Во подгрупата на пациенти со несоница, кај 48.7% несоницата се јавила на

почетокот на болеста, а кај 51.3% во напреднат стадиум на болеста. Не се регистрира статистички сигнификантна разлика за појавата на несоница во однос на фазата на развој на Алцхајмеровата деменција. (процентуалната разлика е статистички не сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.81841$)(табела бр.24 и графикон бр. 24).

Табела бр.24 Застапеност на несоница кај пациентите со АД

несоница	број	%	несоница	број	%
не	77	53,5			
да	39	27,1	на почеток	19	48.7
недостасуваат	28	19,4	развиена фаза	20	51.3



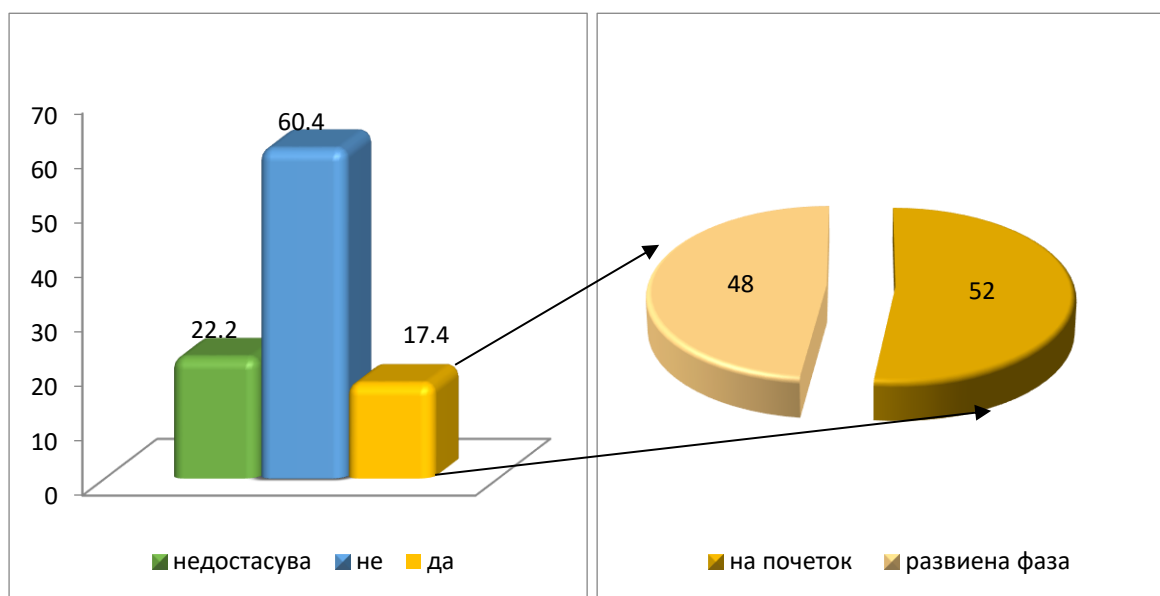
Графикон бр.24 Застапеност на несоница кај пациентите со АД

Фрагментирано спиење се регистрира кај помал процент 17.4% од пациентите со АД. Процентуалната разлика во однос на пациентите кај кои нема фрагментирано спиење е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$). Во подгрупата на пациенти со АД со фрагментирано спиење, кај 52.0% истото се јавило на почетокот на болеста, а кај 48.0% се јавува во напреднатите стадиуми на болеста. Процентуалната

разлика е статистички не сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.7783$) (табела бр.25 и графикон бр.25).

Табела бр.25 Застапеност на фрагментирано спиење кај пациенти со АД

фрагментирано спиење	број	%	фрагментирано спиење	број	%
не	87	60.4			
да	25	17.4	на почеток	13	52.0
			развиена фаза	12	48.0
недостасуваат	32	22.2			



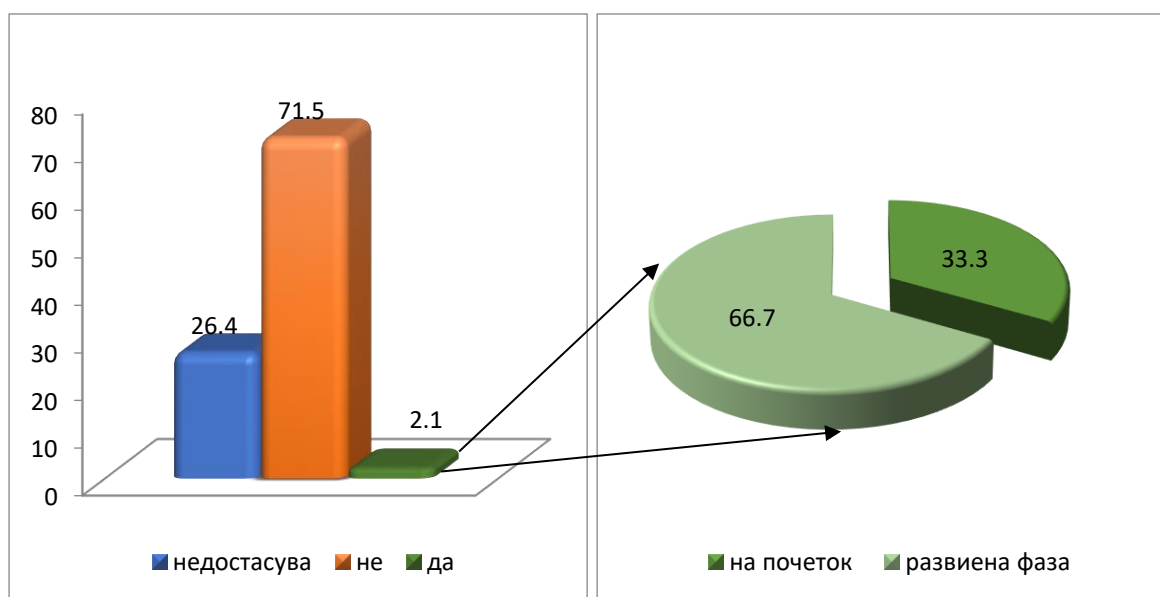
Графикон бр.25 Застапеност на фрагментирано спиење кај пациенти со АД

Параноидност како симптом кај АД се регистрира во многу помал процент, кај 2.1% од групата на пациенти, процентуалната разлика во однос на пациентите кај кои нема параноидност, е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$). Кај 33.3% параноидност се јавува на почетокот на болеста, а кај 66.7% во напреднатите

стадиуми на болеста, процентуалната разлика е статистички не сигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.81841$) (табела бр.26 и графикон бр.26).

Табела бр.26 Застапеност на параноидност кај пациенти со АД

параноидност	број	%	параноидност	број	%
не	103	71,5			
да	3	2,1	на почеток	1	33.3
			развиена фаза	2	66.7
недостасуваат	38	26,4			



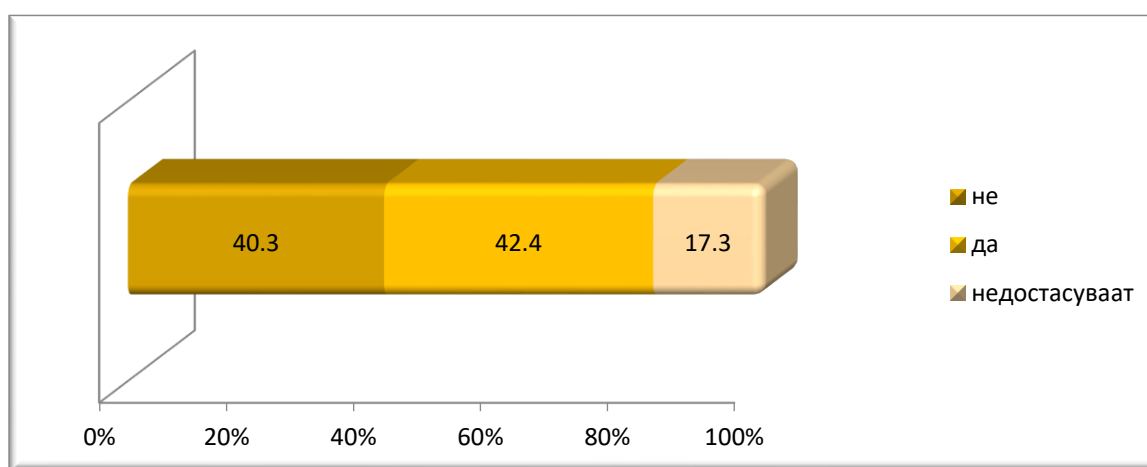
Графикон бр.26 Застапеност на параноидност кај пациенти со АД

○ Во поширока смисла на терминот БПСД - бихејвиорални и психијатриски симптоми кај деменција, вклучени се сите претходно анализирани симптоми, а за потребите на студијата, овој термин го ограничивме на оние симптоми и поведенија кои водат до најголемо нарушување на функционалноста на пациентот со АД и претставуваат најголем стрес за негувателите. Во потесна смисла БПСД вклучува: *агитираност, агресивност, појава на халуцинации, параноидност/психотичност*. Вака дефиниран БПСД кај пациентите со АД се регистрира кај 42.4%, а кај 40.3% не се манифестирал, процентуалната разлика е статистички не сигнификантна за $p > 0.05$ (табела бр.27 и

графикон бр.27). Не се регистрира поврзаност помеѓу генотипот и БПСД (Pearson Chi-square: 1.69725, $p=0.192649$).

Табела бр.27 Застапеност на БПСД кај пациентите со АД

БПСД	број	%
не	58	40,3
да	61	42,4
недостасуваат	25	17,3
вкупно	144	100.0



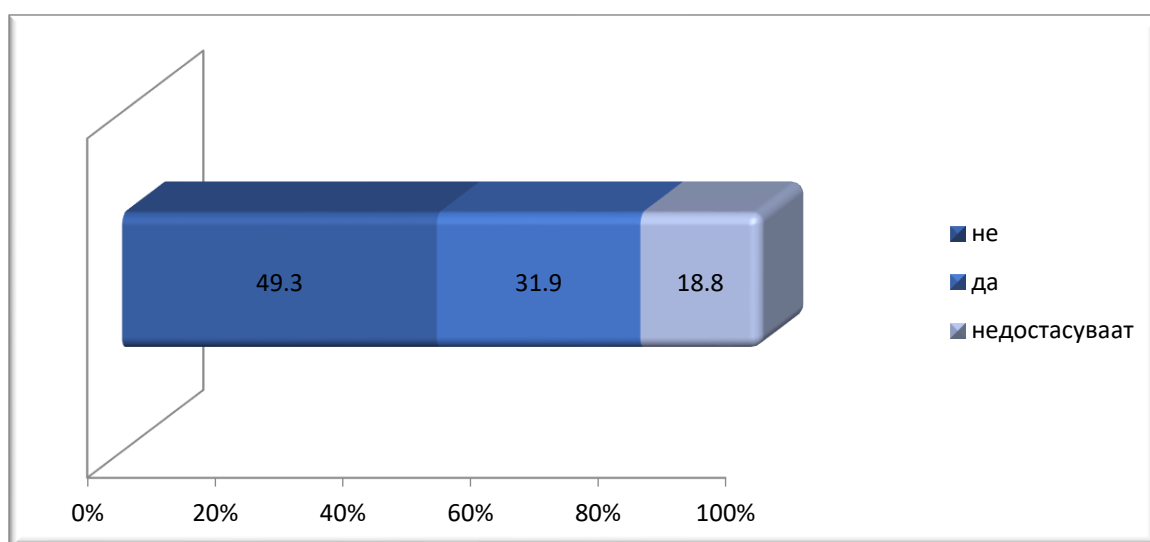
Графикон бр.27 Застапеност на БПСД кај пациентите со АД

- Нарушувањето на спиење (дефинирано како присуство на несоница и/или фрагментирано спиење) кај пациентите со АД, се регистрира кај 31.9%, а 49.3% немаат нарушување на спиење, процентуалната разлика е статистички не сигнификантна за $p>0.05$ (табела бр.28 и графикон бр.28)

Не се регистрира поврзаност помеѓу генотипот и нарушувањето на спиење (Pearson Chi-square: 2.53619, $df=1$, $p=0.111263$).

Табела бр.28 Нарушување на спиење кај пациентите со АД

Нарушување на спиење	број	%
не	71	49,3
да	46	31,9
недостасуваат	27	18,8
вкупно	144	100.0

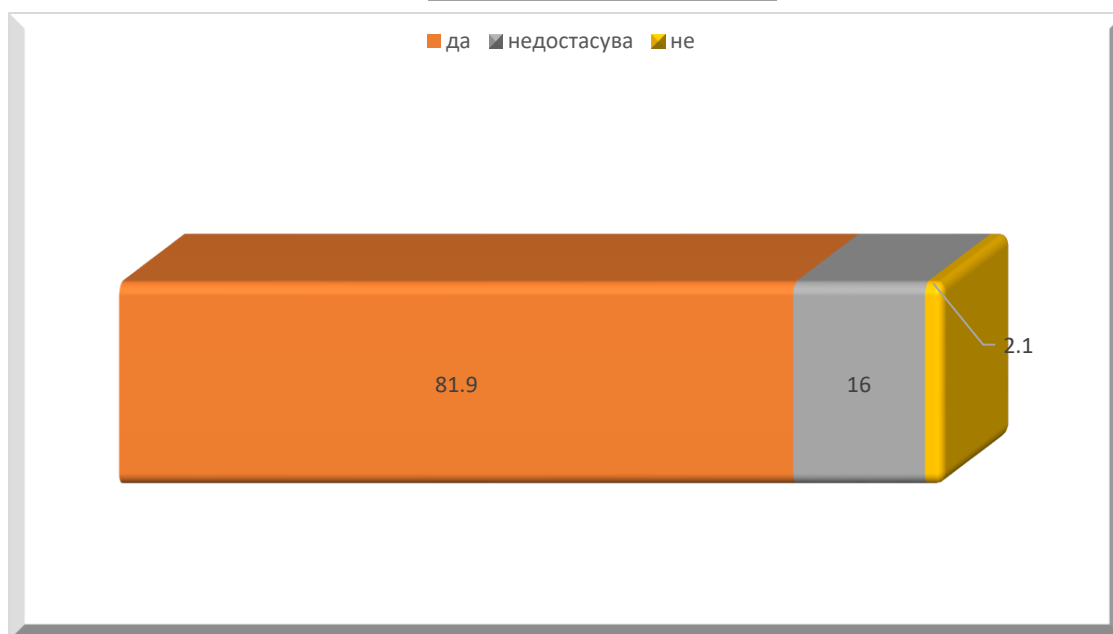


Графикон бр.28 Нарушување на спиење кај пациентите со АД

○ Во испитуваната група на пациенти со АД, во моментот на вклучување во студијата, 81.9% користат терапија (кај дел од пациентите, терапијата била отпочната по препорака на матичниот лекар или специјалист од секундарна здравствена заштита, пред дијагностичката евалуација во амбулантата и кабинетот за демемнции) (табела бр.29 и графикон бр.29). Од подгрупата на пациенти со АД под терапија, 98.3% примаат антидементиси, 30.5% примаат антидепресиви, 22.9% се на антипсихотици, 19.5% на анксиолитици, 16.1% на витамини и по 8.5% примаат препарати на ginkgo biloba и ноотропи (табела бр.30 и графикон бр.30).

Табела бр.29 Пациенти со АД кои користат терапија при вклучување во студијата

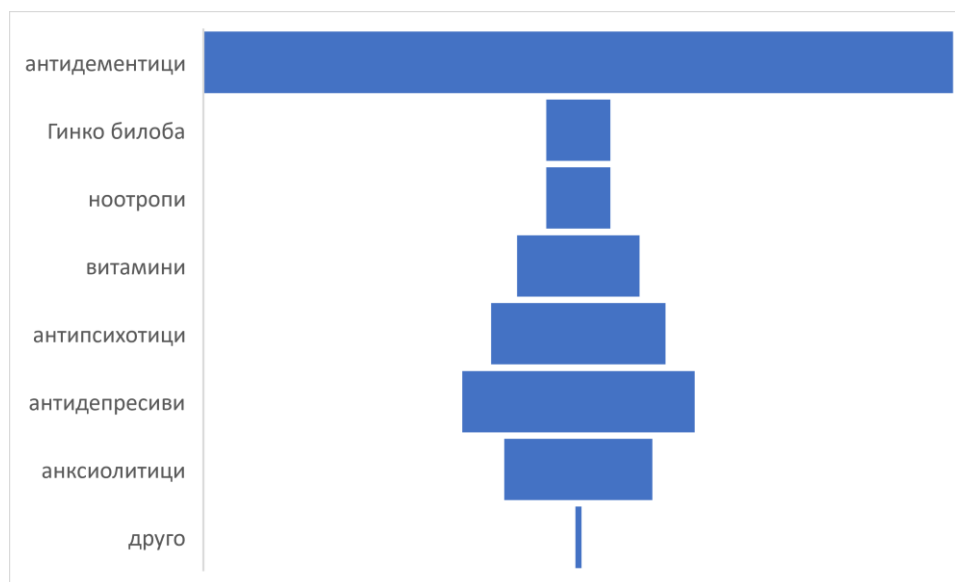
терапија	број	%
не	3	2.1
да	118	81.9
недостасува	23	16.0
вкупно	144	100.0



Графикон бр.29 Пациенти со АД кои користат терапија при вклучување во студијата

Табела бр. 30 Тип на терапија кај пациентите со АД при вклучување во студијата

Тип на терапија	број	%
антидементици	116	98.3
Ginkgo biloba	10	8.5
ноотропи	10	8.5
витамини	19	16.1
антипсихотици	27	22.9
антидепресиви	36	30.5
анксиолитици	23	19.5
друго	1	0.8



Графикон бр.30 Тип на терапија кај пациентите со АД при вклучување во студијата

5.6 Модифицирачки фактори на ризик за Алцхајмерова деменција

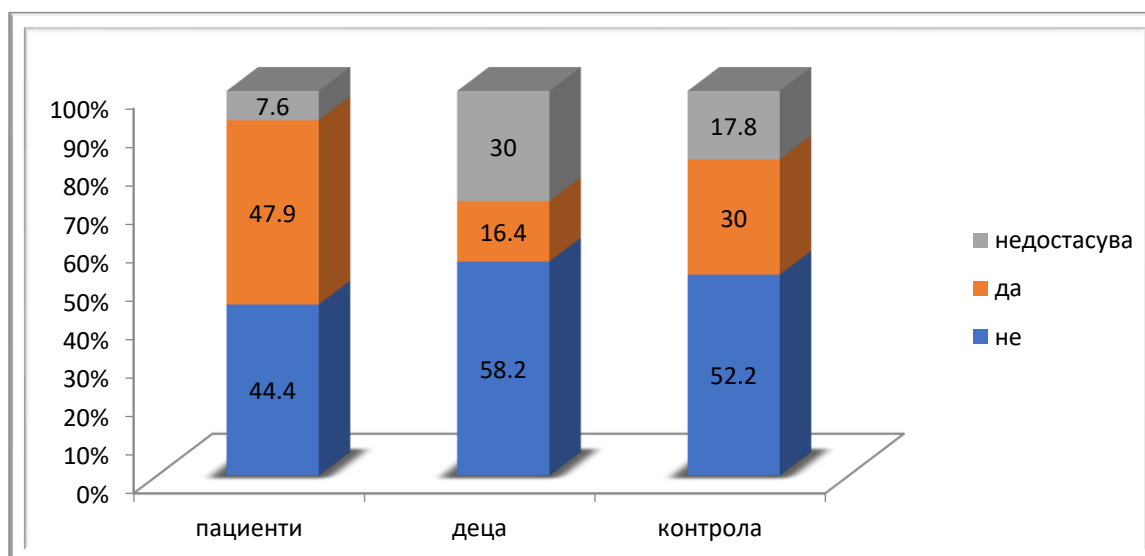
○ Во групата на пациенти со АД, кај скоро половина, 47.9%, е дијагностицирана хипертензија, во контролната група, кај 30.0%, а во групата на потомци кај 16.4%(табела бр.31 и графикон бр.31).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу постоењето на хипертензија и Алцхајмерова деменција, за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=4.5302, $p=0.033301$).

Хипертензијата претставува ризик фактор за Алцхајмерова деменција и го зголемува ризикот за два пати (OR=1.8767(1.0478-3.3615)).

Табела бр.31 Приказ на учесниците во студијата во однос на хипертензија

хипертензија/група	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
не	64	44.4	32	58.2	47	52.2
да	69	47.9	9	16.4	27	30.0
недостасува	11	7.6	14	25.4	16	17.8
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.31 Приказ на учесниците во студијата во однос на хипертензија

Во групата на пациенти со АД кои имаат хипертензија, 92.75% земаат антихипертензивна терапија.

Во втората група (потомци), сите кои имат хипертензија, освен еден, се на редовна антихипертензивна терапија (88.9%).

Во контролната група, од субјектите со хипертензија, сите освен еден се на редовна антихипертензивна терапија (96.3%).

Може да се заклучи, дека хипертензијата како ризик фактор за АД, кај најголемиот дел од субјектите кај кои е дијагностицирана, е фармаколошки третирана.

Табела бр.32 Просечна возраст на почеток на АД кај пациенти со и без хипертензија

а

	Хипертензија	N	просечна возраст	Std. Deviation	Std. Error Mean
Возраст на први симптоми	има	61	66.23	8.827	1.130
	нема	57	70.35	8.574	1.136

б

	Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means						
	F	Sig.	t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference	% Confidence Interval of the Difference	
Equal variances assumed	.054	.817	-2.570	116	.011	-4.121	1.604	Lower	-7.298
Equal variances not assumed			-2.572	115.820	.011	-4.121	1.602	Upper	-.945

Корелацијата меѓу модифицирачките ризик фактори (хипертензија, diabetes mellitus, obesitas, дислипидемија и степен на физичка активност) врз возраст на почеток на АД, покажа дека единствено присуството на хипертензија е сигнификантно асоцирано со порана клиничка манифестација на симптомите на АД (табела бр.32а и 32б)

○ Diabetes mellitus е дијагностициран кај 17,4% од пациентите со Алцхајмерова деменција.

Меѓу субјектите во контролната група, 14,4% имаат diabetes mellitus, а во групата на потомци, ниту еден нема diabetes mellitus. (табела бр. 33 и графикон бр.33).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу дијабетес и АБ за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square=0.0379, $p=0.845696$).

Во групата на пациенти со АД и дијагностициран diabetes mellitus, 84.0% се на редовна антидијабетична терапија, а во контролната група 92.3% земаат редовна антидијабетична терапија.

Просечната вредност на гликемија во групата на пациенти е повисока од референтата вредност (3.9-5.8mmol/l) и изнесува $6.2 \pm 2.4 \text{ mmol/l}$, во ранг од 2.6 до 17.5mmol/l.

Просечната вредност на гликемијата во втората група (потомци) е во рамките на референтни вредност и изнесува $5.2 \pm 1.5 \text{ mmol/l}$, во ранг од 2.3 до 10.3 mmol/l.

Просечната вредност на гликемијата во контролната група е повисока од референтата вредност и изнесува $6.0 \pm 3.6 \text{ mmol/l}$, во ранг од 1.8 до 22.9 mmol/l (табела бр.33а и графикон бр. 33а).

Според ANOVA (Analysis of Variance) тест разликата помеѓу просечните вредности на гликемијата е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ ($F = 2.430586$, $p = 0.089867$).

Во групата на пациенти се регистрира хипергликемија кај 41.7%(60).

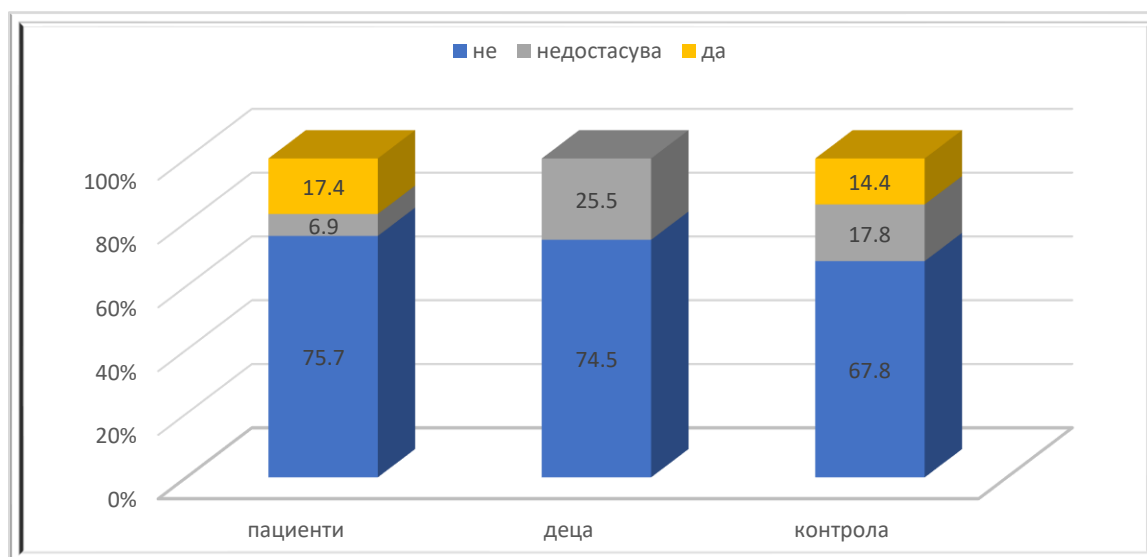
Во втората група (потомци) иако кај ниту еден субјект не е дијагностициран diabetes mellitus, **хипергликемија се регистрира кај 27.3% (15).**

Во контролната група се регистрира хипергликемија кај **34.4%(31).**

Процентуалната разлика во однос на хипергликемијата која се регистрира помеѓу трите групи е статистички несигнификантна за $p > 0.05$.

Табела бр.33 Приказ на учесниците во студијата во однос на diabetes mellitus

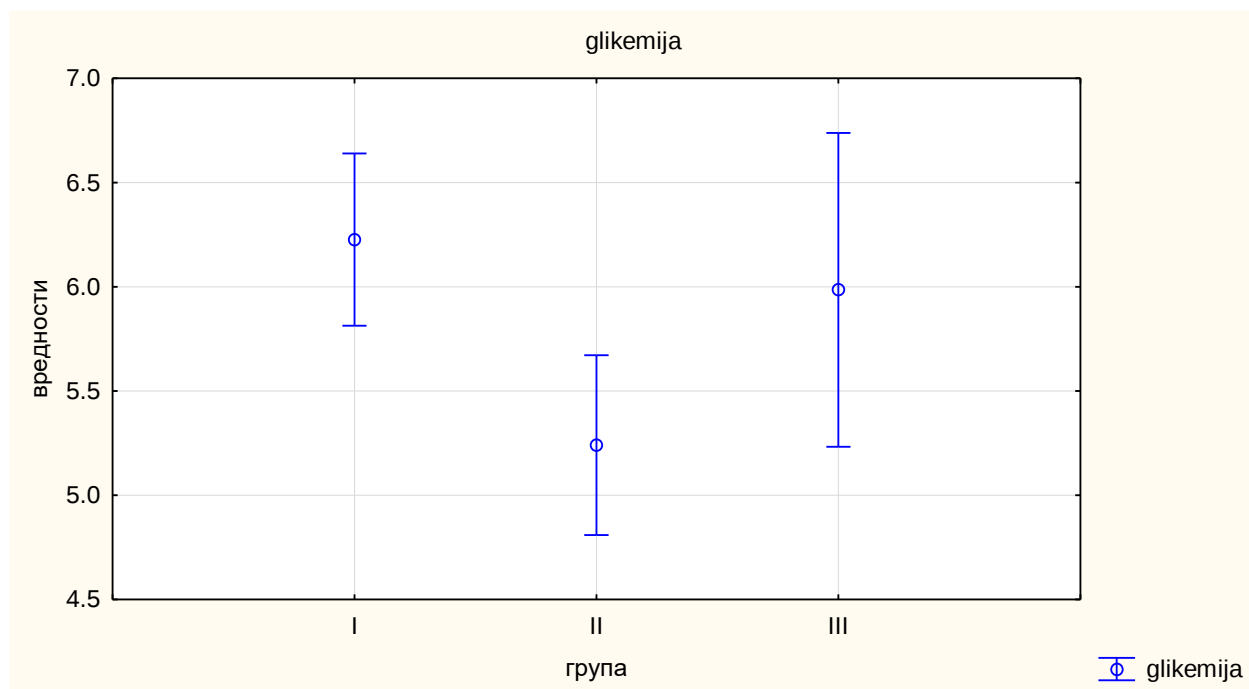
diabetes mellitus /група	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
не	109	75.7	41	74.5	61	67.8
да	25	17.4			13	14.4
недостасува	10	6.9	14	25.5	16	17.8
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.33 Приказ на учесниците во студијата во однос на diabetes mellitus

Табела бр 33а Просечна вредност на гликемијата во трите групи (mmol/l)

група	просек	N	Стд.Дев	минимум	максимум
I	6.2	137	2.444055	2.6	17.5
II	5.2	52	1.549859	2.3	10.3
III	6.0	90	3.594083	1.8	22.9



Графикон бр 33а Просечна вредност на гликемијата во трите групи (mmol/l)

○ Дислипидемија (термин кој во конкретната студија е користен во прашалникот со цел да се добие одговор на прашањето дали имаат/имале „зголемени маснотии во крвта” има значење на хиперлипидемија (зголемени концентрации на холестерол и/или триглицериди), во групата на пациенти со Алцхајмерова деменција има кај 34.7%, во контролната група кај 17.8%, а во групата на потомци, кај 10.9%(табела бр.34 и графикон бр.34).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу дислипидемијата и АБ за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=6.1103, $p=0.013439$).

Дислипидемијата претставува ризик фактор за Алцхајмерова деменција и го зголемува ризикот за развој на АД за два пати (OR=2.2656(1.1749-4.3688)).

Во подгрупата на пациенти со АД кои имаат дислипидемија, 70.0% се на терапија со хиполипемеци.

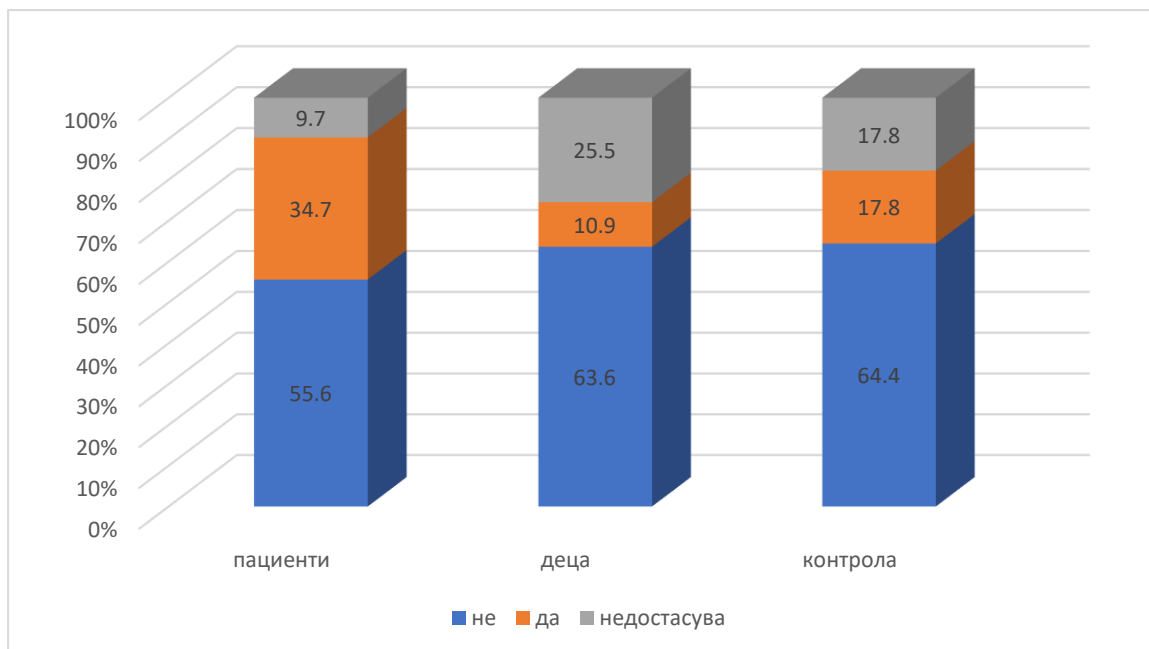
Во подгрупата на потомци кои имаат дислипидемија, 33.3% се на терапија со хиполипемеци.

Во подгрупата на здрави контроли со дислипидемија 93.75% се на терапија со хиполипемеци.

Може да се заклучи дека највисок процент на фармаколошки третирана дислипидемија има кај здравите контроли.

Табела бр.34 Приказ на учесниците во студијата во однос дислипидемија

дислипидемија/група	пациенти		деца		контрола	
	број	%	број	%	број	%
не	80	55.6	35	63.6	58	64.4
да	50	34.7	6	10.9	16	17.8
недостасува	14	9.7	14	25.5	16	17.8
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.34 Приказ на учесниците во студијата во однос на дислипидемија

Просечната вредност на плазма концентрација на холестерол кај групата на пациенти е повисока од референтната вредност ($<5.2\text{mmol/l}$) и изнесува $5.4\pm 1.4\text{ mmol/l}$.

Просечната вредност на плазма концентрација на холестерол кај втората група е повисока од референтна вредност ($<5.2\text{mmol/l}$) и изнесува $5.4\pm 0.9\text{ mmol/l}$.

Просечната вредност на плазма концентрација на холестерол кај контролната група е пониска од референтната вредност и изнесува $5.1\pm 1.2\text{ mmol/l}$ (табела бр.34а и граф. бр.34а) Според ANOVA (Analysis of Variance) тест разликата помеѓу просечните вредности на плазма концентрацијата на вкупен холестерол е статистички несигнификантна за $p>0.05$ ($F= 1.108782$, $p=0.331421$).

Во групата на пациенти со Алцхајмерова деменција, зголемени плазма концентрации за вкупен холестерол се регистрираат кај **48.6%**(70), а нормални вредности кај 47,2%(68).

Во втората група (потомци) зголемени плазма концентрации за вкупен холестерол се регистрираат кај **50.9%**(28), а нормални вредности кај 43.6%(24).

Во контролната група, зголемени плазма концентрации за вкупен холестерол се регистрираат кај 43.3%(39), а нормални вредности кај 56.7%(51).

Процентуалната разлика во однос на зголемената плазма концентрација за вкупен холестерол, која се регистрира помеѓу трите групи е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Просечната плазма концентрација на триглицериди во групата на пациенти со АД е повисока од референтната вредност ($<1.8\text{mmol/l}$) и изнесува $2.3\pm 5.6\text{mmol/l}$.

Просечната плазма концентрација на триглицериди во втората груп (потомци) е на граница на референтната вредност ($<1.8\text{mmol/l}$) и изнесува $1.7\pm 1.2\text{mmol/l}$.

Просечната плазма концентрација на триглицериди во контролната група е на самата граница од референтната вредност и изнесува $1.8\pm 1.1\text{mmol/l}$ (таб.бр. 34а и граф.бр. 34а) .

Во групата на пациенти се регистрира зголемена плазма концентрација на триглицериди кај 29.2%(42), нормални вредности кај 66.0%(95).

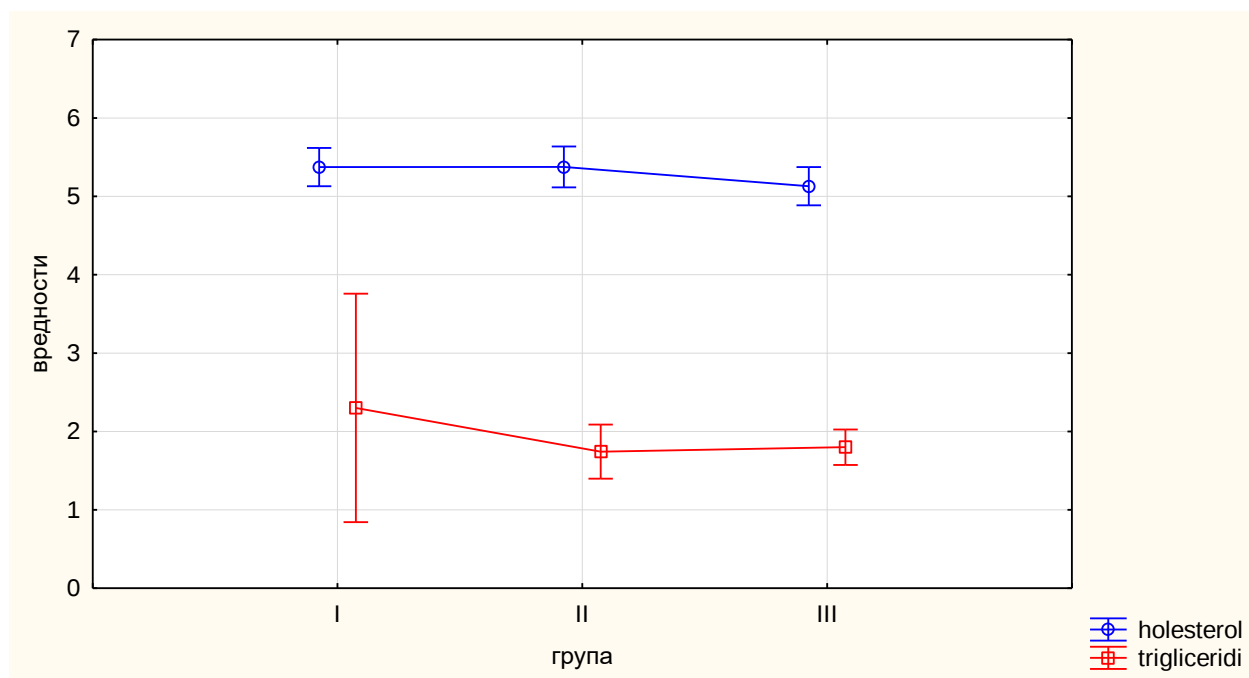
Во втората група (потомци) се регистрира зголемена плазма концентрација на триглицериди кај 29.1%(16), а нормални вредности кај 65.5%(36).

Во контролната група, се регистрира зголемена плазма концентрација на триглицериди кај 36.7%(33), а нормални вредности кај 63.3%(57).

Процентуалната разлика во однос на зголемената плазма концентрација на триглицериди која се регистрира помеѓу трите групи е статистички несигнификантна за $p>0.05$.

Табела бр.34а Просечна вредност на плазма концентрација на холестерол и триглицериди во трите групи (mmol/l)

група/холестерол	просек	N	Стд.Дев
I	5.4	138	1.451393
II	5.4	52	0.935964
III	5.1	90	1.161793
група/триглицериди	просек	N	Стд.Дев
I	2.3	137	5.624876
II	1.7	52	1.239940
III	1.8	90	1.080373



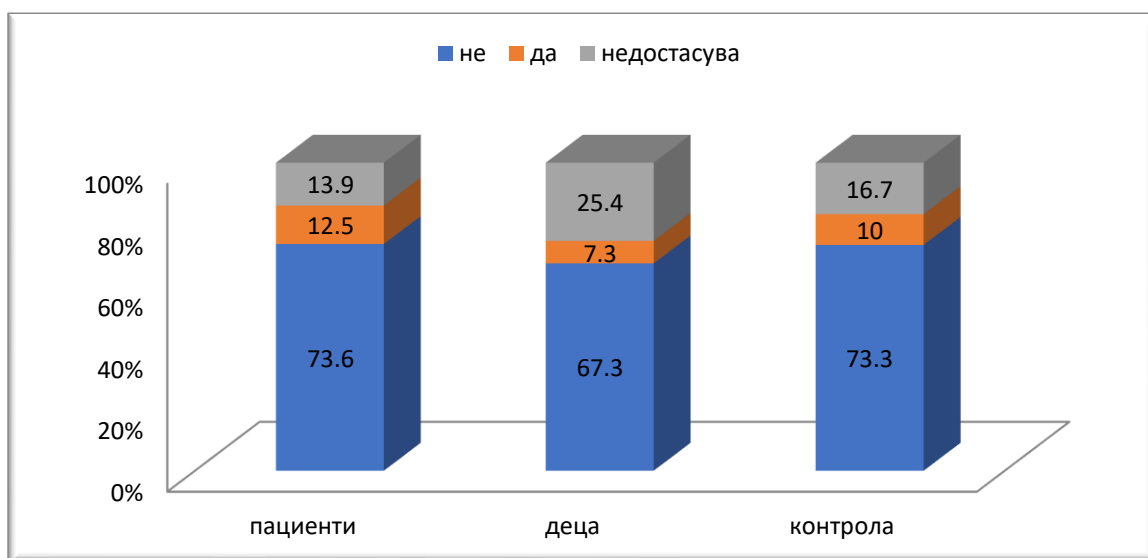
Графикон бр.34а Просечна вредност на плазма концентрација на холестерол и триглицериди во трите групи (mmol/l)

○ Obesitas (дебелина) во групата на пациенти се регистрира кај 12.5%, во контролната група кај 10.0%, а во групата на потомци кај 7.3% (таб.бр.35 и граф.бр.35).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу obesitas и АД за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square=0.2523, $p=0.615463$).

Табела бр.35 Приказ на учесниците во студијата во однос на obesitas

obesitas /група	пациенти		потомци		контрола	
	број	%	број	%	број	%
не	106	73.6	37	67.3	66	73.3
да	18	12.5	4	7.3	9	10.0
недостасува	20	13.9	14	25.4	15	16.7
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.35 Приказ на учесниците во студијата во однос на obesitas

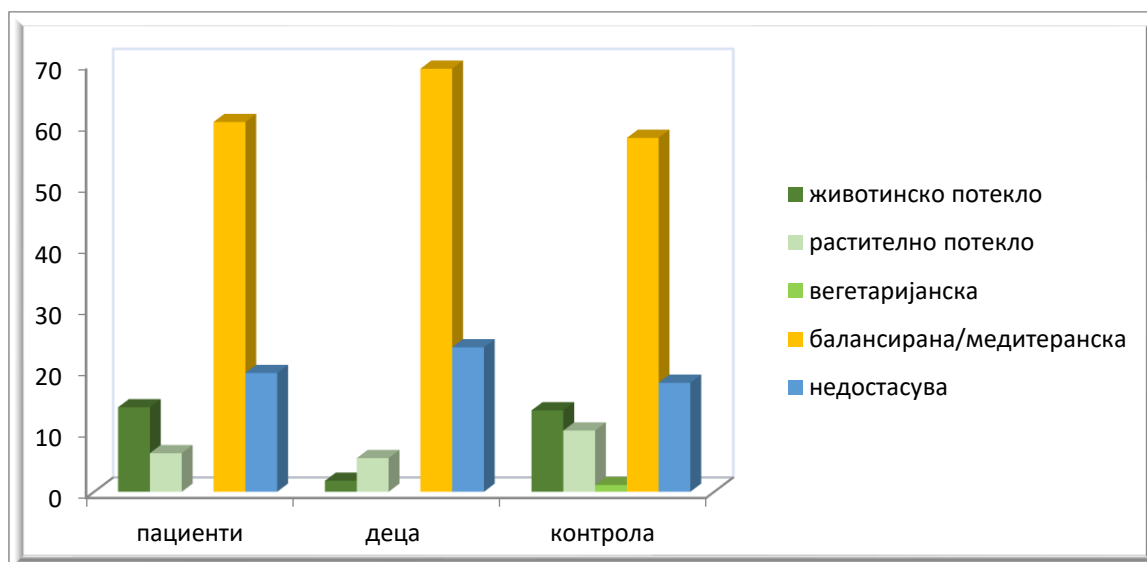
○ Во однос на видот на диета прифатена како начин на исхрана, во сите три групи, поголем процент учесниците во студијата се изјаснија дека консумираат балансирана храна, што подразбира скоро рамномерна застапеност на производи од животинско и растително потекло (60.4%, 69.1% и 57.8%)

Храна главно од животинско потекло во групата на пациенти консумираат 6.3%, само еден од потомците во втората група и 13.3% во контролната група.

Храна главно од растително потекло потекло, во групата на пациенти консумираат 13.8%, 5.5% од втората група (потомци) и 10.0% во контролната група (таб. бр.36 и граф.бр.36).

Табела бр.36 Приказ на бројот учесници во студијата во однос на типот на исхрана

тип на исхрана/група	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
претежно од животинско потекло	20	13.8	1	1.8	12	13.3
претежно од растително потекло	9	6.3	3	5.5	9	10.0
вегетаријанска					1	1.1
балансирана исхрана/медитеранска	87	60.4	38	69.1	52	57.8
недостасува	28	19.4	13	23.6	16	17.8
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0

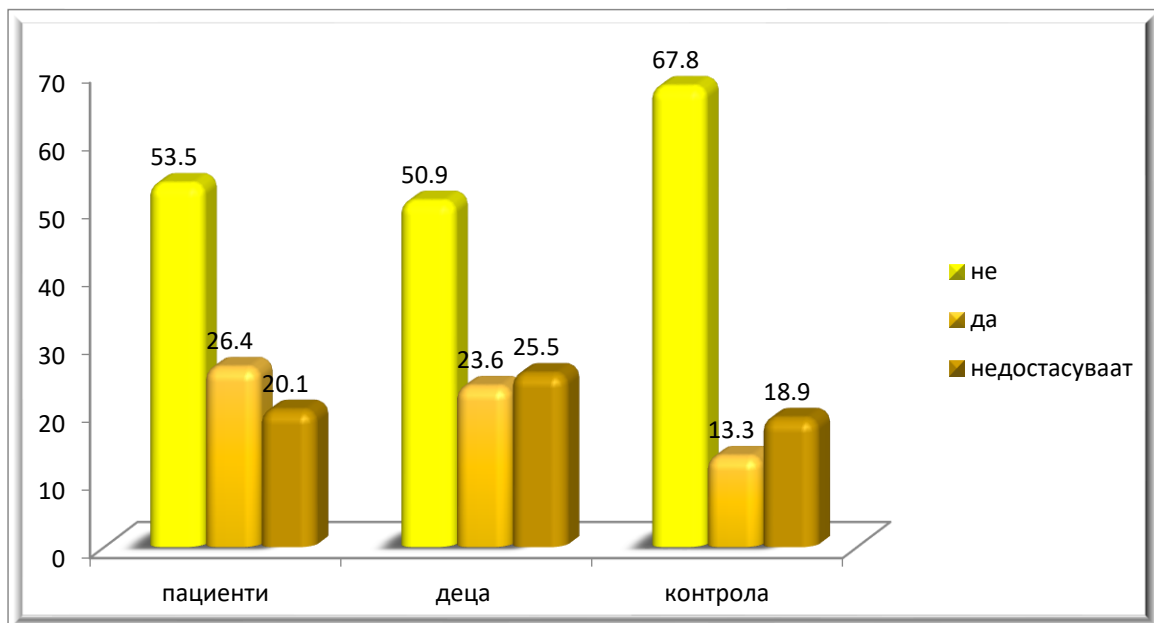


Графикон бр.36 Приказ на бројот учесници во студијата во однос на на типот на исхрана

- Во сите три анализирани групи, повеќе од половина од субјектите вклучени во студијата се изјасниле како непушачи (63.9%, 49.1% и 50.0%)(таб.бр.37 и граф.бр.37). Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу пушењето цигари и Алцхајмеровата деменција за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=6.3069, $p=0.012027$). Пушењето претставува ризик фактор за АД, го зголемува ризикот за два и пол пати (OR=2.5087 (1.2080-5.2099)).

Табела бр.37 Приказ на бројот на учесници во студијата во однос на пушењето

пуши/групи	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
не	77	53.5	28	50.9	61	67.8
да	38	26.4	13	23.6	12	13.3
недостасуваат	29	20.1	14	25.5	17	18.9
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.37 Приказ на бројот на учесници во студијата во однос на пушењето

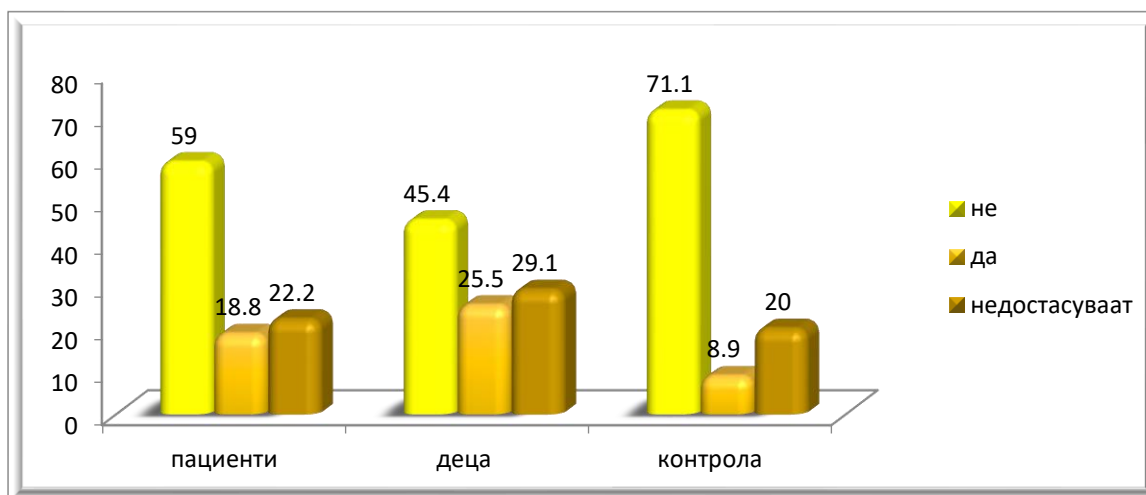
Во првата група изложени на пасивно пушење се 18.8%, во втората група 25.5% и во третата група 8.9% (таб.бр.38 и граф.бр.38).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу изложеноста на пасивно пушење и Алцхајмеровата деменција за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=4.805569, $p=0.028369$).

Пасивното пушење претставува ризик фактор за АБ, го зголемува ризикот за два и пол пати (OR=2.5412(1.0828-5.9636)).

Табела бр.38 Приказ на бројот на учесници во студијата во однос на пасивното пушење

пасивно/групи	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
не	85	59.0	25	45.4	64	71.1
да	27	18.8	14	25.5	8	8.9
недостасуваат	32	22.2	16	29.1	18	20.0
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



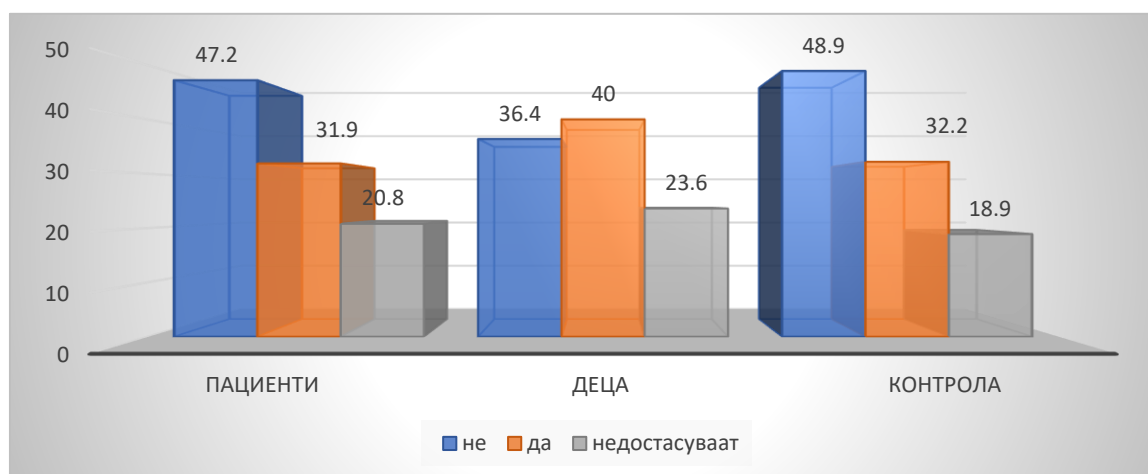
Графикон бр.38 Приказ на бројот на учесници во студијата во однос на пасивното пушење

○ Во однос на добиените податоци за консумацијата на алкохол во текот на животот, во првата група на пациенти со АД, позитивни одговори се добија за 31.9%, во втората група (потомци) алкохол консумираат 40.0%, а во третата група 32.2% (таб.бр.39 и граф.бр.39).

Не се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу консумирањето алкохол и Алцхајмеровата деменција за $p > 0.05$.

Табела бр.39 Приказ на бројот на учесници во студијата во однос на консумација на
алкохол

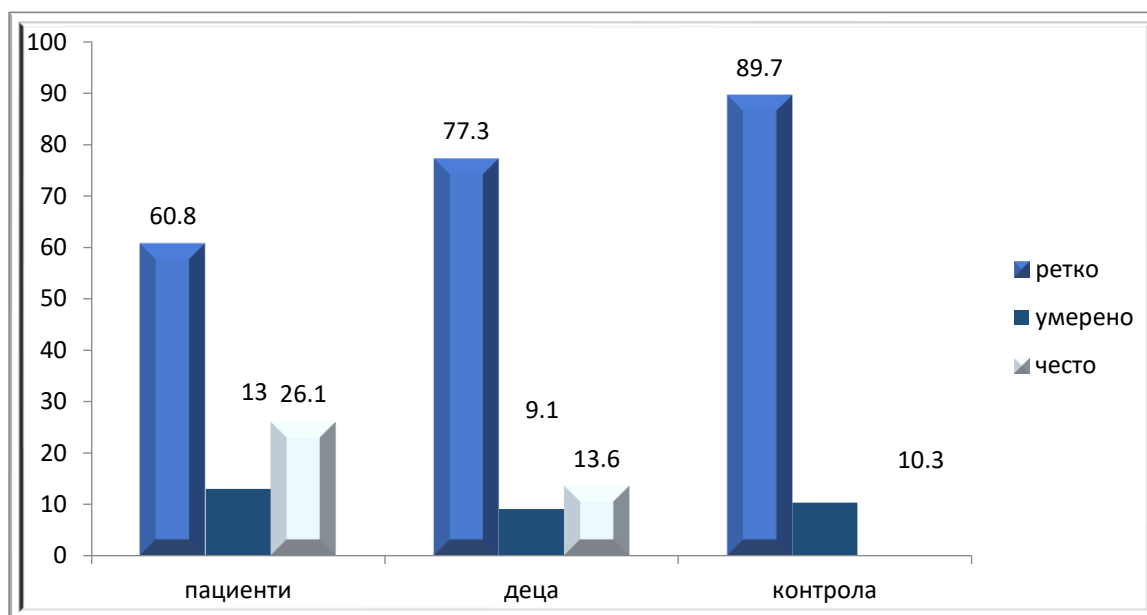
алкохол/групи	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
не	68	47.2	20	36.4	44	48.9
да	46	31.9	22	40.0	29	32.2
недостасуваат	30	20.8	13	23.6	17	18.9
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.39 Приказ на бројот на учесници во студијата во однос на консумација
на алкохол

Табела бр.40 Приказ на честота на консумирање на алкохол

честота/група	пациенти		потомци		контрола	
	број	%	број	%	број	%
ретко	28	60.8	17	77.3	26	89.7
умерено	6	13.0	2	9.1	3	10.3
често	12	26.1	3	13.6		
вкупно	46	100.0	22	100.0	29	100.0



Графикон бр.40 Приказ на честота на консумирање на алкохол

Во подгрупата на пациенти со АД кои дале податок за консумирање на алкохол во текот на животот, прашани за количината на консумиран алкохол, 60.8% се изјасниле дека консумираат ретко, 13.0% умерено и 26.1% често.

Во подгрупата на потомци кои консумираат алкохол, 77.3% консумираат алкохол ретко, 9.1% умерено и 13.6% често.

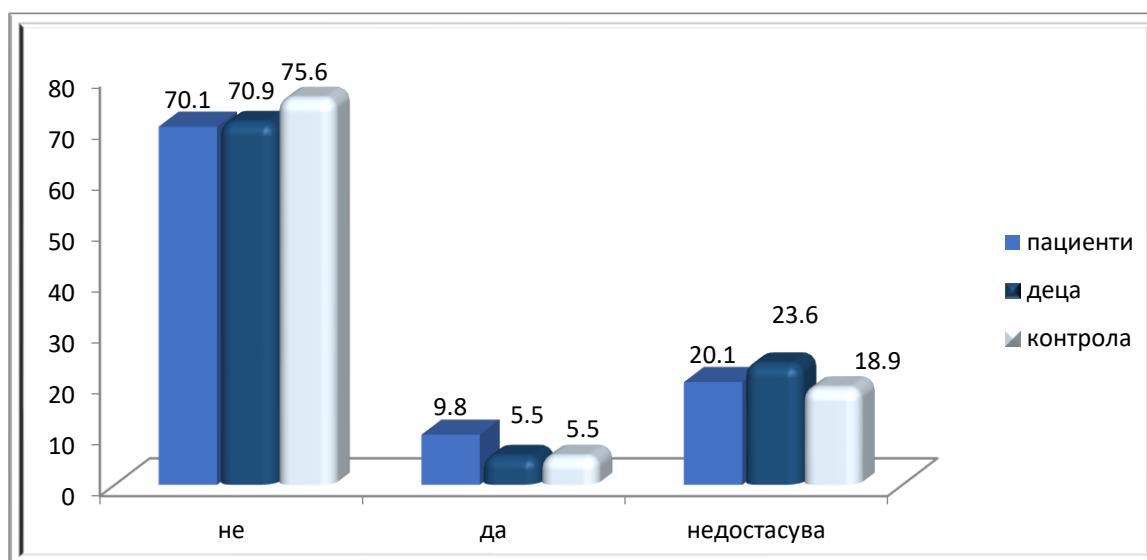
Во подгрупата од здравите контроли кои консумираат алкохол, 89.7% консумираат алкохол ретко, а 10.3% умерено (табела бр.40 и граф.бр.40)

○ Во најголем процент, субјектите од трите анализирани групи (ИГ1, ИГ2 и КГ) не биле изложени на хемикалии (70.1%, 70.9%, 75.6%), а за мал процент се добива податок за изложеност на хемикалии (9.8%, 5.5%, 5.5%).

Не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу изложеноста на хемикалии и развојот на Алцхајмерова деменција за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square=1.3935, $p=0.237812$) (таб.бр.41 и граф.бр.41).

Табела бр.41 Приказ на учесниците во студијата во однос на изложеноста на хемикалии

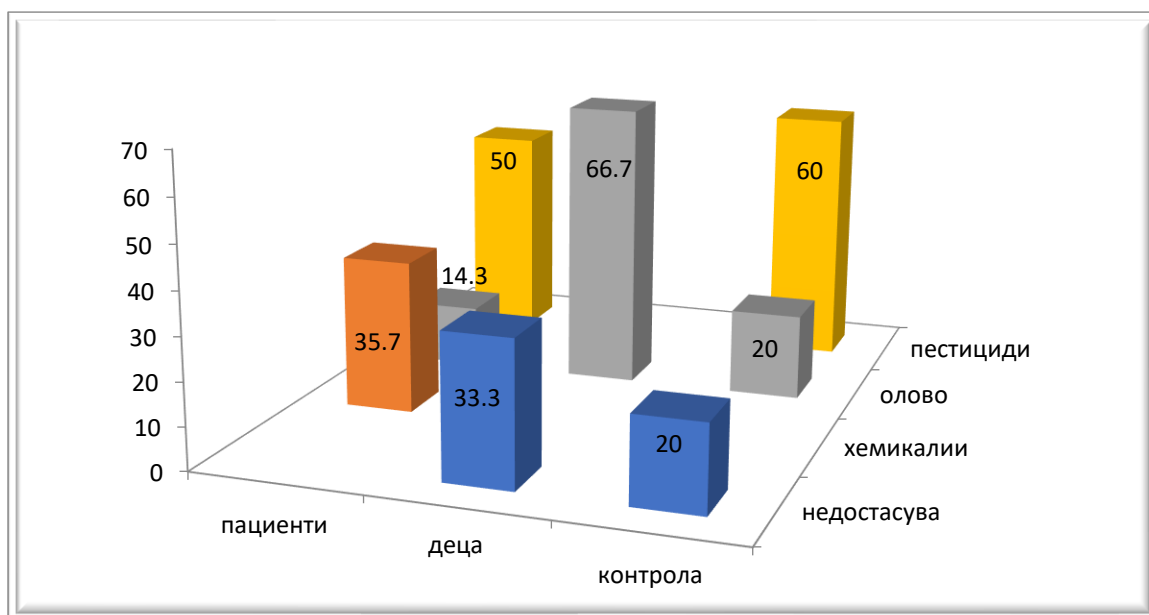
изложеност/група	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
не	101	70.1	39	70.9	68	75.6
да	14	9.8	3	5.5	5	5.5
недостасува	29	20.1	13	23.6	17	18.9
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.41 Приказ на учесниците во студијата во однос на изложеноста на хемикалии

Табела бр.42 Приказ на експонираните учесници во студијата во однос на видот на хемикалии

вид/група	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
пестициди	7	50.0			3	60.0
олово	2	14.3	2	66.7	1	20.0
хемикалии	5	35.7				
недостасува			1	33.3	1	20
вкупно	14	100.0	3	100.0	5	100.0



Графикон бр. 42 Приказ на експонираните учесници во студијата во однос на видот на хемикалии

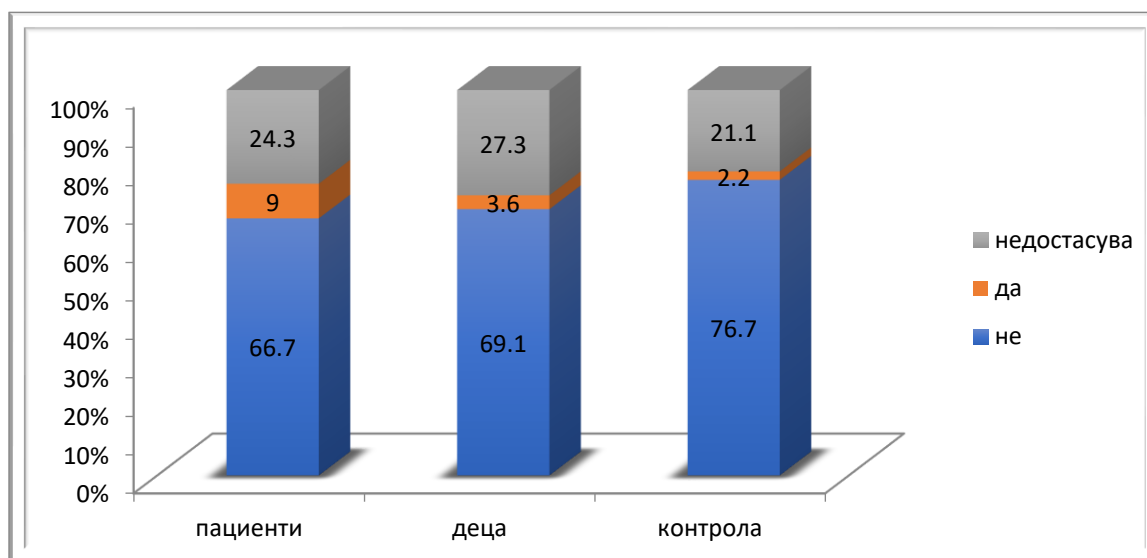
Анализирајќи го видот на хемикалии на кои биле изложени пациентите со Алцхајмерова деменција, се доби податок дека 50.0% од експозицијата отпаѓа на пестициди, 35.7% на неспецифицирани хемикалии, а 14.3% на олово. Во контролната група од петте субјекти изложени на хемикалии, 20.0%, биле изложени на олово, а 60.0% на пестициди. Од втората група (потомци) двајца биле изложени на олово (таб.бр.42 и граф.бр.42). Процентуалната разлика која се регистрира е статистички несигнификантна за $p > 0.05$.

○ Податок за здобиена траума на главата се регистрира кај 9.0% од пациентите со Алцхајмерова деменција, кај 2.2% во контролната група и кај 3.6% во групата на потомци (табела бр.43 и графикон бр.43).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу здобиената траума на глава и АБ за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=4.5192, $p=0.033517$).

Табела бр.43 Приказ на учесниците во студијата во однос на здобиена траума на глава

траума на глава/група	пациенти		потомци		контрола	
	број	%	број	%	број	%
не	96	66.7	38	69.1	69	76.7
да	13	9.0	2	3.6	2	2.2
недостасува	35	24.3	15	27.3	19	21.1
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.43 Приказ на учесниците во студијата во однос на здобиена траума на глава

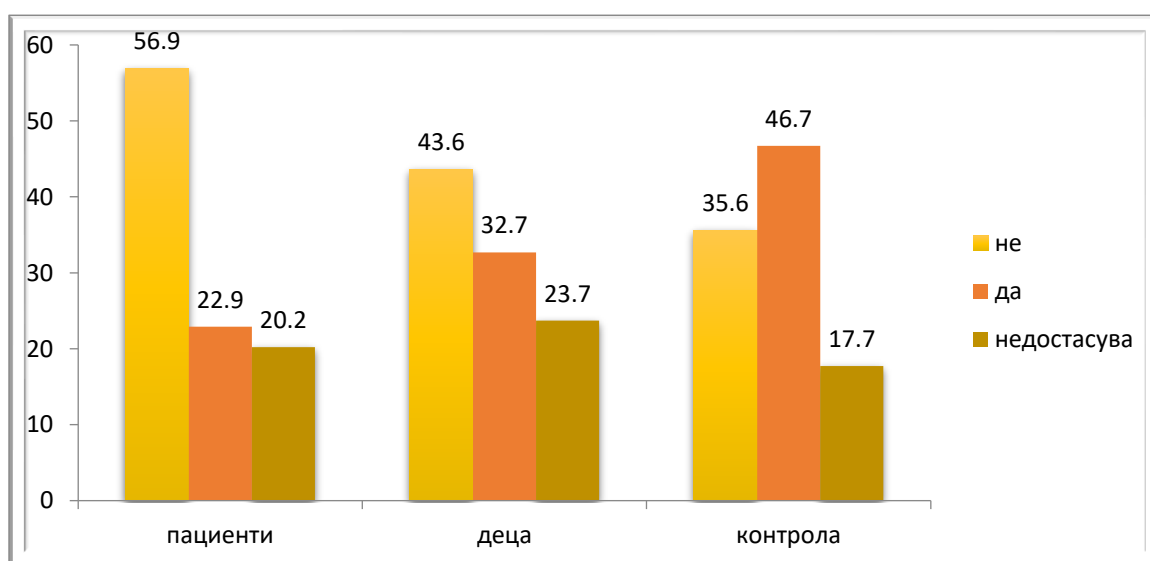
○ Примена на редовна физичка активност (најмалку два пати во текот на седмицата) како дел од стилот на живеење, застапена е кај 22.9% од пациентите со АД, наспроти 46.7% кај контролната група и 32.76% кај потомците (табела бр.44 и граф.бр.44).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу физичката активност и АД за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=14.8127, $p=0.000118$).

Физичката активност не претставува ризик фактор за Алцхајмерова деменција, напротив делува протективно (OR=0.3066(0.1662-0.5656)).

Табела бр.44 Приказ на учесниците во студијата во однос на физичка(не)активност

физичка активност/група	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
не	82	56.9	24	43.6	32	35.6
да	33	22.9	18	32.7	42	46.7
недостасува	29	20.2	13	23.7	16	17.7
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.44 Приказ на учесниците во студијата во однос на физичка (не)активност

- **Психосоцијални фактори и Алцхајмерова деменција**

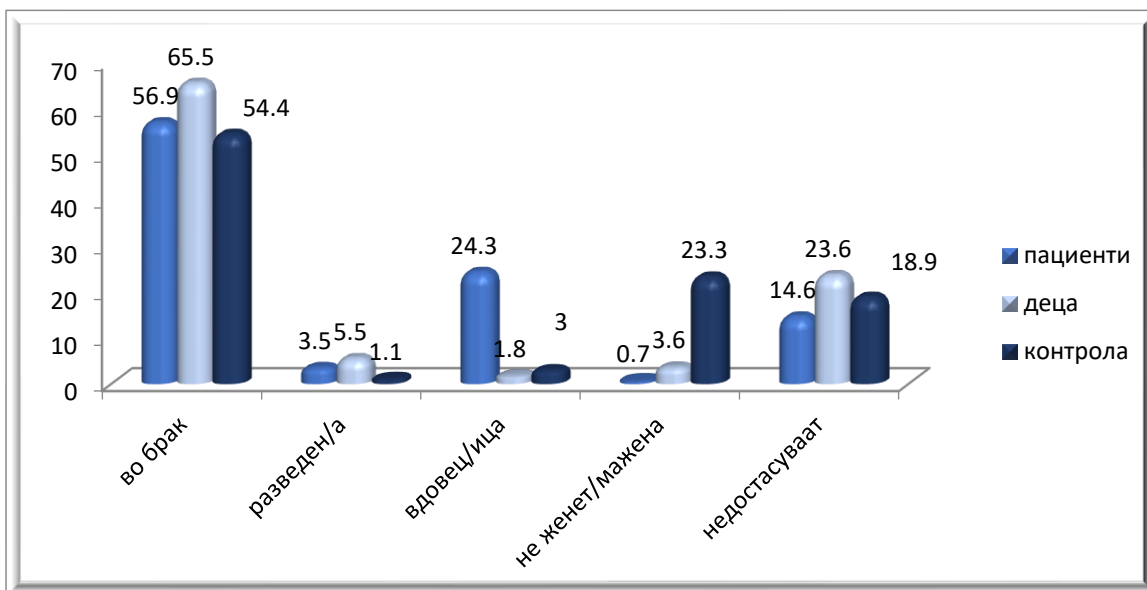
○ Во однос на брачниот статус, во групата на пациенти со Алцхајмерова деменција, повеќе од половина (56.9%) се во брак, 24.3% се вдовици/вдовци, 3.5%(5) се разведени и само еден не е во брак.

Во втората група (потомци) повеќе од половина (65.5%) се во брак, една е вдовица, 3 се разведени и двајца не се во брак.

Во третата група повеќе од половина (54.4%) се во брак, 23.3% се вдовици/вдовци, 3.5%(5) се разведени и само еден не е во брак. (табела бр.45 и граф.бр.45)

Табела бр.45 Приказ на бројот на учесниците во студијата според брачниот статус

брачен статус/ групи	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
во брак	82	56.9	36	65.5	49	54.4
разведен/а	5	3.5	3	5.5	1	1.1
вдовец/ица	35	24.3	1	1.8	21	23.3
не женет/мажена	1	0.7	2	3.6	2	2.2
недостасуваат	21	14.6	13	23.6	17	18.9
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.45 Приказ на бројот на учесниците во студијата според брачниот статус

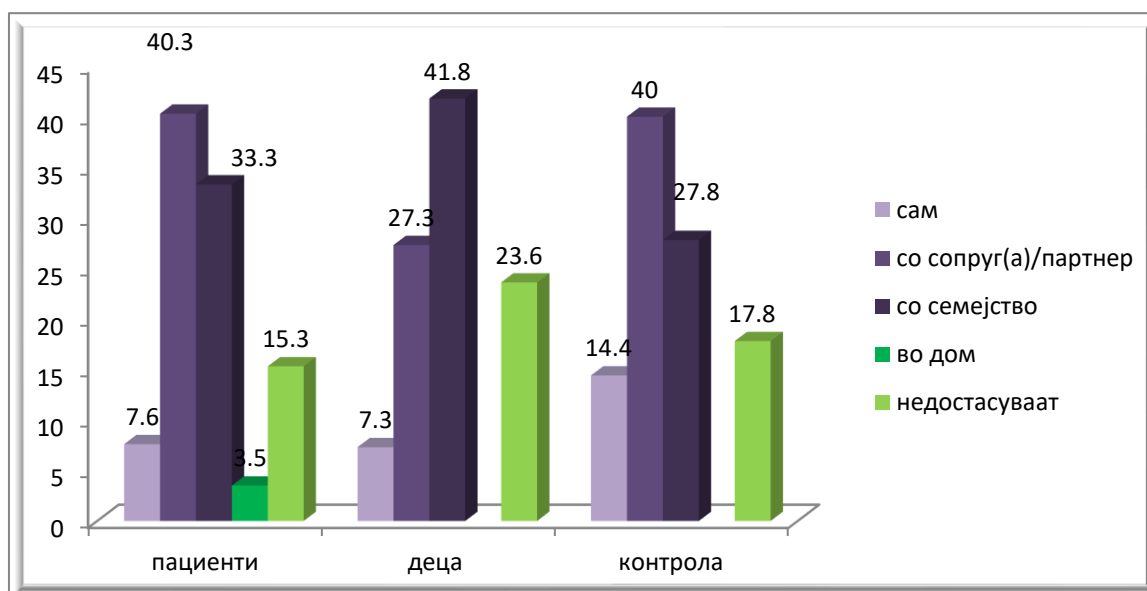
○ Анализирајќи ги податоците за тоа со кого, односно каде живеат субјектите вклучени во студијата, за првата група на пациенти, очекувано се доби дека мал број од нив само 11(7.6%) живеат сами, додека во контролната група 14.4% живеат сами.

Со партнер (сопругник) и/или семејство (најчесто со потомците), живеат најголем процент од учесниците во студијата и тоа соодветно во групата на пациенти со сопругник живеат 40.3%, а 33,3% со семејството, кај потомците 27.3% со сопругник, 40,03% со семејство и во контролната група 40.0% со сопругник, а 27,8% со семејство. Во првата група една третина (33.3%) живеат со семејство, во втората 40.03%, и во третата контролна група 27.8%.

Учесници во студијата сместени во дом се само 3.5% од првата група на пациенти со Алцхајмерова деменција (табела бр.46 и граф.бр.46).

Табела бр.46 Приказ на бројот на учесници во студијата во однос на тоа со кого/каде живеат

со кого/каде живеат	пациенти		потомци		контрола	
	број	%	број	%	број	%
сам	11	7.6	4	7.3	13	14.4
со сопруг(а)/партнер	58	40.3	15	27.3	36	40.0
со семејство	48	33.3	23	41.8	25	27.8
во дом	5	3.5				
недостасуваат	22	15.3	13	23.6	16	17.8
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.46 Приказ на бројот на учесници во студијата во однос на тоа со кого/каде живеат

- Анализирајќи го степенот на образование на учесниците во студијата, во првата група (пациенти со Алцхајмерова деменција), најголем процент, 31.9%, имаат под девет години образование (основно), 31.3% имаат 12 години образование (средно), 5.6% имаат вишо и само 17.4% високо образование (над 17 г.).

Во втората група (потомци), најголем процент, 43.6%, имаат високо (над 17 г.) образование, 29.1% имаат од 12 до 13г. образование (средно), само еден има под девет години образование (основно) и 7.3% имаат вишо.

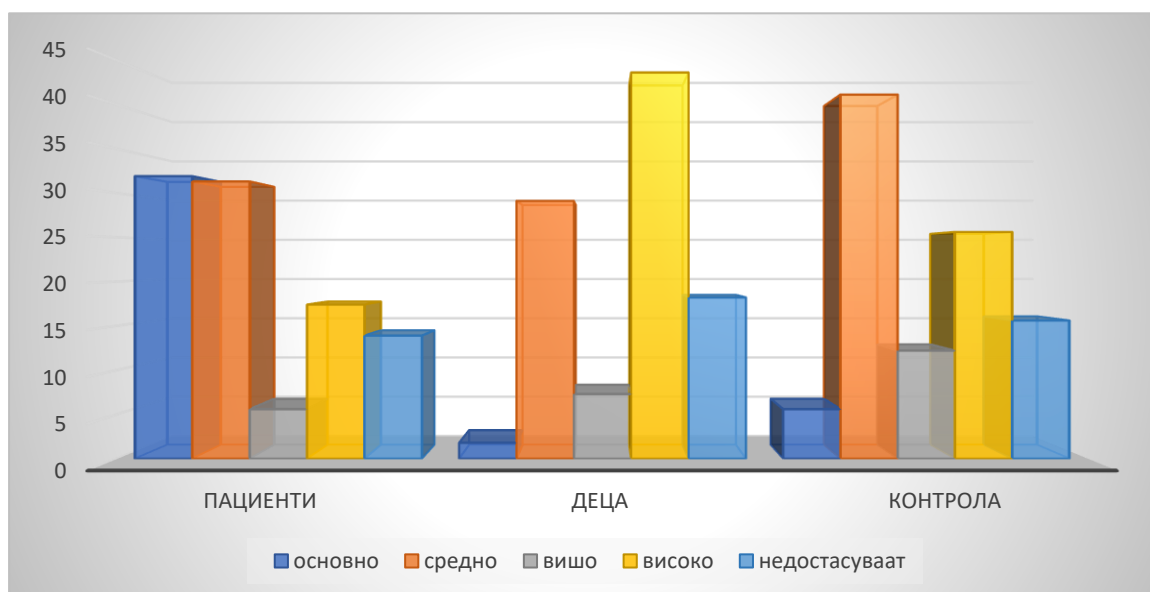
Во третата, контролна група, најголем процент 41.1% имаат од 12 до 13г. образование (средно), 5.6% имаат под девет години образование (основно), 12.2% имаат вишо и 25.6% имаат високо (над 17 г.) (табела бр.47 и графикон бр.47).

Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу образованието под девет години и Алцхајмеровата деменција за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=23.1002, $p=0.000001$).

Образованието под девет години (основно образование) претставува ризик фактор за АД, го зголемува ризикот за развој на Алцхајмерова деменција за 8 пати (OR=8.3744 (3.1514-22.2538)).

Табела бр.47 Приказ на бројот на учесници во студијата во однос на степенот на образование

степен и години на образование/групи	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
основно/ ≤ 9 г	46	31.9	1	1.8	5	5.6
средно/12-13г	45	31.3	16	29.1	37	41.1
вишо/16г.	8	5.6	4	7.3	11	12.2
високо/ >17 г	25	17.4	24	43.6	23	25.6
недостасуваат	20	13.9	10	18.2	14	15.6
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0

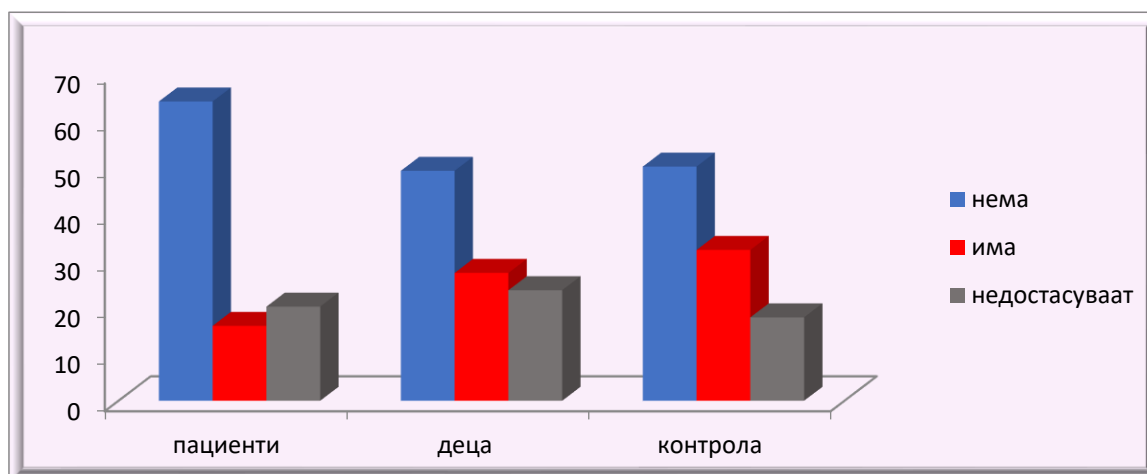


Графикон бр.47 Приказ на бројот на учесници во студијата во однос на степенот на образование

- Поголем процент од учесниците од сите три групи во студијата, немаат активности во слободно време (хоби) (63.9%, 49.1% и 50.0%) (табела бр.48 и графикон бр.48). Се регистрира статистички сигнификантна асоцијација помеѓу активностите во слободно време и АД за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=9.3532, $p=0.002225$). Негување на активности во слободно време (хоби) делува протективно во однос на развојот на Алцхајмерова деменција (OR=0.3679(0.1918-0.7059)).

Табела бр.48 Приказ на бројот учесниците во студијата во однос на активности во слободно време

хоби	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
нема	92	63.9	27	49.1	45	50.0
има	23	16.0	15	27.3	29	32.2
недостасуваат	29	20.1	13	23.6	16	17.8
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.48 Приказ на бројот учесниците во студијата во однос на активности во слободно време

- Според добиените податоци, депресивна епизода во текот на животот имале 19.4% од пациентите со АД, 6.7% меѓу субјектите во контролната група и 5.5% од потомците (табела бр.49 и графикон бр.49).

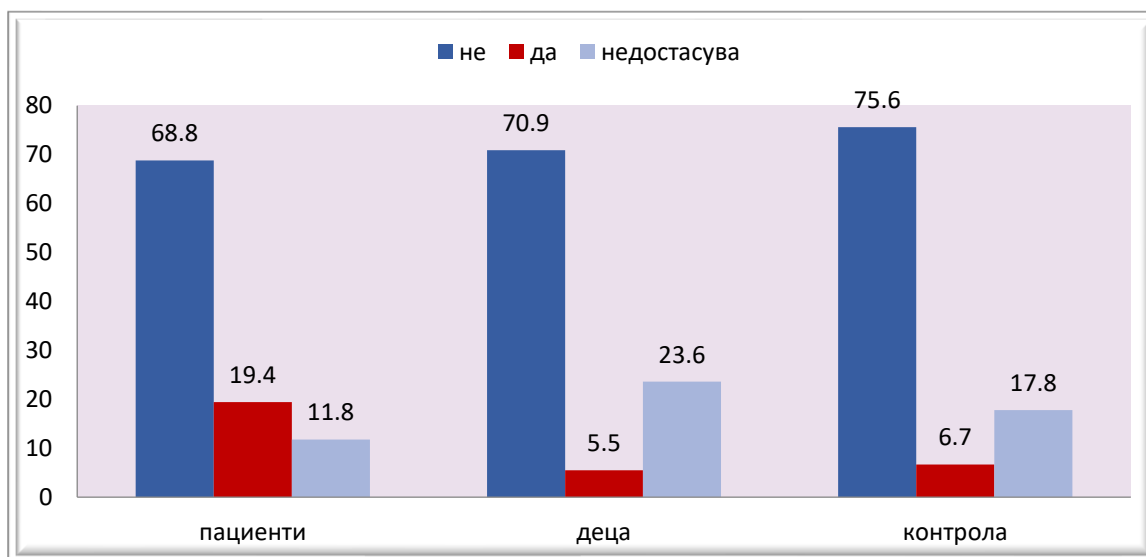
Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу претходна депресивна епизода во тек на животот и ризикот за Алцхајмерова деменција за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=6.4661, $p=0.011007$).

Постоење на депресивна епизода во текот на животот, претставува ризик фактор за развој на Алцхајмерова деменција и го зголемува ризикот за три пати (OR=3.2054(1.2594-8.1584)).

Во подгрупата на пациенти кои имале депресивна епизода, 46.4% биле лекувани со фармакотерапија, наспроти субјектите со депресивна епизода од контролната група кај која 66.7% се лекувани. Меѓу потомците, сите (3) со депресивна епизода се под терапија.

Табела бр.49 Појава на депресивна епизода во тек на животот меѓу учесниците во студијата

депресивна епизода	пациенти		потомци		контрола	
	број	%	број	%	број	%
не	99	68.8	39	70.9	68	75.6
да	28	19.4	3	5.5	6	6.7
недостасува	17	11.8	13	23.6	16	17.8
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.49 Појава на депресивна епизода во тек на животот меѓу учесниците во студијата

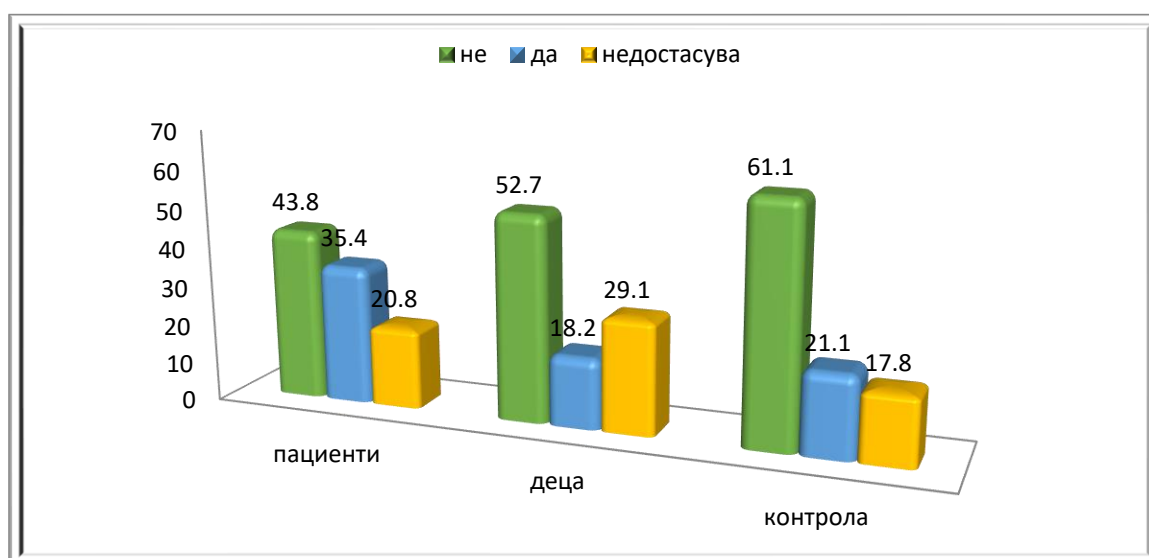
- Преживеан поголем стрес во периодот од 30-50 годишна возраст, имаат 35.4% од пациентите со АД, 21.1% од субјектите во контролната група и 18.2% од потомците. Процентуалната разлика помеѓу преживеан поголем стрес кај групата на пациенти верзус втората и контролната група е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0186$, $p = 0.0201$) (табела бр.50 и графикон бр.50).

Се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу преживеан поголем стрес во периодот на средовечност и Алцхајмерова деменција за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square=6.9761, $p=0.008260$).

Преживеан поголем стрес во средовечен период од животот е ризик фактор за развој на Алцхајмерова деменција и го зголемува ризикот за два пати (OR=2.3443(1.2369-4.4398)).

Табела бр.50 Преживеан стрес во средовечен период од животот меѓу учесниците во студијата

стрес	пациенти		потомци		контроли	
	број	%	број	%	број	%
не	63	43.8	29	52.7	55	61.1
да	51	35.4	10	18.2	19	21.1
недостасува	30	20.8	16	29.1	16	17.8
вкупно	144	100.0	55	100.0	90	100.0



Графикон бр.50 Преживеан стрес во средовечен период од животот меѓу учесниците во студијата

5.8 Предиктори за Алцхајмерова деменција

Со униваријантна анализа како поединечни статистички сигнификантни предиктори за развој на Алцхајмерова деменција идентификувани се: *присуство на АРОЕ ε4 алел, пол-машки, место на живеење-село, образование под 9 години, пушење на цигари и пасивно пушење, здобиена траума на глава во тек на животот, присуство на хипертензија, дислипидемија, депресивна епизода во тек на животот, преживеан поголем стрес во средни години од животот, позитивна фамилијарна историја за деменција (веројатно АД). Протективно во однос на развојот на АД делуваат физичката активност и негување на активности во слободно време (хоби, когнитивно стимулирачки активности, социјализација)* (табела бр.51)

Табела бр.51 Приказ на Униваријантна логистичка анализа

Variables in the Equation								
алели	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a alel e4	1.204	.300	16.080	1	.000	3.332	1.850	6.000
Constant	-1.232	.248	24.683	1	.000	.292		

Variables in the Equation								
годишно време	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
зима			5.282	3	.152			
пролет	-.888	.400	4.934	1	.026	.411	.188	.901
Step 1 ^a лето	-.599	.471	1.620	1	.203	.549	.218	1.382
есен	-.322	.390	.679	1	.410	.725	.337	1.558
Constant	-.189	.276	.470	1	.493	.828		

Variables in the Equation

возраст	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a <65	.144	.324	.197	1	.657	1.155	.612	2.178
Constant	-.655	.169	14.949	1	.000	.520		

Variables in the Equation

пол	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a машки	.895	.309	8.373	1	.004	2.448	1.335	4.490
Constant	-1.099	.265	17.199	1	.000	.333		

место на живеење	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a село	2.768	1.032	7.189	1	.007	15.931	2.106	120.525
Constant	-3.091	1.022	9.139	1	.003	.045		

Variables in the Equation

националност	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a македон.	.136	.461	.087	1	.768	1.146	.464	2.829
Constant	-.629	.438	2.062	1	.151	.533		

Variables in the Equation

религија	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a	правосла.	-.446	1.010	.195	1	.659	.640	.088 4.635
	муслима	-2.015	1.252	2.591	1	.107	.133	.011 1.550
	Constant	.000	1.000	.000	1	1.000	1.000	

Variables in the Equation

со кого живее	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
сам	21.370	17974.99 1	2.956 .000	3 1	.398 .999	1909191626. 886	.000	.
сопруга	20.726	17974.99 1	.000	1	.999	1002705416. 773	.000	.
семејство	20.551	17974.99 1	.000	1	.999	841390540.6 95	.000	.
Constant	-21.203	17974.99 1	.000	1	.999	.000		

Variables in the Equation

брачна состојба	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
брак	-1.208	1.238	1.971 .952	3 1	.578 .329	.299	.026	3.382
разведен	-2.303	1.643	1.964	1	.161	.100	.004	2.504
вдовец	-1.204	1.255	.920	1	.338	.300	.026	3.514
Constant	.693	1.225	.320	1	.571	2.000		

Variables in the Equation

образование	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a <=9г	2.125	.499	18.164	1	.000	8.374	3.151	22.253
Constant	-2.219	.471	22.210	1	.000	.109		

Variables in the Equation

хоби	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a има	-.947	.333	8.074	1	.004	.388	.202	.745
Constant	.232	.279	.689	1	.406	1.261		

Variables in the Equation

исхрана	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a животинско	.055	.408	1.048	3	.790			
растително	.515	.503	.018	1	.893	1.057	.475	2.352
вегетир.			1.047	1	.306	1.673	.624	4.484
Constant	21.718	40192.970	.000	1	1.000	2702813715.301	.000	.
	-.515	.175	8.621	1	.003	.598		

Variables in the Equation

пушење	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a да	.920	.373	6.085	1	.014	2.509	1.208	5.210
Constant	-1.153	.331	12.117	1	.000	.316		

Variables in the Equation

пасивно пушење	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a да	.933	.435	4.592	1	.032	2.541	1.083	5.964
Constant	-1.216	.403	9.131	1	.003	.296		

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
алкохол								
не	-.026	.306	.007	1	.932	.974	.535	1.775
Step 1 ^a Constant	-.435	.193	5.062	1	.024	.647		

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
изложеност хемикалии								
не	-.634	.544	1.358	1	.244	.530	.183	1.541
Step 1 ^a Constant	-.396	.157	6.360	1	.012	.673		

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
траума на глава								
да	1.542	.776	3.949	1	.047	4.672	1.021	21.371
Step 1 ^a Constant	-1.872	.760	6.073	1	.014	.154		

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
физичка активност								
да	-1.182	.312	14.325	1	.000	.307	.166	.566
Step 1 ^a Constant	.241	.233	1.075	1	.300	1.273		

Variables in the Equation

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
хипертензија								
има	.630	.297	4.482	1	.034	1.877	1.048	3.361
Step 1 ^a Constant	-.938	.227	17.084	1	.000	.391		

Variables in the Equation

диабетес	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a нема	-.073	.377	.038	1	.846	.929	.443	1.947
Constant	-.580	.160	13.179	1	.000	.560		

Variables in the Equation

дислипидемија	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a има	.818	.335	5.959	1	.015	2.266	1.175	4.369
Constant	-1.139	.287	15.737	1	.000	.320		

Variables in the Equation

obesitas	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a не	-.219	.437	.252	1	.616	.803	.341	1.892
Constant	-.474	.157	9.130	1	.003	.623		

Variables in the Equation

депресија	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a да	1.165	.477	5.972	1	.015	3.205	1.259	8.158
Constant	-1.540	.450	11.725	1	.001	.214		

Variables in the Equation

стрес	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
Step 1 ^a има	.852	.326	6.823	1	.009	2.343	1.237	4.440
Constant	-.987	.269	13.496	1	.000	.373		

Variables in the Equation								
фамилија АБ	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
има	1.287	.362	12.655	1	.000	3.623	1.783	7.365
Step 1 ^a Constant	-1.504	.319	22.211	1	.000	.222		

a. Variable(s) entered on step 1: alz.

Во мултиваријантна логистичка анализа се внесени предикторите кои се сигнификантни со униваријантната метода и со кои се прави проценка за ризикот и предикцијата за развој на Алцхајмерова деменција.

Табела бр.52 Приказ на Мултиваријантна логистичка анализа

Variables in the Equation								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I. for EXP(B)	
							Lower	Upper
алел е4	2.159	.686	9.902	1	.002	8.658	2.257	33.213
месеци			3.684	3	.298			
пролет	-1.129	.748	2.277	1	.131	.323	.075	1.401
лето	-.155	.883	.031	1	.861	.857	.152	4.839
есен	.312	.703	.197	1	.657	1.367	.344	5.425
машки/пол	3.348	.768	18.975	1	.000	28.432	6.305	128.218
Место (1)	19.394	7809.570	.000	1	.998	264589456.775	.000	.
S<=9/образование	3.408	1.033	10.891	1	.001	30.208	3.991	228.659
t хоби/има	-.815	.622	1.714	1	.190	.443	.131	1.499
e пушење/да	.994	.657	2.293	1	.130	2.702	.746	9.785
p пасивно/да	.468	.846	.307	1	.580	1.597	.304	8.377
1 а траума на глава	3.073	1.118	7.550	1	.006	21.608	2.413	193.470
физичка активност	-2.542	.734	12.008	1	.001	.079	.019	.331
хипертензија	.192	.579	.109	1	.741	1.211	.389	3.770
дислипидемија	1.813	.688	6.950	1	.008	6.126	1.592	23.573
депресија	1.261	.811	2.417	1	.120	3.528	.720	17.296
стрес	.590	.618	.911	1	.340	1.804	.537	6.060
АБ во семејство	1.652	.641	6.646	1	.010	5.217	1.486	18.318
Constant	-33.444	7809.571	.000	1	.997	.000		

j.

Со мултипна анализа се потврди дека присуството на *APOEε4* алел, машки пол, позитивна фамилијарна историја за деменција, присуство на дислипидемија, здобиена траума на главата и низок степен на едукација (образование ≤ 9 години) се предиктори за развој на Алцхајмерова деменција, а физичката активност има протективна улога (табела бр.52).

6. ДИСКУСИЈА

Алцхајмеровата болест, откриена пред 113г. и детално клинички и патохистолошки дефинирана, сеуште и во 21-от век го привлекува вниманието на невронауката поради 3 главни фактори. Првиот фактор е тенденцијата за епидемски пораст на нејзината преваленца, која се должи во најголем дел на стареење на населението во светот и продолжување на животниот век. Вториот и од научен аспект, најпривлечен фактор е сеуште нерасветлената комплексна етиопатогенеза на болеста и третиот, тесно поврзан со претходниот, а од клинички аспект најважен фактор е недостаток на терапевска интервенција кој превенира, успорува или спречува развој на Алцхајмерова болест. Според препораките на невролошката комисија при научното списание *Lancet*, која ја сочинуваат водечки експерти од областа на деменции, во трудот насловен како “Победувајќи ја Алцхајмеровата болест и други деменции: приоритети за Европската наука и општество“ објавен 2016г., се истакнува дека е потребно формирање на интернационални бази на податоци за лонгитудинални студии на општата популација, со цел да се подобри разбирањето на преваленцата, инциденцата и стапка на смртност на деменциите, да се идентификуваат генетски и клинички маркери за рана детекција, да се разбере етиопатогенезата на Алцхајмеровата болест и влијанието, покрај на генетските и на кардиоваскуларните, психосоцијалните и други модифицирачки ризик фактори (1).

Ова е прва студија изведена на територијата на Р Македонија, која ги анализира ризик и предикторните фактори кај пациентите со Алцхајмерова деменција и кај нивните потомци како категорија на индивидуи со зголемен ризик за развој на АБ. Преку добивање на увид за тоа кои генетски и модифицирачки фактори на ризик имаат доминантна улога во развојот на болеста кај популацијата во Р Македонија, би се овозможило креирање на првентивни стратегии и рана идентификација на индивидуи со зголемен ризик за развој на АД.

6.1 ЕВАЛУАЦИЈА НА АРОЕ ГЕНЕТСКИОТ СТАТУС И ЗАСТАПЕНОСТ НА $\epsilon 4$ АЛЕЛ КАЈ УЧЕСНИЦИТЕ ВО СТУДИЈАТА

6.1.1 АРОЕ $\epsilon 4$ алел и неговата улога како ризик фактор за развој на Алцхајмерова болест

Причината поради која генотипизацијата на АРОЕ и одредувањето на застапеноста на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот кај пациентите со Алцхајмерова деменција и нивните потомци ја има централната улога во дизајнот на ова истражување, темели на претходни истражувања во кои е докажано дека генот за аполипопротеин Е (АРОЕ) во зависност од алеличната варијација, во различен степен е асоциран со ризикот за развој на АБ. Според студијата на Morris и соработниците, оние индивидуи кои имале и позитивна фамилијарна историја за АБ и биле носители на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот, имале најголем пад на нивото на амилоид β во ликвор, и најголема акумулација на амилоид β во мозочното ткиво (63). Бројни студии упатуваат на влијанието на АРОЕ генотипот врз когнитивните функции, но и врз промени на мозочните функции на клеточно ниво. Така според студијата на Zade и соработниците, изведена на испитаници од Framingham Heart студијата, поседувањето на АРОЕ $\epsilon 4$, го потенцира негативниот ефект на васкуларните ризик фактори врз невропсихолошките функции (64). Според истражувањето на Herrup, фактори кои придонесуваат за намалено отстранување на амилоид β од мозочното ткиво, како што е присуството на $E4$ изоформата на ApoE протеинот, отпочнува хронична инфламаторна реакција, која води до уште поголемо исталожување на А β . АРОЕ генотипот може да делува како независен ризик фактор кој води до иницијална повреда на ниво на мозочното ткиво, која во основа е од васкуларна природа (24, 65). Присуството на $\epsilon 4$ алелот е асоцирано со скратување на животниот век, во споредба со $\epsilon 3$ хомозиготите, кои живеат просечно 2,6 години подолго. Кај АД, носителите на $\epsilon 4$ алелот живеат 1 година помалку отколку оние пациенти со АД кои немаат $\epsilon 4$ алел (66). Ова е само уште една потврда за тоа дека присуството на АРОЕ $\epsilon 4$ има важна улога во етиопатогенезата на АБ, но тој е само дел од големата слика (24).

АРОЕ $\epsilon 4$ алелот, е препознаен како најсилниот генетски ризик фактор за АД со доцен почеток кај голем број популации ширум светот, но точниот ризик варира меѓу региони и етнички групи (67). Според студијата на Winblad и соработниците,

присуството на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот во општата популација се проценува на 20%. Според повеќе студии, присуството на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот кај пациенти со Алцхајмерова деменција со доцен почеток изнесува 50-60%, наспроти здрави постари индивидуи, каде се среќава кај 20-25%. Присуството на $\epsilon 4$ го зголемува ризикот за развој на АД на дозно зависен начин и тоа во хомозиготна форма, АРОЕ $\epsilon 4/\epsilon 4$, го зголемува ризикот за развој на АД за 14 пати, а во хетерозиготна форма, АРОЕ $\epsilon 3/\epsilon 4$, за 4 пати, споредено со АРОЕ $\epsilon 3$ хомозиготи (3, 24, 25). Резултатите добиени во нашата студија се во согласност со резултатите од истражувањата спроведени во повеќе студии во светот. Со оглед на фактот дека застапеноста на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот и точниот ризик кој го носи во однос на развој на АД, варира во зависност од регионот и етницитетот, ова е прво истражување кое дава увид во застапеноста на $\epsilon 4$ алелот кај пациентите со АД и ризикот кој го носи во однос на развојот на болеста на територија на Р Македонија. Во нашата студија, 50% од пациентите со дијагностицирана Алцхајмерова деменција се носители на АРОЕ $\epsilon 4$ алел, наспроти 23,3% меѓу здравите субјекти од контролната група. Во групата на потомци на пациенти со Алцхајмерова деменција, 32.7% се носители на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот. Во групата на пациентите со АД, застапеноста на АРОЕ $\epsilon 4/\epsilon 4$ во хомозиготна форма е кај 9.0%, кај контролната група само еден субјект е хомозигот за $\epsilon 4$, а меѓу потомците, ниту еден не го наследил $\epsilon 4$ алелот во хомозиготна форма. Во сите три групи, процентуално АРОЕ $\epsilon 3/\epsilon 3$ генотипот е со најголема застапеност и тоа 46,5% во групата на пациенти со АД, 60% во групата на потомци и 66,7% кај субјектите од контролната група.

Според студијата на Liu, процената на алелната фреквенција на светско ниво изнесува 8.4%, 77.9% и 13.7% за $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ и $\epsilon 4$ алелите соодветно, а алелната фреквенција за $\epsilon 4$ кај пациентите со Алцхајмерова деменција достигнува и до 40% (30). Во нашата студија, пресметаната алелна фреквенција за $\epsilon 4$ алелот изнесува 30.14% во групата на пациенти со Алцхајмерова деменција, статистички сигнификантно повисоко наспроти 12.22% во контролната група. Во групата на потомци, алелната фреквенција за АРОЕ $\epsilon 4$ изнесува 16.36%, што упатува на поголема застапеност на $\epsilon 4$ алелот кај потомците на пациенти со АД во однос на контролната група. Алелната фреквенција за $\epsilon 2$ алелот изнесува 1.42 % меѓу пациентите со АД, статистички сигнификантно пониско во однос на контролната група каде изнесува 5,56%, што е очекувано имајќи предвид дека присуството на $\epsilon 2$ алелот делува протективно во однос на АД. Алелната фреквенција за $\epsilon 3$ е најголема во сите три групи. (69.86% кај пациентите, 79.09% кај потомците и 82.22% кај здравите контроли). Добиените резултати од нашата студија се компарабилни со резултатите од повеќе студии, вклучително и посочената студија на Liu и сор.

Според добиените резултати од нашата студија, присуството на APOEε4 алелот, претставува предикторен фактор за развој на Алцхајмерова деменција и го зголемува ризикот за развој за три пати.

Исходот од генетско тестирање за мутација кај детерминистички гени, како APP, PSEN1 и PSEN2 кај фамилијарна АД со ран почеток, се разликува од позитивен резултат за ген кој го зголемува ризикот за развој на АД, како што е APOE кај спорадична АД со доцен почеток. Кај детерминистичките мутации, исходот е бинарен, што значи или мутацијата е присутна и болеста несомнено во иднина ќе се манифестира, или нема мутација и АД со ран почеток нема да се развие. За разлика од вака едноставното сценарио, кога се толкува присуството на ризик алел од ген кој ја зголемува склоноста за развој на АД, се проценува ризик на веројатност за развој на болеста во иднина. Во ситуации кога станува збор на мултигенски ризик, тоа подразбира генетска склоност за развој на болеста, која може или нема да се развие во зависност од ген-ген интеракции или ген- фактор(и) од средина интеракции. Етички прашања и дилеми беа покренати при генотипизација за APOE кај асимптоматски индивидуи во склоп на студијата REVEAL (the Risk Evaluation and Education for Alzheimer's Disease), спроведена во 1999г, под водство на Green и соработниците во Harvard/Birmingham Women's Hospital, но беше донесен заклучок според кој, доколку резултатите од генетското тестирање за APOE кај асимптоматски индивидуи го соопштува едуциран професионалец, кај испитаниците не се јавуваат несакани психолошки ефекти во смисол на развој на депресија или анксиозност. Заклучокот од оваа студија, може да не е репрезентативен за општа популација, бидејќи во REVEAL студијата испитаниците се волонтери, имаат родител со АД и се со високо образование (1, 68). Од ова може да се заклучи дека пресимптоматско генетско тестирање за APOE е безбедно и корисно во селекција на индивидуи под ризик за развој на АД и тоа во групата на индивидуи кои имаат родител со АД, како што е случај со нашето истражување, каде тестирањето беше доброволно, по претходно спроведен процес на добивање на информирана согласност.

Во моментот, пресимптоматско предиктивно генетско тестирање со APOE генотипизација не се препорачува, поради тоа што има ниска сензитивност и специфичност за дијагнозата на АБ, сеуште нема ефикасни превентивни стратегии ниту одобрени лекови за третман во претклинички те. продромален стадиум на АБ, а пресметувањето на индивидуалниот ризик за развој на болеста е тешко (1). Сепак, во блиска иднина, ова ќе се промени. До 2025 година, се очекува моноклоналните антитела кои сеуште се во III фаза на клиничко испитување да бидат одобрени за употреба во

клиничка пракса. Нивната ефикасност ќе зависи од стадиумот на АБ континуум кога ќе се употребат, најдоцна во стадиум на продромална АБ, стадиум на благо когнитивно растројство. Идентификација на индивидуи под ризик за развој на АД, нивно следење и поставување на дијагноза во ран стадиум на АБ, ќе изискува степенување на ризикот за развој на АД и улогата на генот за АРОЕ како најсилен генетски фактор кој го зголемува ризикот за развој на спорадична АД ќе биде од особено значење.

Иако АРОЕ останува и понатаму најсилниот генетски фактор кој го зголемува ризикот за развој на спорадична АД, новите генетски студии GWAS (Genome Wide Assotiation Studies), идентификуваа уште најмалку 25 локуси кои се асоцирани со спорадична АД со доцен почеток, а ваквиот полигенски ризик за развој на АД во иднина ќе го моделира нашето сфаќање за ризикот и прогресијата кон АД (3, 69).

6.1.2 АРОЕ $\epsilon 4$ алел и неговото влијание врз клиничкиот фенотип на Алцхајмеровата деменција

Дека АРОЕ генотипот има влијание врз когницијата и интелектуалното достигнување, говорат податоците од студијата на Bloss и соработниците, според која кај тестираните деца на возраст од 11г. до 16г., присуството на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот, но само во асоцијација со позитивна фамилијарна историја за АБ, било сигнификантно асоцирано со послаби резултати на тестовите за читање, копирање на фигура и вербалните тестови (70). Од друга страна, резултатите од студијата на Taylor пак упатуваат на силна асоцираност на АРОЕ генотипот со липидниот статус, но не и на сигнификантна асоцираност со степенот на интелигенција, меморија или едукативни достигнување (24, 71, 72). Според студијата на Stephan и соработниците, стадиумот на благо когнитивно растројство е хетерогена категорија, поради што е неопходно да се идентификува специфичен АРОЕ асоциран фенотип. Преку АРОЕ генотипизација и корелацијата на АРОЕ алеличниот статус, во предложената студија, потребно е да се диференцира специфичен клинички фенотип кој корелира со присуството на $\epsilon 4$ алелот, особено кај хомозиготната форма (24, 73). Според друга студија, почетокот на АБ е одреден со интеракција помеѓу АРОЕ асоцирана вулнерабилност и патолошки механизми зависни од возраста. Клиничкиот фенотип е детерминиран од забрзаното пропаѓање на холинергичните неврони и АРОЕ асоцираните васкуларни абнормалности (24). Студијата на Flory, спроведена кај општа популација со средна возраст од 46г., укажува на сигнификантно послаби резултати на тестовите за учење и меморија кај носителите

на $\epsilon 4$ алелот, во однос на носителите на $\epsilon 2$ или $\epsilon 3$ (24, 74). Резултатите пак од студијата на Jorg и соработниците, говорат поинаку. Имено оваа студија која е од големо значење заради бројот на вклучени испитаници 6500, не укажува на влијание на APOE генотипот врз епизодната меморија, вниманието, ниту времето на реакција (24, 75). Студијата на Bondi и сор. ги споредува резултатите добиени на невропсихолошките тестови направени кај група на не-дементни постари возрасни, поделени според присуството, односно отсуството на $\epsilon 4$ алел. И покрај фактот што групите не се разликувале сигнификантно според возраст, степен на едукација и глобален когнитивен статус, групата на $\epsilon 4+$ испитаници имала сигнификантно послаби резултати на тестовите кои мереле краткотрајна меморија и одложено присеќавање за разлика од $\epsilon 4-$ субјекти. Во другите когнитивни домени меѓу испитаниците не биле забележани разлики, што дополнително ја поткрепува асоцираноста на APOE $\epsilon 4$ со типичниот профил на когнитивна дисфункција кај АБ, амнестички тип (страдање на краткотрајната меморија за ново научен материјал). Овие резултати го истакнуваат значењето на присуството на APOE $\epsilon 4$ алелот и специфичните промени во епизодичната меморија при откривање на АБ во претклинички стадиум (76). Во друга студија Bondi преку соx proportional hazards, покажа дека APOE $\epsilon 4$ статусот и отстапувањето во одложено присеќавање се независни предиктори за прогресија кон АД, упатувајќи на тоа дека слабо присеќавање е ран и сензитивен невропсихолошки маркер за АД, а не специфичен когнитивен фенотип на APOE $\epsilon 4$ генотип (77).

Во групата на пациенти со АД анализирана во нашата студија, проблем со помнењето (меморијата) како тип на прв симптом, се јавува кај 89,6% од пациентите. Тоа би значело дека кај најголем дел од пациентите, болеста има иницијално типична клиничка презентација со страдање во домен на меморијата (амнестички тип), но со оглед на тоа дека кај поголемиот дел од пациентите дијагнозата е поставена во умерен и тежок стадиум на деменција (36.8% во умерен и 36.1% во тежок стадиум на деменција, вкупно 72.9%), кога постои дисфункција во повеќе когнитивни домени и бихејвиорални промени, тешко може со сигурност да се идентификува клиничката варијанта на АД за истата да се корелира со APOE генотипот. Истиот дизајн, би можел да се примени кај пациенти во стадиум на благо когнитивно растројство, нивно генотипизирање за APOE, клиничко дефинирање на когнитивниот фенотип и проспективно следење кон евентуален развој на Алцхајмерова деменција.

Неколку студии упатуваат на можноста носителите на $\epsilon 4$ алелот да имаат различен когнитивен или невродегенеративен клинички профил во споредба со не-

носителите. Brainerd и соработниците укажуваат на тоа дека APOE $\epsilon 4$ е асоциран со зголемен ризик за амнестичка форма на БКР (24, 78). Во компаративната студија на He и соработниците во која се споредувани амнестички и не-амнестички подтипови на MCI, откриена е двојно поголема застапеност на $\epsilon 4$ алелот во групата на амнестички MCI (24, 79). До сега најмалку 35 високо квалитетни студии ја потврдуваат асоцираноста помеѓу присуството на APOE $\epsilon 4$ алелот и ризикот за прогресија на БКР кон АД. Според на паравената мета-анализа, присуството на еден APOE $\epsilon 4$ алел е асоцирано со 2,29 пати поголем ризик за прогресија од БКР кон АД. Од друга страна пак, присуството на APOE $\epsilon 4$ не влијае на брзината на прогресија на АД мерена преку брзина на когнитивно пропаѓање, а ниту пак влијае на стапката на морталитет (34).

Овие резултати само го најавуваат и оправдуваат трендот за воведување на APOE генотипизација, не само во научни цели, туку и при клиничка евалуација на пациенти во стадиум на благо когнитивно растројство, со цел предикција за негова прогресија кон стадиум на деменција од Алцхајмеров тип, а во иднина тоа би значело навремено отпочнување на терапија која би го модифицирала текот на болеста. Клиничкиот фенотип асоциран со присуството на $\epsilon 4$ е презентираан со амнестички тип на MCI, хипокампадна атрофија, зголемен ризик за развој на АБ и тоа асоцирана со васкуларни заболувања (24, 80).

6.1.3 APOE $\epsilon 4$ алел и корелација со возраст на прв симптом кај пациенти со Алцхајмерова деменција

Caselli во својата лонгитудинална студија на кохорта со фамилијарен ризик за Алцхајмерова болест, открива дека кај хомозиготите за $\epsilon 4$ алел, испадите во меморијата започнуваат порано во однос на не-носителите на $\epsilon 4$ алел, те. пред 60г. (24, 81). Nussbaum и соработниците во својата студија истакнуваат дека присуството на APOE $\epsilon 4$ алел води поместување на возрасната граница на почеток на АД, просечно за 5 до 10 години кај хетерозиготи, а за 10 до 20 години кај хомозиготи (82).

Анализирајќи го влијанието на присуството на $\epsilon 4$ алелот врз возраста на почеток на АД (возраст на прв симптом), пациентите со Алцхајмерова деменција, без поделени во две групи според APOE $\epsilon 4$ статусот. Кај носителите на APOE $\epsilon 4$ алел, просечната возраст на појава на прв симптом е 67.2 ± 8.3 , а кај оние кои не се носители на APOE $\epsilon 4$ алел, изнесува 69.7 ± 9.4 г. Овој резултат упатува на порана манифестација на стадиумот

на деменција кај носителите на APOEε4 алелот, но статистички несигнификантно. Објаснувањето за тоа како и зошто APOE ε4 води до зголемен ризик за развој на АБ и тоа на порана возраст, дава студијата на Bartzokis, според која присуството на ε4 ја забрзува и веројатно индуцира акумулацијата на амилоид β. Суптилните пресимптоматски промени во миелинизацијата, мозочната морфологија и когнитивните функции ги чинат носителите на ε4 повулнерабилни (24, 80).

Со оглед на високиот процент (22,9%) на пациенти со Алцхајмерова болест со почеток на возраст под 65 г. во испитувата група на нашата студија, во иднина треба да се направи генетска анализа за евентуално присуство на детерминистичка моногенетска мутација кај еден од трите гени APP, PSEN1 и PSEN2 кои водат до фамилијарна АД со ран почеток. Останува уште многу работа на полето на генетските истражувања и расветлување на патогенетските механизми кои стојат во основата на Алцхајмеровата болест. Со поголемата достапност на тн. GWAS (Genome-wide associated study), ќе се овозможи идентификација и на други гени, различни од APOE, некои од нив специфични за одредени географски региони и етницитет, кои исто така влијаат и ја одредуваат генетската предиспозиција за АД и влијаат врз намалување на возрасната граница за манифестација на прв симптом на болеста.

Информациите од до сега направените научни истражувања, треба да истакнат три многу важни аспекти каде наоѓаат примена: предвидување на ризик за развој на АД во истражувачки, но и клинички апликативни цели, усовршување на клиничките студии (преку идентификација на генетски ризик фактори, може да се хомогенизира испитуваната група при процена на ефикасност на лек) и креирање на индивидуален пристап при третман на болеста (precision medicine-прецизна, егзактна медицина според која индивидуално, се одбира најефикасниот третман според генетската основа на болеста). Најголемата апликативна вредност на генетските истражувања е нивната корист во поставување на рана и пре-симптоматска дијагноза. Сепак во случајот на спорадична АД, каде нема докажана терапевска интервенција која го запира или забавува заболувањето, пресимптоматското генетско тестирање сеуште покренува етички дилеми (1).

6.2 ПОТЕНЦИЈАЛНИ ПЛАЗМА БИОМАРКЕРИ ЗА АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ

Кога зборуваме за крвните биомаркери за АБ, доаѓаме на тло на кое се положуваат големи надежи, а тоа возвраќа со бројни контрадикторни резултати (51).

Во намерата и нашата студија да даде свој придонес во обидот за пронаоѓање на плазма биомаркери за АД, со кои на минимално инвазивен, лесно достапен и едноставен начин ќе се овозможи биомаркерска потврда на дијагнозата, а уште поважно идентификација на индивидуи во продромален стадиум на АД, кај дел од субјектите од сите три групи (пациенти, потомци и контроли) беа направени анализи за одредување на плазма концентрациите на TNF- α , IL-1b и IL-6, tau и VCAM-1.

6.2.1 Алцхајмерова болест и проинфламаторни цитокини- интерлеукин 6 (IL-6), интерлеукин 1 b (IL-1b) и Тумор некротизирачки фактор алфа (TNF- α)

Постојат бројни докази од post mortem анализи на мозочно ткиво на заболени од АБ, за инволвирање на воспалителни процеси во патогенезата на АБ. Повеќе цитокини меѓу кои IL-1b, IL-6, TGF- β се најдени во зголемени концентрации околу амилоидните плаки, па оттука логично е постоењето на бројни студии кои го одредуваат нивото на проинфламаторни и антиинфламаторни цитокини во цереброспиналниот ликвор или серум кај пациентите со АБ. Повеќе студии известуваат за зголемени концентрации на проинфламаторните цитокини IL-1b, IL-6 и TNF- α во мозочно ткиво, ликвор и плазма кај пациентите со АБ во споредба со контроли. Зголемените концентрации на циркулирачки TNF- α можно е да произлегуваат од инфламаторната реакција во ЦНС, а може и да понудат објаснување на некои системски манифестации на АД, како што е губитокот на телесна тежина (9, 83, 84).

Во патогенезата на АБ, активираните од амилоид β микроглија клетки ослободуваат IL-6 кој има невротоксичен ефект. Студијата на Rosenberg укажува на зголемени концентрации на IL-6 во периферна крв кај пациентите со АБ во споредба со когнитивно здрави контроли од иста возрасна група. Концентрациите на IL-6 во крвта, сигнификантно корелираат со тежината и стадиумот на АБ, како со детериорацијата на когнитивните функции, така и со застапеноста на невропсихијатрискиот синдром кај АБ (85). Алцхајмеровата деменција е придружена со периферен инфламаторен одговор, па оттука, плазма концентрацијата на IL-6, може да биде корисен биомаркер, чија плазма концентрација корелира со степенот на когнитивно нарушување (13). Голем број студии

нудат докази за нарушување на имунолошкиот одговор, процеси на инфламација и автоимуни одговори како дел од комплексниот патогенетски круг на АБ. Студијата на Licastro и соработниците, ги потврдува зголемените нивоа на IL-1b, IL-6 и алфа-1-антихимотрипсин (АСТ) кај пациенти со АБ. Благото зголемување на циркулирачките IL-1, IL-6 и АСТ молекули, може да се должи на патофизиолошките промени во мозокот асоцирани со АБ, а овие молекули може да бидат и метаболно асоцирани со механизмите кои во ЦНС ја контролираат невродегенерацијата (53, 54). Систематската мета-анализа на Lai и соработниците на 175 студии кои го анализираат присуството на инфламаторни цитокини кај АД, известува за зголемени концентрации на IL-6, TNF- α , IL-1b, TGF- β (transforming growth factor- β), IL-12 и IL-18 во периферна крв кај пациенти со АД, во однос на здрави контроли. Освен споменатите цитокини, кај пациентите со АД најдени се и повисоки концентрации на IL-2, алфа-1-антихимотрипсин, C-X-C (chemokine ligand)-10 (CXCL-10), епидермален фактор на раст EGF (epidermal growth factor), хомоцистеин, високо сензитивен Ц реактивен протеин (hsCRP), IFN- γ , TNF-рецептор 1 and 2, TNF- α конвертирачки ензим (TACE) и VCAM-1(vascular cell adhesion molecule-1). Цитокините имаат способност да минуваат преку крвно-мозочната бариера, што овозможува мерење на нивната концентрација во периферната крв (13).

Во нашата студија, плазма концентрацијата на IL- 6 е испитана кај 73 пациенти со АД, 36 потомци и 21 субјект од контролната група. Кај 70 (95.9%) од пациентите, плазма концентрацијата на IL- 6 е со нормални вредности (вредност помала од најмалиот стандард < 4.73 pg/ml), а кај 3 (4.1%) од пациентите е со зголемена вредност (31.5, 7.1 и 95.75 pg/ml). Двајца од нив се хомозиготи за $\epsilon 3$ (APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$), е еден е хомозигот за $\epsilon 4$ (APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$). Заеднички именител кај овие три пациенти со зголемена плазма концентрација за IL- 6 е тоа што се во напреднат (тежок стадиум) на деменција. Во втората група на потомци, само кај еден субјект (2,8%), хомозигот за $\epsilon 3$ (APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$) е со зголемена концентрација, а кај сите субјекти од контролната група плазма концентрацијата на IL- 6 е со нормални вредности(< 4.73 pg/ml).

IL-6 е испитуван во многу претклинички и клинички студии, како проинфламаторен цитокин кој го забрзува отпочнатиот процес на невродегенерација кај АД. Се претпоставува дека локалната активација на имунолошкиот систем во мозочниот кортекс ги индуцира микроглија клетките и астроцитите да ослободуваат IL-6 во мозочното ткиво при постоење на амилоид β депозити. Плазматските концентрации на IL-6 биле повисоки кај пациенти со АД во споредба со здрави контроли, а постои инверзна корелација меѓу концентрацијата и скорот добиен на MMSE. Во други студии

е најдена е корелација помеѓу вентрикуларниот волумен на neuroimaging и плазма концентрацијата на IL-6, што упатува на можната битна улога на IL-6 во инфламаторната каскада кај АД, како и тоа дека може да корелира со клиничката тежина на болеста. Дел од анализираните студии во мета-анализата на Lai и соработниците, сугерираат дека АД е примарно имунолошко заболување а IL-6 е асоциран со променет метаболизам на амилоид прекурзорниот протеин. Заклучокот дека серумското ниво на IL-6 корелира со нивото измерено во церебро-спиналниот ликвор кај истоимени пациенти со АД, овозможува негово одредување во периферна крв, како помалку инвазивна процедура да се користи како сурогат маркер за активноста и тежината на АД (13).

Според студијата на Lai, плазма концентрацијата на IL-6 обратно корелира со MMSE скорот, што се совпаѓа со резултатот од нашата студија за тежок стадиум на деменција (низок MMSE скор) кај пациентите кај кои е најдена зголемена плазма концентрација на IL-6, но со оглед на малиот број на пациенти кај кои е зголемена плазма концентрацијата на овој цитокин, не може да се донесе заклучок од нашата студија (13).

Според Framingham студијата, повисока, спонтанa продукция на IL-1 β или TNF- α од мононуклеарите во периферната крв, е асоцирано со зголемен ризик за развој на АД во иднина, кај постари индивидуи (86). Се претпоставува дека IL-1 β го секретираат микроглија клетките, активирани по исталожување на амилоид β , што резултира со хронична невроинфламација, невронална дисфункција и забрзување на процесот на невродегенерација кај АД (13).

Кај сите испитани субјекти од трите групи во нашата студија, плазма концентрацијата на IL-1 β е со нормални вредности (вредност под најмалиот стандард <19.51 pg/ml).

TNF- α е молекула чија концентрација е зголемена кај многу воспалителни заболувања, иако во некои студии се најдени слични концентрации на TNF- α кај пациенти со АД и здрави контроли. Она што треба да се нагласи е дека воспалението е динамичен процес, а TNF- α како маркер е најден во зголемени концентрации кај многу заболувања и состојби, па оттука се заклучува дека одредување на нивото на растворливиот рецептор за TNF (s-TNF-R) би можело да претставува посигурен маркер за хронична активност на TNF- α , а и полуживотот на (s-TNF-R) е подолг отколку на TNF- α . Во клинички студии, пациентите во тежок стадиум на АД имале повисока концентрација на TNF- α , во споредба со оние кои биле во лесен и умерен стадиум на АД. Многу различни болести и состојби влијаат на концентрацијата на инфламаторните

цитокини, како што се ревматоиден артритис, карциноми, инфламаторни заболувања на цревата (13).

Во нашата студија, кај сите субјекти, за *TNF- α* се добија плазма концентрации пониски од најмалиот стандард (< 9.71 pg/ml), што се толкува како нормален наод.

Студијата на Fan и соработниците, која ја анализира корелација помеѓу активацијата на микроглија клетките, глукозниот метаболизам и исталожувањето на амилоид кај пациенти со АД, благо когнитивно растројство (БКР) и пациенти со Паркинсонова деменција, потврдува дека кај пациентите со БКР постои асоцираност помеѓу исталожувањето на амилоид и активацијата на микроглија клетките. Оваа студија ја поддржува хипотезата за појава на невроинфламација рано во развојот на невродегенеративните болести (9, 87). Yasuno и соработниците во својата студија заклучуваат дека активацијата на микроглија клетките, што во поширок смисол би значело невроинфламацијата, се јавуваат во раните стадиумите на болеста, пред клиничката манифестација на деменција (88). Овие студии ја потврдуваат појавата на невроинфламација рано во процесот на невродегенерација и нејзината асоцираност со исталожувањето на амилоид. Исталожувањето на амилоид β индуцира воспалителен одговор, а тоа се случува рано во текот на патолошката каскада кај АБ, во стадиумите кои претходат на формирањето на тау неврофбриларни вретена, кои најдобро корелираат со клиничкиот стадиум на деменција (89).

Резултатите од овие студии, би можеле делумно да ги објаснат резултатите кои ги добивме анализирајќи ги плазматските концентрации на инфламаторните цитокини. Најголемиот дел од пациентите со АБ во студијата се во средно тежок и тежок стадиум на болеста, кога процесот на невродегенерација е напреднат, а невроинфламацијата својата улога во етиопатогенезата на АБ ја има во раните стадиуми на болеста (претклиничка, продромална АД). Останува да се направи обид за одредување на плазма концентрации на инфламаторните цитокини кај пациенти со БКР и нивно проспективно следење. Студијата на Obasi и соработниците, спроведена во тек на 5 годишно проспективно следење на испитаниците, не докажа асоцираност на инфламаторните маркери и маркерите на ендотелијална дисфункција со когнитивното опаѓање (90).

Од друга страна инфламаторните цитокини се неспецифични АД биомаркери, кои одразуваат инфламација, а не патологија конзистентна и патогномонична само за Алцхајмерова болест. Толкувањето на зголемени концентрации на инфламаторни цитокини исто така треба да биде мошне внимателно, не секогаш како биомаркер за АД, туку и неспецифичен маркер за воспалителен процес во организмот (пр. автоимуно

заболување, користење на медикаменти). Добивањето пак на нормални вредности кај субјектите од контролната група, зборува за направена строга селекција според критериумите на вклучување/исклучување во студијата, со цел да се избегне влијанието на други инфламаторни заболувања врз плазма концентрациите на инфламаторните цитокини.

Третото можно објаснување е дека изборот на методата е недоволно сензитивен за диференцирање на малите разлики во концентрациите меѓу испитаните субјекти, а кои сепак би направиле разлика при интерпретацијата. Оваа метода и софтверска анализа, ги изразува податоците како вредност помала од најмалиот стандард и не дозволува понатамошна статистичка анализа и изразување на средни вредности.

6.2.2 Плазма tau концентрации и неговата улога на потенцијален биомаркер кај Алихајмерова болест

До пред само неколку години, не беа достапни студии кои ги анализираат плазма концентрациите на tau кај невролошки заболувања (48). Една скорешна мета-анализа покажа дека единствено tau, од сите до сега испитувани крвни биомаркери ги разликува пациентите со АД од контролната група (58). Водени од овие сознанија и покрај слабата репродукцибилност на студиите кои ги анализираат плазма концентрациите на tau, ја вклучивме оваа анализа во панелот на потенцијални плазма биомаркери за АД.

Плазма концентрацијата на tau е одредена кај 73 пациенти и кај 72 (98.6%) е со нормални вредност ($< 29.71\text{ng/L}$), само кај еден (1.4%) е со покачени вредности од 30.8ng/L , пациентот е хомозигот за $\epsilon 3$ (APOE $\epsilon 3/\epsilon 3$) и во почетен (лесен) стадиум на деменција. Плазма концентрацијата на tau, испитана кај 36 потомци и 21 субјект од контролната група, е со нормални вредност ($< 29.71\text{ng/L}$)

Слично како нивото на tau во ЦСЛ, плазма концентрациите на tau се сигнификантно повисоки кај пациентите со АД во однос на оние со БКР и здрави контроли. Средната tau плазматска концентрација исто така е повисока кај пациенти со БКР во однос на контролната група, но не достигнува статистичка значајност. Резултатите од повеќе студии упатуваат на големо преклопување на вредностите за плазма концентрацијата на tau меѓу пациентите со АД, БКР и здрави контроли, што упатува на тоа дека одредувањето на плазма tau не е соодветно да се користи како дијагностички маркер. Во прилог на ова, оди и податокот дека корелацијата меѓу плазма tau, tau во ЦСЛ и хипокампадниот волумен е слаба. Mattsson и соработниците докажале дека нивото на

плазма tau е асоцирано со поголем степен на намалување на хипокампалниот волумен, кога лонгитудинално биле следени пациентите, а Dage и соработниците утврдиле дека високо ниво на плазма tau е асоцирано со помала дебелина на мозочниот кортекс во региони на мозокот апесифични за АД. Овие резултати упатуваат на тоа дека плазма концентрациите на tau може да корелираат со атрофија на специфични мозочни региони за АД со прогресија на болеста (56, 59, 91, 92).

Нашата студија не ги оправда иницијалните оптимистички очекувања за користење на плазма концентрација на tau како дијагностички биомаркер за АД, за разлика од неговата докажана улога на ликворен биомаркер.

Дел од заклучоците од студиите упатуваат на тоа дека плазма tau одразува промени во субкортикалните структури, а tau во ЦСЛ е одраз на патологија во кортикалните региони на мозокот, од што може да се заклучи дека плазма tau и tau во ЦСЛ отсликуваат различни патолошки супстрати кај АД. Потребни се дополнителни студии кои ќе ги разјаснат разликите помеѓу плазматските tau концентрации и концентрацијата на tau во ЦСЛ. Заклучоците до сега зборуваат дека плазма tau може да биде корисна screening алатка со која ќе се откријат рани невродегенеративни промени асоцирани со АД кај когнитивно здрави индивидуи или индивидуи со БКР, а не толку како дијагностички маркер за АД. Методата за квантификација на плазматското ниво на tau е релативно нова и сеуште нема доволно реплицирани податоци (56).

6.2.3 Алицхајмерова болест и VCAM-1

VCAM-1(Vascular Cell Adhesion Molecule-1) претставува молекула која е дел од суперфамилијата на имуноглобулини, а нејзината експресија е на ендотелните клетки и учествува во регулација на микроваскуларната пермеабилност. VCAM-1 е вклучена во миграцијата на леукоцити. Земајќи ја предвид сигнификантната улога на инфламаторните процеси во патогенезата на АД, зголемената концентрација на инфламаторни маркери како IL-1 β и IFN- γ (интерферон γ), може да се одговорни за зголеменото ниво на VCAM-1 кај АД (13).

Ендотелијалната дисфункција води до послаби когнитивни способности кај АД. Во студија на 110 пациенти со АД, измерени се плазма концентрациите на VCAM-1, ICAM-1(intracellular adhesion molecule-1) и E-selectin. Во споредба со контролната група, сите три молекули биле со повисока плазма концентрација кај пациентите со АД, но

единствено плазма нивото на VCAM-1 сигнификално го отсликувал степенот на тежина на деменција (93).

Анализите направени во нашата студија утврдија статистички несигнификантно поголема просечна концентрација на VCAM-1 кај испитаните пациентите со АД во споредба со потомците и здравите контроли. Помеѓу плазма концентрацијата на VCAM-1 и возраста на појава на прв симптом кај носителите на APOEε4 алел се регистрира слаба позитивна несигнификантна корелација, а помеѓу плазма концентрацијата на VCAM-1 и возраста на појава на прв симптом кај носителите на ε3 алел се регистрира умерено слаба позитивна сигнификантна корелација.

Според студијата на Heringa и соработниците, низок степен на инфламација и ендотелијална дисфункција се поврзани со опаѓање на когнитивните функции и деменција, а се во сложена интеракција со васкуларните ризик фактори и процесот на стареење (94).

Достигнувањата на науката сеуште не можат да понудат плазма биомаркерски печат кој би имал дијагностичка вредност кај Алцхајмеровата деменција. Откривањето на крвен биомаркер или панел на биомаркери, доволно сензитивни, специфични и дискриминативни за АД, ќе значи револуција во процесот на дијагностицирање, идентификација на индивидуи под ризик, како за примена на превентивни, така и за примена на терапевтски интервенции.

6.3 ЕВАЛУАЦИЈА НА СОЦИОДЕМОГРАФСКИТЕ ФАКТОРИ И КЛИНИЧКИТЕ КАРАКТЕРИСТИКИ НА БОЛЕСТА КАЈ ПАЦИЕНТИТЕ СО АЛЦХАЈМЕРОВА ДЕМЕНЦИЈА

Во анализираната група на пациенти со Алцхајмерова деменција, со најмал процент се застапени пациентите во лесен стадиум на деменција, а повеќе од две третини опаѓаат на средно тежок и тежок стадиум на деменција. За споредба, во студијата на di Miranda и соработниците половина од пациентите со деменција биле во лесен стадиум на АД, 40% во средно тежок стадиум, а само 8,2% во тежок стадиум на АД (95). Може да се заклучи дека дијагностицирањето на Алцхајмеровата деменција во Р Македонија е во напреднатите стадиуми на деменција, иако тенденцијата во светот е дијагнозата да се поставува во стадиум на благо когнитивно растројство, а најдоцна во лесен стадиум на

АД, кога ефикасноста на терапевските интервенции се очекува да биде најголема, пред да напредне процесот на невродегенерација. Раната дијагноза, носи предност и во активно планирање и донесување на одлуки од страна на самиот пациент за текот на животните настани кои следат.

Главната причина за епидемскиот пораст на бројот на заболени од Алцхајмерова деменција е стареење на популацијата во светот. Возраста е сигнификантен предиктор за инциденцата на АД (34). Во однос на возрасната структура на пациентите со Алцхајмерова болест, најмладиот пациент вклучен во студијата е на возраст од 49 години, а најстариот на 91 година. Просечната возраст на пациентите во моментот на изведување на студијата изнесува 71.8 ± 9.0 г. Дистрибуцијата на субјектите од групата на пациенти според возраст, во однос на контролната група, особено за возраст под 65г. е скоро идентична. Ваквото совпаѓање според возраст меѓу групата на пациенти и контролната група, е од особено значење при евалуација на ризик и предикторни фактори за АД. Возраста на пациентите при вклучување во студијата е различна од возраста на почеток на болеста (првите симптоми на болеста). Анализирајќи ја возраста на пациентите во однос на појавата на прв симптом што го означува клиничкиот стадиум на деменција, добивме изненадувачки ниска возрасна граница за почеток на Алцхајмерова деменција кај испитуваната група од 68.4 г. Ова е многу порана манифестација на болеста во однос на известувањата кои доаѓаат од други студии, како што е студијата на Nussbaum, каде просечната возраст на почеток на деменција изнесува 80 години. (82). Во нашата испитувана група на пациенти со АД, кај високи 22.9% болеста започнува пред 65-тата година од животот, што по дефиниција е Алцхајмерова деменција со ран почеток, а оваа процентуална застапеност е значително поголема од 5%, колку што е вообичаената застапеност на АД со ран почеток во епидемиолошките студии од различни региони во светот (1).

Едно од можните објаснувања за високиот процент на пациенти со Алцхајмерова деменција со ран почеток во нашата испитувана група, е веројатноста до терциерно ниво да се упатуваат, помлади, дијагностички не разјаснети случаи, а повозрасните пациенти со деменција остануваат не дијагностицирани, или во напреднати стадиуми се згрижуваат во домови за нега. За жал, јавната свест за постоењето и препознавањето на Алцхајмеровата деменција во Македонија сеуште е на ниско ниво, а заборавањето како дел од клиничката слика на АД се толкува во склоп на процесот на нормално стареење. Иако ова може да биде логично објаснување за високиот процент на помлади пациенти со АД во испитуваната група, малку е веројатно дека токму помладите пациенти

селективно би биле испратени до центрите на терциерно ниво, затоа што студијата траеше 2 години, период во кој беа организирани едукативни работилници за докторите по семејна медицина со цел да се подигне професионалната свест за постоењето, дијагностичкиот алгоритам и третманот на Алцхајмеровата деменција.

Доколку заклучиме, дека спорадичната Алцхајмерова деменција има поран почеток кај популацијата од Р Македонија, тогаш од голема важност е да се идентификува причината за оваа појава. Присуството на APOEε4 алелот, не само што е одговорен за генетска предиспозиција за АД, туку влијае и на возраста на почеток на болеста. Нашите резултати го поддржуваат ова тврдење за порана манифестација на стадиумот на деменција кај носителите на APOEε4 алелот, но во конкретната студија, статистички несигнификантно. Од друга страна, автозомно доминантно наследните форми на Алцхајмерова деменција со ран почеток се исклучително ретки за да бидат објаснување за високиот процент на пациенти со АД со ран почеток.

Водени од овие претпоставки, одговорот го побаравме во влијанието на модифицирачките ризик фактори. Анализирајќи ја корелацијата меѓу модифицирачките ризик фактори (хипертензија, diabetes mellitus, obesitas, дислипидемија и степен на физичка активност) врз возраста на почеток на АД, заклучивме дека единствено присуството на хипертензија е сигнификантно асоцирано со порана клиничка манифестација на симптомите на АД кај пациентите од нашата испитувана група. Може да се заклучи, дека со агресивен третман на хипертензија, особено во периодот на средовечност кај генетски приемчиви индивидуи, може да се одложи почетокот на клиничката манифестација на стадиумот на деменција, а со тоа да се добијат години на квалитетен живот. Потребни се дополнителни генетски анализи кај подгрупата на пациенти со АД со ран почеток, со цел да се одреди присуството на детерминистички моногенетски мутации во гените за APP, PSEN1 и PSEN2, или GWAS со цел одредување на присуство на други полигенски мутации кои сами за себе не се доволни за настанување на Алцхајмерова деменција, но во асоцијација со генот за APOE може да влијаат на возраста на почеток на болеста.

Просечното доцнење при поставување на дијагнозата за Алцхајмерова деменција во однос на појавата на први симптоми, изнесува 2.2 години, што е подолго во споредба со извесувањата од други студии, како студијата на di Miranda каде просечното доцнење е 1.5 година (95). Потребна е едукација, како на општата, така и на професионалната јавност за рано препознавање на симптомите на Алцхајмерова болест.

Половата дистрибуција во групата на пациенти со Алцхајмерова деменција, покажува доминација на женскиот пол со застапеност од 60.4%, наспроти машкиот пол со 39.6%.

Статистичката анализа направена во нашата студија утврди дека машкиот пол статистички сигнификантно, за два пати, го зголемува ризикот за развој на Алцхајмерова деменција. Оваа навидум контрадикторност меѓу поголемата застапеност на женскиот пол кај пациентите со АД, а зголемениот ризик за развој на АД кај машкиот пол, може да се објасни со подолгиот животен век кај женската популација, а со тоа и можноста Алцхајмеровата деменција да се манифестира заради фактор-возраст.

Според студијата на Hersi и соработниците постои статистички сигнификантно зголемен ризик за развој на АД кај женскиот пол, иако има и студија која не наоѓа разлика меѓу двата пола и ризикот за АД (34). Многу контрадикторности сеуште постојат во однос на полот како ризик за развој на АД. Во однос на преваленцата, нештата се појасни, според повеќето епидемиолошки студии 2/3 од заболените со АД се жени, што е случај и во нашата студија. Инциденцата на АД исто така е повисока кај жените во однос на мажите, а ова не може едноставно да се објасни само со подолгиот животен век на жените во однос на мажите (96). Други студии заклучуваат дека жените имаат поголем ризик за развој на Алцхајмерова деменција, а мажите за развој на васкуларна деменција, поради застапеноста на васкуларните ризик фактори кај машката популација. Од друга страна полот влијае и врз изборот на активности во тек животот како што се изложеност на активности кои може да доведат до трауматска повреда на главата, можност за едукација и стекнување на когнитивна резерва, консумација на алкохол. Развојот на АД кај женската популација на поодмината возраст се поврзува со влијанието на естрогените. Сепак влијанието на полот како ризик фактор, останува дополнително да се анализира во нови студии, бидејќи е во интеракција со мноштво други фактори, како на пример АРОЕ генотипот, па така резултатите од студијата на Neu и соработниците, укажуваат на идентичен ризик за развој на АД кај мажи и жени на возраст од 55 до 85г. носители АРОЕ $\epsilon 3/\epsilon 4$ генотип (97).

Анализирајќи го потенцијалното влијание на месецот на раѓање врз ризикот за развој на АД, добивме податок дека пациентите се родени во различни месеци, во најголем процент, март, мај и октомври, со лесна преминација на пролетта како сезона, статистички несигнификантно. Оваа анализа беше направена поради студии кои го поврзуваат месецот на раѓање со рана експозиција на инфективни причинители кои покажуваат сезонски варијации, како предиспонирачки настан за подоцнежен развој на

патологија во мозокот конзистентна со АД, но нити студијата на Tolppanen не ја поддржа оваа претпоставка (98).

Во однос на местото на живеење кај сите три групи, сигнификантно најголем процент од субјектите живеат во градска средина, а статистичката анализа дефинира статистички значаен протективен ефект на живеењето во град, наспроти живеењето во рурална средина. Ова може да се толкува во однос на можностите за стекнување на повисоки нивоа на едукација во градска средина и социјален ангажман (99).

Во сите три групи анализирани во студијата, сигнификантно, во најголем процент испитаниците се од македонска националност и православна веросиповест. Најголемиот дел од пациентите со Алцхајмерова болест живеат со сопругникот или поширокото семејство (потомци и нивно семејство), а само 3.5% се сместени во дом за нега. Овој податок зборува за опстојување на традиционалното семејство во овој регион од светот, на кое паѓа најголемиот товар од негата и грижата за болниот со АД. Со бранот на миграции на млади генерации, ваквото традиционално семејство во блиска иднина ќе ја изгуби улогата која во моментот ја има и надоаѓачкиот голем број на пациенти со Алцхајмерова деменција ќе претставува голем социјален проблем. Затоа потребни се реформи во социјалните капацитети и методи за поддршка и згрижување на пациентите со Алцхајмерова деменција во годините кои доаѓаат.

Обидот за фенотипската карактеризација на Алцхајмеровата деменција кај испитуваната група на пациенти со Алцхајмерова деменција, утврди статистички сигнификантна најголема застапеност на проблеми во доменот на меморијата (проблеми со помнење) како иницијална манифестација на болеста кај 89.6%. Сепак, со оглед на тоа дека кај поголемиот дел од пациентите дијагнозата е поставена во умерен и тежок стадиум на деменција (36.8% во умерен и 36.1% во тежок стадиум на деменција, вкупно 72.9%), кога постои дисфункција во повеќе когнитивни домени и бихејвиорални промени, тешко може со сигурност да се идентификува клиничката варијанта на АД за истата да се корелира со APOE генотипот.

Во нашата испитувана група, 38.2% од пациентите со АД имаат депресија, а кај 85.5% депресијата се јавила на почетокот на болеста. Според студијата на Chi и соработниците, преваленцата на депресија кај пациентите со Алцхајмерова деменција достигнува и до 50%, може да претходи неколку години пред манифестацијата на АД, или се јавува на почетокот на стадиумот на деменција, што е случај и во нашата испитувана група (100). Агитираност, агресивност, халуцинации и параноидност, поретко се среќаваат и тоа во поголем процент во напреднатите стадиуми од развојот на

Алцхајмеровата деменција. Анализирајќи го фенотипот на Алцхајмерова деменција кај испитаните пациенти, со осврт на застапеноста на БПСД-бихејвиорални и психијатриски симптоми кај деменција, овој термин го ограничавме на оние симптоми и поведенија кои се причина за најголема дисфункционалност кај пациентите, стрес кај негувателите, причина за хоспитализација и за (зло)употреба на антипсихотици и бензодијазепини. Во потесна смисла БПСД вклучува: *агитираност, агресивност, појава на халуцинации, параноидност, психотичност*. Вака дефиниран БПСД кај пациентите со АБ се регистрира кај 42.4%, но не најдовме поврзаност помеѓу АРОЕ генотипот и БПСД.

Проблеми со спиење (дефинирани како присуство на несоница и/или фрагментирано спиење) се јавуваат кај 1/3 од испитаните пациентите со Алцхајмерова деменција, без да најдеме корелација меѓу АРОЕ генотипот и проблемите со спиење.

Најголем процент од пациенти со АД, во моментот на вклучување во студијата, 81.9% земаат терапија. Очекувано, високи 98.3% редовно користат антидементии, 1/3 користат антидепресиви, но она што загрижува е високиот процент на користење на антипсихотици (22.9%), кои се асоцирани зголемен ризик за кардиоваскуларен морталитет и бензодијазепини (19.5%), асоцирани со чести падови и ризик за скршеница на колк. Само за споредба, пресечна студија за препишување на антипсихотици кај пациенти со Алцхајмерова деменција во болниците во Франција, во периодот од 2010г.-2014г., укажува на загриженост поради зголемена стапка на препишување на антипсихотици и покрај предупредувањата за ризик кој тоа го носи, а процентот на пациенти кои земаат антипсихотик е 7.7% наспроти 22.9% во нашата студија (101). Дополнително, нашата испитувана група е сочинета од амбулантски третирани пациенти, најголемиот дел од нив згрижени од семејствата во својот дом, а споменатата студија анализира употреба на антипсихотици кај пациенти кои се сместени во установи за нега и грижа. Со цел да се намалат симптомите од спектарот на БПСД кои се најчеста причина за воведување на антипсихотици и бензодијазепини во третманот на пациенти со АД, потребно е да се воведат нефармаколошки терапевски интервенции и психоедукација на семејствата и негувателите на пациентите со цел препознавање, избегнување и отстранување на факторите кои ги предизвикуваат овие поведенија (102, 103).

6.4 МОДИФИЦИРАЧКИ И ПСИХОСОЦИЈАЛНИ РИЗИК ФАКТОРИ ЗА АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ

Бројни студии укажуваат на зголемен ризик за развој на Алцхајмерова болест кај индивидуи кои имаат нерегулирана артериската хипертензија, diabetes mellitus, obesitas, дислипидемија, особено хиперхолестеролемија и пушат цигари. Преку прашалникот дизајниран за потребите на оваа студија, добивме податоци за застапеноста на модифицирачките и психосоцијални ризик факторите за развој на АД.

Според мета-анализата на Hersi и соработниците од 2017г., неколку фактори, меѓу кои употреба на статини, мала до умерена употреба на алкохол, придржување до исхрана според Медитеранска диета, повисок степен на образование, ангажираност во физички и когнитивно стимулирачки активности и присуство на APOEε2 алел, се асоцирани со намален ризик за манифестација на Алцхајмерова деменција. Од друга страна трауматска повреда на глава кај мажи, возраста, актуелно пушење на цигари, ниско ниво на социјализација и секако најсилниот генетски фактор, присуство на APOEε4 алел, се асоцирани со зголемен ризик за развој на АД. Иако од сите анализирани студии може да се пронајде асоцираност помеѓу повеќето идентификувани ризик фактори за развој на АД, сепак степенот на асоцираност со манифестацијата и прогресијата на АД е слаб, за некои фактори резултатите се спротивставени или пак нема доволно докази да се извлечат заклучоци. Потребни се нови студии кои би ја утврдиле етиолошката или протективна улога на бројни фактори кои го одредуваат ризикот за развој на АД (34).

Постои асоцираност на присуството на кардиометаболните ризик фактори и зголемениот ризик за развој на АД со возраста кога тие се присутни. Така, хипертензија, високо серумско ниво на холестерол, и дебелина кај млади адулти или средовечни индивидуи(<65г.), но не неопходно и подоцна во животот (≥75г.) го зголемува ризикот за АД подоцна во животот.

Лонгитудинални студии, утврдиле дека крвниот притисок, вкупниот холестерол и BMI (body mass index) започнуваат да се намалуваат години или децении пред да отпочне фазата на деменција, можеби поради самата АД патологија. Оттука се заклучува дека пониски вредности за овие метаболни фактори може да се дел од претклиничкиот стадиум на болеста. Она што се чини важно, се популационите студии кои докажаа дека истовремено присуство на повеќе кардиоваскуларни фактори (пушење цигари, хипертензија, diabetes mellitus, хиперхолестеролемија) во средно животно доба или

неколку години пред отпочнување на деменција, го зголемуваат ризикот за развој на деменција односно АД.

- ***Артериска хипертензија и Алцхајмерова болест***

Повеќе студии известуваат за зголемени вредности на крвниот притисок кај пациенти со АД, децении пред да се манифестира болеста. Неколку години пред почетокот на АД, вредностите на крвниот притисок почнуваат да опаѓаат, а оваа тенденција за намалување на вредноста на крвниот притисок продолжува и во текот на болеста. Хипертензијата е поврзана и со патолошките промени кај АБ (сенилни плаки, неврофибриларни вретена, хипокампадна атрофија). Точниот механизам кој стои зад оваа поврзаност на хипертензијата со АД не е сосем разјаснет. Хипертензијата е ризик фактор за мозочен удар, исхемични лезии во белата мозочна маса, генерализирана атеросклероза, инфаркт на миокард, а честопати оди заедно и со други васкуларни ризик фактори како ДМ, гојазност и хиперхолестеролемија. Сите претходно набројани фактори се исто така препознаени како ризик фактори за АД. Хипертензијата може да предизвика промени во сидот на крвните садови на мозокот, што може да резултира со хипоперфузија, исхемија и хипоксија и на тој начин да го иницира патолошкиот процес кај АД. Во студијата на Reinvang и соработниците, јасно е истакнато дека артериската хипертензија е индивидуален ризик фактор сигнификантно асоциран со когнитивна дисфункција (24). Студијата на Whitmer укажува на зголемен ризик за развој на деменција во трето доба при претходно постоење на зголемен крвен притисок во средно животно доба (6, 104).

Според резултатите добиени од нашата студија, постоењето на хипертензија е сигнификантно асоцирано со развојот на Алцхајмерова деменција, претставува ризик фактор и нејзиното присуство го зголемува ризикот за развој на АД за два пати.

Неколку лонгитудинални проспективни студии укажуваат на протективниот ефект на антихипертензивната терапија во однос на ризикот за развој на АБ, а колкав ќе биде тој, зависи од времетраењето на третманот и возраста на која кај пациентите е отпочната терапија. Антихипертензивната терапија може да покажува протективен ефект врз развојот на АБ преку одложување на атеросклеротичниот процес, редуцирање на бројот на цереброваскуларни лезии и подобрување на мозочната перфузија, а за некои од антихипертензивите како антагонистите на Ca (calcium-ови) канали, се претпоставува дека може да имаат и невропротективен ефект (5).

Анализирајќи ја подгрупата на пациенти со АД кои имаат хипертензија, најдовме на висок процент на фармаколошки третирана хипертензија (92.75%), а меѓу потомците, каде хипертензија имаат само 16,4%, сите, освен еден земаат антихипертензивна терапија. Може да се заклучи, дека хипертензијата како ризик фактор за АД, кај најголемиот дел од субјектите од испитуваните групи кај кои е дијагностицирана, е фармаколошки третирана. Иако хипертензијата само умерено влијае врз зголемување на ризикот за АД, подобриот третман на хипертензијата особено во средно животно доба, може да има драматичен ефект врз вкупниот бројот на заболени со деменција (105, 106).

Klörrenborg и соработниците, анализираше 12 студии кои го испитуваат ризикот за АД асоциран со хипертензија. Меѓу нив има такви кои укажуваат на зголемен ризик за АД кај индивидуи со хипертензија, и до 4 пати поголем ризик кај пациенти со висок дијастолен крвен притисок, други, кај кои нема асоцираност меѓу хипертензија и АД и трети кои пак укажуваат на можен протективен ефект што хипертензијата го има во однос на АД. Според кажаното, сеуште не може да се изведе јасен заклучок за асоцираноста на хипертензијата со ризикот за АД (34).

Во обид да се најде одговорот за раната возраст на клиничка манифестација на АД кај пациентите од испитуваната група, направената корелацијата меѓу модифицирачките ризик фактори (хипертензија, diabetes mellitus, obesitas, дислипидемија и степен на физичка активност) врз возраста на почеток на АД, покажа дека единствено присуството на хипертензија е сигнификантно асоцирано со порана клиничка манифестација на симптомите на АД.

- ***Diabetes mellitus и Алцхајмерова болест***

Според студијата на Winblad и соработниците, diabetes mellitus (ДМ) во средно животно доба и подоцна во тек на животот го зголемува ризикот не само за васкуларна, туку и за Алцхајмерова деменција за околу 50%(1). Можеби главна улога во зголемување на ризикот за развој на АБ има diabetes mellitus (ДМ) дијагностициран во средното животно доба (5). Според студиите на Luchsinger и соработниците, но и оние на Peila и Farris, присуството на diabetes mellitus го удвојува ризикот за развој на АБ (107-109). Истражувањата посочуваат дека патолошките промени во организмот асоцирани со ДМ директно влијаат на акумулацијата на амилоид β во мозочното ткиво преку хиперинсулинемијата, а постои и намалено отстранување на А β преку конкуренција за инсулин деградирачки ензими (6, 109). Сепак мета-анализата на голем број досега

направени студии, покажува дека нема позитивна корелација помеѓу diabetes mellitus и АД патологијата. Студии кои евалуирале дали antemortem diabetes mellitus корелира со АД патологијата, покажале напротив дека лица кои починале со историја за diabetes mellitus имаат помалку АД патологија, но повеќе цереброваскуларна патологија, отколку индивидуи кои немаат ДМ (23).

Наспроти податоците кои произлегуваат од студиите на наоди од аутопсија за не постоење на поврзаност на ДМ тип 2 со АД патологија, многу други студии известуваат за тоа дека ДМ тип 2 е силен ризик фактор кој ги влошува когнитивните способности. Diabetes mellitus води до болест на малите крвни садови со последователни микроисхемии кој водат до цереброваскуларни заболувања, а од друга страна флукуациите во гликемија заедно со процесот на невроинфламација може да имаат невротоксичен ефект. Diabetes mellitus тип 2 е асоциран со метаболен синдром, гојазност, хормонални промени вклучитено и нивоата на лептин и инсулин, животен стил (начин на исхрана, физичка активност) и фактори на инфламација, кои сите заедно може да се поврзани со АБ. До сега, најдобро издржаната хипотеза, која има потврда и од обдукциски наоди е дека ДМ тип 2 индуцира цереброваскуларна патологија, што води во влошување на мозочната функција, но ДМ тип 2 самиот по себе не води до АД патологија (23)

Во нашата студија, не најдовме статистички сигнификантна асоцираност помеѓу diabetes mellitus и Алцхајмеровата деменција. Во групата на пациенти со АД, само е 17,4% имаат дијагностициран ДМ, а хипергликемија е најдена кај 41.7%. Просечната вредност на гликемија во групата на пациенти е повисока од горната дозволена граница, но споредено со контролната група овие разлики се статистички неситнифкантни.

Во согласност со нашите резултати, се резултати од повеќе кохортни студии, кои покажаа дека ДМ го зголемува ризикот за АД, но не достигнаа статистичка значајност. Друга пак студија која ја испитувала асоцираноста на недијагностициран ДМ со АД, покажала статистички сигнификантно зголемен ризик за развој на АД. Според Канадската студија за здравје и стареење, ДМ не е сигнификантно асоциран со зголемен ризик за АД. Ротердамската студија, заклучи дека високи вредности за инсулин и инсулинска резистенција, а не висока гликемија се асоцирани со зголемен ризик за АД.

Еднозначен заклучок е тешко да се изведе. Иако повеќето студии известуваат за зголемен ризик за АД асоциран со ДМ, сепак резултати од други студии не достигнаа статистичка сигнификантност. Ваквата неконзистентност на наодите од студиите може да се должи на методолошка хетерогеност (34).

- ***Dyslipidemia, начин на исхрана и Алцхајмерова болест***

Високото серумско ниво на вкупен холестерол во средно животно доба е асоцирано со зголемен ризик за развој на АБ во подоцнежните години. Од друга страна, спонтано снижување на серумските концентрации на холестерол по средното животно доба, може да отсликува патолошки процес асоциран со веќе отпочната АБ и би можел да биде маркер за АБ (5). Носителите на APOE ϵ 4 алел имаат сигнификантно повисоки вредности на серум/плазма LDL(Low Density Lipoprotein) холестерол (110).

Студијата на Sparks, спроведена кај анимални модели (зајци хранети со храната богата со холестерол), укажува на влијанието на зголемената концентрација на циркулирачки холестерол врз развојот на невроинфламација, последователно нарушување на крвно-мозочната бариера и отпочнување на амилоидогенеза (111). Исхраната богата со заситени масти го удвојува ризикот за развој на АБ, а со транс-незаситени масти ризикот е три пати поголем (6). Систематската анализа на Anstey и соработниците, укажа на тоа дека зголемено ниво на вкупен холестерол во средно животно доба, но не и во трето животно доба е асоцирано со зголемен ризик за АД. Кога се анализираат сите резултати од студиите кои ја испитуваат асоцираноста на серумското ниво на холестерол и ризикот за АД, заклучоците не се јасни (34, 112). Во студијата на Yaffe и соработниците се заклучува дека високи вредности на LDL и вкупен холестерол се асоцирани со когнитивно нарушување, а намалување на нивното ниво би можело да биде дел од превентивна стратегија (113).

Резултатите од нашата студија се во согласност со резултатите од бројни други студии и ја препознаваат дислипидемијата како ризик фактор за Алцхајмерова деменција, која за два пати го зголемува ризикот за развој на АД. Во однос на третманот на дислипидемија, највисок процент на фармаколошки третирана дислипидемија има кај здравите контроли. Просечните вредности на плазма концентрацијата на вкупен холестерол во групата на пациенти со АД и потомци се повисоки од референтната вредност, а кај контролите е во граница на референтни вредности, но опишаните разлики се статистички несигнификантни. За одбележување е наодот за зголемени плазма концентрација за вкупен холестерол кај половина од испитаните потомци (50.9%), а фармаколошки третирани се само една третина од нив. Ова е особено битно да се потенцира, зашто повеќето студии ја препознаваат хиперхолестеролемијата во средно животно доба како ризик за развој на АД, а испитаните потомци, кои веќе се оптоварени

со фамилијарна историја и полигенски ризик фактори, дополнително имаат ризик фактор кој може и мора да се модифицира, односно третира. Според студијата на Nagga, зголемено ниво на плазма триглицериди во средно животно доба кај когнитивно здрави индивидуи, е асоцирано со развој на амилоид β и tau патологија во мозокот 20 години подоцна (114). Од анализираните плазма концентрации за триглицериди, не се доби статистички сигнификантна процентуална разлика меѓу групите.

Иако резултатите од кохортни студии кои ги проценуваат ефектите на Медитеранската диета укажуваат на потенцијална корист, сепак можно е истите да се должат и на други елементи на здрав стил на живеење (1). Според до сега достапните резултати, придржувањето до тн. Медитеранска диета, како тип на исхрана, може да е асоцирана со намален ризик за АД. Од друга страна, исхрана богата со заситени и транс-незаситени масти, може да го зголеми ризикот за АД (34).

Во однос на видот на диета, прифатена како стил на исхрана, во сите три анализирани групи, поголем процент учесниците во студијата се изјаснија дека консумираат балансирана храна, што подразбира скоро рамномерна застапеност на производи од животинско и растително потекло. Ова се должи и на поднебјето и географските карактеристики на земјата. Сепак, ограничувачки фактор за примена на Медитерански тип на исхрана кој подразбира консумација на риба, маслиново масло, јаткасти плодови, покрај зеленчук и овошје, е понискиот економски стандард на живеење, кој се одразува и на прехранбените навики.

- ***Obesitas и Алцхајмерова болест***

Дебелината предиспонира кон развој на ДМ тип 2, преку создавање на адипокини кои се клучни за процесите на метаболизмот, како и цитокини инволвирани во инфламаторните процеси. Yu и Ginsberg во својата студија упатуваат на тоа дека во услови на гојазност, во организмот се создаваат adiponectin, leptin, resistin, TNF- α и IL-6 и корелираат со степенот на инсулинска резистенција и хиперинсулинемија, кои пак директно или индиректно го зголемуваат ризикот за АБ (6, 115). Наспроти овие податоци, постојат студии како онаа на Faxen-Irving и соработниците, според која низок body mass index (BMI) и ниска телесна тежина делуваат како ризик фактори за развој на деменција и мозочна атрофија. Механизмите според кои промените на телесната тежина влијаат врз ризикот за развој на АБ не се сосема познати, но можно е да влијаат на инсулинската резистенција или да постои коморбидитет со ДМ тип 2 (6, 116). Висок BMI

или дебелина, особено од централен тип, на возраст околу 50г. е асоцирана со зголемен ризик за развој на деменција 20-25 г. подоцна, но висок ВМІ по 65 г. покажува обратна корелација со ризикот за деменција (5).

Дебелината има многу несакани ефекти врз општата здравствена состојба, во најголем дел асоцирани со метаболен синдром, отстапување во глукозната и липидна хомеостаза, кои пак од друга страна водат до кардиоваскуларни, бубрежни и цереброваскуларни компликации.

Пациенти со АД имаат помала телесна тежина, што може да се толкува во правец на тоа дека деменцијата води до негативен енергетски баланс поради малнутриција, но намалување на телесната тежина се јавува и пред клиничката манифестација на деменција, сугерирајќи дека слабеењето може да е манифестација на рана мозочна дисфункција. Понизок ВМІ кај пациенти со АД е асоциран со поизразена ЦНС патологија најдена на аутопсија (амилоидни плаки и неврофибриларни вретена), како и поизразени отстапувања во биомаркерите во ЦСЛ. Дебелината може да го зголеми ризикот за развој на АД во претклиничкиот стадиум преку модулација на биолошките процеси рано во патогенезата на АД (8).

Во нашата студија, кај мал процент од субјектите од сите три испитани групи беше присутна дебелина и не најдовме статистички сигнификантна поврзаност помеѓу дебелината и ризикот за развој на Алцхајмерова деменција.

Додека едни студии известуваат за асоцираност на дебелината, односно високиот ВМІ во средно животно доба со ризикот за развој на АД, други не наоѓаат таква поврзаност, а некои пак укажуваат на намален ризик за АД кај индивидуи со повисок ВМІ на постара возраст. Сумирано, заклучоците од студиите до сега направени за процена на асоцираноста на дебелината со ризикот за развој на АД се конфликтни (34).

- ***Никотин и Алцхајмерова болест***

Ефектите на никотинот сам по себе, се одразуваат врз зголемено ослободување на ацетилхолин, се зголемува бројот на никотински рецептори и на тој начин влијае врз подобрување на вниманието и процесирање на информациите. Од друга страна, Traber во својата студија укажува дека пушењето на цигари води до зголемен оксидативен стрес, формирање на слободни радикали, активирање на инфламаторна реакција, активација на фагоцитите и генерирање на понатамошен оксидативен стрес, процеси инволвирани во сложената патогенеза на АБ (6, 117).

Според студијата на Winblad, пушењето на цигари е асоцирано со 50-80% зголемен ризик за деменција, вклучително и пасивното пушење (1).

Резултатите кои ги добивме во студијата, потврдуваат дека пушењето на цигари е ризик фактор за развој на Алцхајмерова деменција и го зголемува ризикот за два и пол пати. Идентичен резултат добивме и кога анализиравме за изложеност на пасивно пушење кое го зголемува ризикот за развој на АД за два и пол пати.

Збирно гледано, сите систематски ревиски трудови заклучуваат дека пушењето го зголемува ризикот за АД, со нагласување дека ризикот постои само кај оние кои се актуелни активни пушачи, а не и кај оние кои претходно пушеле. Студијата на Williams и соработниците известува за зголемен ризик за развој на АД кај актуелни активни пушачи, но кои не се носители на APOEε4 (34).

Постојат силни докази кои го поддржуваат прекилот на пушење цигари кај индивидуи под ризик за АД. Сите овие превентивни стратегии ќе треба да се имплементираат многу рано во текот на животот, бидејќи развојот на когнитивната резерва започнува од детството и едукативниот ангажман и видот на професионална определба во животот (1).

- ***Алкохол и Алцхајмерова болест***

Систематските ревиски трудови кои збирно ги анализираат резултатите од бројни студии, заклучуваат дека конзумирање на мала до умерена количина на алкохол е асоцирано со намален ризик за АД (34). Според студијата на Winblad, користење на мала до умерена количина на алкохол е асоцирано со намалување на ризикот за АД за 30-40% (1). Rhem и соработниците, во систематската мета-анализа исто така заклучуваат дека мала до умерена употреба на алкохол во средно животно доба, е асоцирано со намалување на ризикот за когнитивно нарушување и деменција. Од друга страна, очекувано, прекумерна (зло)употреба на алкохол водело до промени во мозочните структури, когнитивно пропаѓање и зголемен ризик за сите типови на деменција (118).

Во однос на добиените податоци за консумацијата на алкохол во текот на животот, во нашата студија не најдовме статистички сигнификантна асоцијација помеѓу конзумирањето алкохол и Алцхајмеровата деменција, ниту како ризик. Ниту како протективен фактор. Ова делумно се должи и на (не)искреноста и отвореноста за одговори на прашање поврзано со консумација на алкохол, каде најчесто, културолошки условено, се добива негативен одговор.

- ***Трауматска повреда на глава и мозок и Алцхајмерова болест***

Систематските ревиски студии, не утврдија убедливо присуство на докази за тоа дека трауматска повреда на главата го зголемува ризикот за развој на АД. Сепак неколку студии известуваат дека претходна историја на повреда на глава или блага трауматска повреда на мозокот е асоцирана со зголемен ризик за развој на АД и други деменции и тоа на порана возраст. Post mortem студии, докажале присуство на амилоид β кај 30% од лицата кои починале по повреда на мозокот. Историја за повреда на главата е асоцирана со поголем степен на исталожување на амилоид β кај пациенти со БКР. Подлежечкиот механизам на развој на деменција по трауматска повреда на главата, вклучува дифузно аксонско оштетување и исталожување на $A\beta$ и tau (1).

Анализирајќи ги податоците за здобиена трауматска повреда на главата меѓу групата на пациенти со АД и здравите контроли, најдовме статистички сигнификантна поврзаност помеѓу здобиената траума на глава и ризикот за развој на АД.

Ризикот за развој на АБ е поголем кај индивидуи кои имале трауматска повреда на мозокот, а тој ризик е поголем кај носители на APOE $\epsilon 4$ алелот. Според мета анализата спроведена од Fleming и соработниците, ризикот за деменција е поголем кај мажи, но не и жени со предисторија за трауматска повреда на мозокот (6, 119).

Како заклучок од до сега анализираните студии, постои асоцираност помеѓу повреда на глава и ризик за АД. Оваа асоцираност важи за мажите, но не и за жените(34)

- ***Фактори од средината/професионална експозиција и Алцхајмерова болест***

Постојат контрадикторни резултати од студии кои го испитуваат дејството на професионалната изложеност на тешки метали, како олово и алуминиум, во улога на ризик фактори за АБ. Во неколку проспективни студии, утврдено е дека професионална изложеност на екстремно ниско-фреквентни електромагнетни полиња, го зголемува ризикот за развој на АБ (5).

Според студијата на Santibanez и соработниците, професионалната изложеност на пестициди, според дел од студиите може да го зголеми ризикот за развој на АД (120).

Во најголем процент, субјектите од трите анализирани групи во нашата студија, не биле изложени на хемикалии и нокси кои би можеле да се поврат со ризикот за развој на

АД. Според добиените резултати, не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност помеѓу изложеноста на хемикалии и развојот на Алцхајмерова деменција.

Анализирајќи го видот на хемикалии во подгрупата на експонирани пациенти со Алцхајмерова деменција, се доби податок дека 50.0% од експозицијата е на пестициди, 35.7% на неспецифицирани хемикалии, а 14.3% на олово. Дел од студиите известуваат дека професионална изложеност на пестициди може да го зголеми ризикот за развој на АД (34) .

- ***Физичка активност, активности во слободно време и ризик за Алцхајмерова болест***

Според студијата на Winblad и соработниците, редовната физичка активност, дури и со послаб интензитет како пешачење, го намалува ризикот за деменција за околу 40%(1). Скоро сите студии направени до сега известуваат за протективниот ефект што го има физичката активност во однос на АД (34). Редовната физичка активност во средно доба има силен протективен ефект и го намалува ризикот за развој на АБ во подоцнежните години, особено кај носителите на АРОЕ ε4 алелот (5). Според студијата на Reuben, редовната физичка активност ги намалува нивоата на С реактивен протеин и IL-6 (6, 121). Физичката активност не само што ги намалува васкуларните ризик фактори, туку го одржува и подобрува невропластицитетот, а може да делува и на неколку генски транскрипти и невротрофички фактори, кои се од значење за одржување на когнитивните функции (5). Аеробните активности постигнуваат когнитивен бенефит кај лица во претклинички и продромален стадиум на АД (1).

Резултатите добиени во нашата студија упатуваат на постоење на статистички сигнификантна асоцијација помеѓу физичката активност и ризикот за развој на Алцхајмерова деменција. Примена на редовна физичка активност (најмалку два пати во текот на седмицата) како дел од стилот на живеење и здрави навики, значајно е позастапена во групата на здрави контроли во однос на групата на пациенти со АД. Нашите резултати заклучуваат и потврдуваат дека примената на редовна физичката активност делува протективно во однос на Алцхајмеровата деменција.

Физичката активност, има повисоко ниво на докази за полезност во однос на сите до сега направени студии за ефикасност на фармаколошките и не-фармаколошките интервенции кај индивидуи во претклинички стадиум на АД. Токму затоа, од

невролошката комисија на Lancet, предводена од професорот Bengt Winblad, доаѓа препораката за рутинско вклучување на физичката активност како интервенција кај индивидуи под ризик за деменција. Оваа навидум мала промена, од јавно здравствен аспект, би имала голем ефект, а студиите заклучуваат дека намалување на физичката неактивност за 25%, може да превенира 1 милион заболени од АД во светот (1).

Физичка активност и когнитивна стимулација, имаат поволен ефект врз когнитивната функција и врз други индикатори за прогресија на деменција (34).

Повеќе студии, меѓу кои и студијата на Verghese и сор., укажуваат на протективниот ефект кои го имаат активностите во слободно време (хоби) како што се читање, свирење на музички инструмент, логички игри и танцување, врз развојот на деменција. Нивниот ефект врз намалување на ризикот за развој на деменција се одржал и по направените модификации во однос на когнитивниот статус на испитуваните (122). Когнитивна активност и ментална стимулирачка активност како читање, решавање крстозбор, логички игри, исто така се асоцирани со намален ризик за деменција. Социјална ангажираност и одржување на широка мрежа на пријателства и контакти, делува така што го намалува ризикот за деменција (1).

Поголем процент од учесниците од сите три групи во нашата студија, немаат активности во слободно време (хоби), а статистичката анализа откри сигнификантна асоцираност помеѓу активностите во слободно време и ризикот за развој на Алцхајмерова деменција. Поседување на активности во слободно време (хоби) делуваа протективно во однос на развојот на Алцхајмерова деменција.

- ***Депресивна епизода и стрес во средно животно доба како ризик фактори
Алцхајмерова деменција***

Дел од систематските ревиските студии известуваат за асоцираност помеѓу историја за претходна депресивна епизода и зголемен ризик за развој на АД.

Потребни се понатамошни истражувања да се одреди дали депресијата е ризик фактор за АД или ран симптом на болеста. Saczynski и споработниците, користејќи ги податоците од Framingham Heart Study, утврдиле дека депресијата е асоцирана со зголемен ризик за АД (123). Во заклучокот на мета- анализата на Hersi и сор. како и од групата на Winblad, стои дека постојат докази кои депресијата е асоцирана со зголемен

ризик за АД, иако нивната поврзаност на оската на времето сеуште не е сосем јасна (1, 34).

Преку анализа на податоците за претходна депресивна епизода во тек на животот кај пациентите со АД во нашата студија и здравите контроли, добивме резултати кои ги поддржуваат претходните известувања за тоа дека депресивна епизода во текот на животот, го зголемува ризикот за развој на Алцхајмерова деменција за три пати. Не е за занемарување и податокот дека ниту половина од пациентите со АД кои имале депресивна епизода, не биле лекувани, што е значително отстапува од релативно високиот процент на применета фармакотерапија за васкуларните ризик фактори (хипертензија, дислипидемија).

Според податоците добиени во студијата CAIDE во траење од 30 години, изложеност на стрес на работно место во тек на средно животно доба, го зголемува ризикот за подоцнежен развој на БКР и Алцхајмерова деменција (124). Други истражувања укажуваат на тоа дека долготраен стрес стимулира и поддржува неспецифични невродегенеративни процеси, кои не се патогномонични за АД (125).

Резултатите кои ние ги добивме во анализираните групи, упатуваат на статистички сигнификантна поврзаност помеѓу преживеан поголем стрес во периодот на средовечност и подоцнежниот развој на Алцхајмерова деменција. Преживеан поголем стрес во средовечен период од животот го зголемува ризикот за развој на Алцхајмерова деменција за два пати.

- *Степен на образование*

Постои конзистентност во сите студии дека високо едукативно достигнување рано во текот на животот е асоцирано со намален ризик за појава на Алцхајмерова деменција подоцна во животот (1).

Невропатолошките студии покажаа дека психосоцијалните фактори можат да ја модифицираат асоцираноста меѓу невродегенеративната патологија и когнитивните функции, зашто когнитивните способности може да се одржат на високо ниво кај индивидуи кои имаат изразена невропатологија, доколку користат когнитивно стимулирачки активности или имаат високо ниво на образование и социјален ангажман. Механизмот преку кој овие фактори успеваат да компензираат за патолошките промени

во мозокот, останува отворен за дискусија. Фокусот на актуелни интензивни и идни истражувања е концептот на тн. когнитивна резерва (1).

Заклучокот од 16 опсервациски студии е дека пониско ниво на едукација го зголемува ризикот за АД, а голем број студии ја поддржуваат хипотезата дека повисок степен на образование е асоциран со намален ризик за развој на АД. Дали нивото на едукација е навистина ризик, односно протективен фактор за АД или влијае врз одложување на клинички манифестниот стадиум на болеста, останува за отворена дискусија и предизвик за нови истражувања. Во Канадската студија за здравје и стареење, ниското ниво на образование, дефинирано како помалку од 9 г. образование, било асоцирано со зголемен ризик за АД. Дел од студиите го анализираат ефектот на когнитивен ангажман подоцна во тек на животот (по 65г) и укажуваат на негов протективен ефект врз развојот на АД (34).

Нашата студија, анализирајќи го степенот на образование на учесниците, покажа дека образованието под девет години (основно образование) го зголемува ризикот за развој на Алцхајмерова деменција за 8 пати.

Повеќе студии укажуваат на протективниот ефект на повисокиот степен на образование врз развојот на АБ, но социјализацијата и учество во физички и ментално стимулативни активности во средно и трето доба, исто така имаат протективна улога. Многу пресечни и лонгитудинални студии известуваат за улогата на нискиот степен на образование, кој често е во корелација и со социоекономскиот статус, како ризик фактор за развој на АБ (5). Од друга страна, повисокиот степен на образование делува протективно во однос на развојот на АД, но анализиран во однос на текот на болеста, е асоциран со побрза когнитивна детериорација меѓу пациентите со АД. Објаснувањето доаѓа од хипотезата за когнитивна резерва, според која високиот степен на образование, токму поради когнитивната резерва, ја одложува клиничката манифестација на АД, заради што при поставување на дијагнозата во стадиум на деменција, патолошките промени и оштетувањето на мозокот се напреднати. Повисокото образование води до побрза когнитивна детериорација во стадиумот на деменција, но не е асоцирано со повисока стапка на морталитет (34).

6.5 ПРЕДИКТОРИ ЗА РАЗВОЈ НА АЛЦХАЈМЕРОВА ДЕМЕНЦИЈА И ПРЕВЕНТИВНИ СТРАТЕГИИ

Со продолжување на животниот век, бројот на заболени со Алцхајмерова деменција ќе продолжи да расте. Аголот од кој се гледа на Алцхајмеровата болест се промени, од болест на старата популација, сега на неа се гледа како на болест која се развива во тек на долг период од животот. Резултатите на оваа студија, како и резултатите од бројни студии, разгледани во претходната дискусија, уште еднаш потврдија дека генетските фактори, васкуларните ризик фактори и психосоцијални фактори, во комплексна меѓусебна интеракција влијаат на (пато)физиолошките процеси во мозокот во долгиот латентен период. Според овие ризик фактори, креирани се модели за процена на ризик за развој на деменција. Покрај разликите меѓу популационите групи, возраста, нискиот степен на едукација и васкуларните ризик фактори се идентификувани како клучни фактори на ризик во сите предикторни модели. Предикторните модели за пресметување на ризик за развој на АД може да помогнат да се идентификуваат индивидуи под ризик, кои може да имаат корист од различни интервенции. Европската иницијатива за превенција на деменција (European Dementia Prevention Initiative - EDPI) охрабрува размена на информации меѓу различни рандомизирани контролирани студии, а најпознатите студии кои ги проценуваат ефектите на превентивните стратегии кај АД се Финската геријатриска интервентна студија за превенција на когнитивно нарушување и инвалидитет [Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER)], студијата за превенција на деменција преку интензивен третман на васкуларните ризик фактори [Prevention of Dementia by Intensive Vascular Care (preDIVA)] и студијата за превенција на АД преку делување на повеќе домени [Multidomain Alzheimer Prevention study (MAPT)]. Фокусот на истражување на полето на деменцијата се промени, од идентификација на потенцијални ризик фактори кон користење на овие информации за развој на интервенции со цел превенција или одложување на почетокот на стадиумот на деменција, како и идентификација на групи под висок ризик кои би се вклучеле во интервентни студии (126).

Прецизна идентификација на индивидуи со висок ризик за развој на АД, би имало влијание не само на клиничката пракса, туку и при изборот на инклузионите критериуми за клинички студии и развој на превентивни стратегии. Сеуште не постои еден

препорачан предиктивен модел за развој на АД, иако ова прашање во тек на последната деценија се повеќе се актуелизира, а превенцијата на деменција е високо на листата на приоритети на многу земји во Европа и светот. Во студијата на Tang и соработниците даден е систематски ревиски приказ на развојот на предиктивните модели според трудовите објавени во временскиот период од 2010 до 2014г. Анализирани биле 1234 труда, а 21 од нив ги задоволите инклузионите критериуми .

Предиктивните модели за развој на АД, може да се поделат во неколку категории според варијаблите кои ги вклучуваат:

1. Демографски модели

2. Когнитивни модели (вклучуваат когнитивни тестови за испитаници со или без субјективни когнитивни поплаки)

3. Модели со индикатори за здравствената состојба

4. Модели кои вклучуваат генетски ризик фактори како APOE статус, PICALM (Phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein), CLU (Clusterin) и други гени асоцирани со АД (на пр. BIN1, CR1, ABCA7, MS4A6A, MS4A4E, CD2AP, ERHA1 и CD33), поединечно или во комбинација со не-генетски варијабли

5. Мултиваријабилни предикторни модели, кои инкорпорираат демографски фактори, индикатори на здравствената состојба и фактори асоцирани со стилот на живеење (127).

Се проценува дека предиктивните модели за процена на ризикот за развој на деменција кај средовечни или постари индивидуи, валидизирани, имаат прецизност од околу 70-80%. На нездравниот животен стил и кардиометаболните ризик фактори, отпаѓа се најголем дел од индикаторите користени во предиктивните модели (1).

Основната идеја на оваа докторската теза е токму идентификација на предикторните фактори за развој на Алцхајмерова деменција. Истите во иднина би се инкорпорирале во мултиваријабилен предикторен модел за развој на АД кој би се применувал кај индивидуи во средно животно доба, а особено кај индивидуи кои имаат фамилијарна оптеретеност со АД.

Во следните редови накусо се опишани некои од најчесто користените предикторни модели за развој на АД произлезени од различни студии, а кои послужија како основа при креирање на дизајнот на студијата.

- **CAIDE (Cardiovascular Risk Factors, Aging and Incidence of Dementia)**
предикторен модел

CAIDE е користен во проспективна студија спроведена врз 1409 учесници од Финска, на возраст од 39-64г.(128). Развиен со цел да овозможи идентификација на индивидуи под зголемен ризик за развој на деменција, на кои им е неопходна превентивна интервенција со цел да се намали нивниот ризик. Пресметувањето на ризик за развој на деменција со користење на CAIDE, темели на процена на застапеноста на повеќе ризик фактори, а преку пресметка која како варијабли ги вклучува:

возраст, хипертензија, хиперхолестеролемија, физичка неактивност, дебелина и степен на образование. CAIDE предиктивниот модел за процена на ризикот за развој на деменција е валидизиран и преку студии кај мултиетничка популација во САД. Направени се студии со вклучување и на други ризик фактори асоцирани со деменција како централен тип на дебелина, депресивно расположение, diabetes mellitus, траума на глава, нарушена белодробна функција и пушење на цигари, но не се зголемила неговата сензитивност и прецизност при предвидување на ризикот за развој на деменција.

- **ANU-ADRI (Australian National University AD Risk Index)**

ANU-ADRI (АД ризик индекс на Австралискиот национален универзитет) е креиран како тест за само-проценка на ризикот за развој на АД подоцна во тек на животот (над возраст од 60г.)(129). Во себе вклучува 11 ризик фактори и 4 протективни фактори во однос на АД: возраст, степен на едукација, пол, BMI, diabetes mellitus, депресија, серумско ниво на холестерол, трауматска повреда на главата, пушење цигари, употреба на алкохол, физичка активност, изложеност на пестициди, степен на социјализација, когнитивна активност и користење на риба во исхраната (127, 129). Валидизацијата на овој предикторен тест проверена во неколку студии, покажа дека поседува умерен степен на дискриминација и предикција на деменција(127).

Се чини дека најдобри предикторни модели се оние кои инкорпорираат демографски фактори, индикатори на здравствената состојба, фактори поврзани со стилот на живеење и генетски ризик фактори. Она што кај CAIDE недостасува е калкулирање на ризикот за развој на АД дополнет со APOEε4 статусот и позитивна фамилијарна историја за АД, но со оглед на фактот дека генетскиот фактор не е во групата на модифицирачки ризик фактори, нема соодветна интервенција за надминување

на конкретниот генетски ризик. Дополнувањето со новите non-APOE генетски ризик фактори не резултирало со сигнификантно зголемување на дискриминативната прецизност на предикторните модели (130).

Проценката вели дека една третина од сите случаи на АД се предизвикани од 7 ризик фактори: хипертензија во средно животно доба, diabetes mellitus, физичка неактивност, дебелина во средно животно доба, депресија, пушење на цигари, низок степен на образование.

Најголемата добивка од спроведената студија е идентификација на ризик и предикторни фактори за развој на Алцхајмерова деменција за нашата популација на територија на Р Македонија. Одредени ризик и прогностички фактори се застапени повеќе и со поголем удел на одредени географски подрачја и кај конкретни популации, поради што е потребна модификација, како на предикторниот модел, така и на превентивните стратегии кои би се развивале во блиска иднина.

Резултатите кои ги добивме од студијата, како поединечни статистички сигнификантни предиктори за развој на Алцхајмерова деменција ги идентификуваат: присуство на APOE ϵ 4 алел, машкиот пол, руралната средина како место на живеење, низок степен на образование (под 9 години), пушење на цигари и пасивно пушење на цигари, трауматска повреда на главата во текот на животот, хипертензија, дислипидемија, депресивна епизода во тек на животот, преживеан поголем стрес во средно животно доба и позитивна фамилијарна историја за деменција (веројатно АД). Протективно во однос на развојот на Алцхајмерова деменција делуваат: физичката активност и негување на активности во слободно време (хоби, когнитивно стимулирачки активности, социјализација)

Со мултипла анализа се потврди дека присуството на APOE ϵ 4 алел, машки пол позитивна фамилијарна историја за деменција, присуство на дислипидемија, здобиена траума на главата и низок степен на едукација (образование ≤ 9 години) се предиктори за Алцхајмерова деменција, а физичката активност има протективна улога.

Намалување на 10-20% на овие ризик фактори, може да ја намали преваленцата на АД за 8-15% до 2050г., што само го истакнува потенцијалот на превентивните стратегии (131). Според студијата на Qui и сор. и други студии, присуството на мултипли васкуларни ризик фактори или повисок васкуларен ризик скор, се предиктори за развој на АД. Сепак има и такви студии кои не ја потврдуваат асоцираноста на постоењето на мултипли васкуларни ризик фактори и ризикот за развој на последователна АД (34, 132).

Мултимодалната интервенција во FINGER студијата се состоела од препорака за тип на исхрана, план за физичка активност, когнитивен тренинг и мониторирање и корекција на васкуларните и метаболни ризик фактори. FINGER студијата покажа дека кај испитуваните субјекти кои на почеток на студијата биле со зголемен ризик за развој на деменција, по примена на интензивна мултимодална интервенција врз ризик факторите асоцирани со животниот стил во тек на 2 години, имале сигнификантно подобрување на когнитивните функции, глобалниот когнитивен скор во групата испитуваната група биле за 25 % повисоки во однос на контролната група. Ова е прв доказ дека когнитивните функции може да се одржуваат или подобрат кај постари индивидуи (133).

6.5.1 Евалуација на ризик и предикторни фактори за развој на Алцхајмерова болест кај средовечни потомци на пациенти со спорадична Алцхајмерова деменција

Постојат се повеќе докази за тоа дека патолошките промени во мозокот конзистентни со Алцхајмеровата болест отпочнуваат децении пред да се појават клинички детектибилните симптоми на болеста. Оттука и обидите да се карактеризира оваа долга претклиничка фаза на болеста, сè со цел да се разбере индивидуалниот ризик за развој на деменција и да се отпочне третманот рано во развојот на болеста (што биде достапен). Токму поради ова, бројни истражувања се посветени на пронаоѓање на биолошки и когнитивни маркери за идентификација на почетокот на симптоматската АД (134). Постојење на фамилијарна историја за Алцхајмерова болест го зголемува ризикот за развој на АД. Постојат докази од студии според кои постоењето на фамилијарна историја за АД може да влијае на епизодичната меморија дури кај когнитивно здрави индивидуи (134). Само неколку студии прават евалуација на комбинираниот ефект од присуството на APOE $\epsilon 4$ алел и фамилијарната историја за Алцхајмерова деменција. Во својата лонгитудинална, проспективна студија во траење од 6 години, Huang и соработниците заклучиле дека фамилијарната историја за деменција е асоцирана со зголемен ризик за развој на деменција кај потомците, но само кај носителите на APOE $\epsilon 4$ алел. (135). Duaga и соработниците го евалуирале комбинираниот ефект на позитивната фамилијарна историја за АД и присуството на APOE $\epsilon 4$ врз возраста на почеток на АД, а заклучиле дека фамилијарната историја и APOE $\epsilon 4$ статусот делуваат како независни ризик фактори и делуваат така што се надополнуваат. Индивидуите носители на APOE $\epsilon 4$ и фамилијарна историја за АД биле помлади при почетокот на болеста отколку оние

само со позитивна фамилијарна историја. Во заклучокот од студијата се наведува дека позитивната фамилијарна историја за АБ и присуството на АРОЕ $\epsilon 4$ алелот имаат негативен ефект врз когницијата со одминување на времето. Овој ефект е сигнификантен кај оние испитаници кои ги имаат и двата ризик фактори, што може да упатува на влијанието и на други гени, покрај АРОЕ генот во одредувањето на ризикот и манифестацијата на АБ (136). Позитивна фамилијарна историја за АД е асоцирана со невробиолошки индикатори како промени во хипокампалната структура, волумен на сива маса, интегритет на бела маса, глукозен метаболизам, исталожување на амилоид, што оправдано ги класифицира потомците на пациентите со АД во категорија под ризик (134, 137). Постоењето на позитивна фамилијарна историја за АД и ризикот за развој на АД кај потомците најчесто се поврзува со присуството на АРОЕ $\epsilon 4$ алел, но сепак, ефектот на фамилијарната историја е покомплексен и може да се објасни со присуство на други не-АРОЕ генетски фактори, цереброваскуларни болести, diabetes mellitus, социо-економски статус, (не)прифаќање на здрав животен стил, степен на образование и развивање на когнитивна резерва. Според студијата на Donix и соработниците, фамилијарната историја претставува независен когнитивен ризик фактор кој не се објаснува само со присуството на АРОЕ $\epsilon 4$ алел (137). Друга студија упатува на тоа дека ефектот на АРОЕ $\epsilon 4$ е потенциран при постоење на позитивна фамилијарна историја за АД (134). Мета-анализите заклучуваат дека позитивната фамилијарна историја за АД за три пати го зголемува ризикот за развој на АД кај потомците, независно од полот (34).

Оправданоста за вклучување на потомците на пациентите со дијагностицирана Алцхајмерова деменција во студијата, се потврди и со резултатите добиени од нашата студија. Постоењето на фамилијарна историја за деменција според нашите резултати, претставува ризик фактор за АД и го зголемува ризикот за развој на болеста за три и пол пати.

Оттука може да заклучиме, дека само по основ на фамилијарната историја за Алцхајмерова деменција, потомците на пациентите со АД вклучени во студијата се во категорија со зголемен ризик. Дополнително, алелната фреквенција за $\epsilon 4$ во групата на потомци е повисока од истата во контролната група, но нема статистичка сигнификантност. Генотипизацијата за АРОЕ не потврди присуство на хомозиготи за $\epsilon 4$ во групата на потомци, а 1/3 од нив се хетерозиготи за $\epsilon 4$, што според нашата студија го зголемува ризикот за АД за три пати. Кај 1/3 од потомците, има повеќе од 2 члена во семејството со деменција, а според нашата студија постои статистички сигнификантна асоцираност помеѓу бројот на членови со деменција во семејството и ризикот за развој

на Алцхајмерова деменција, што најверојатно се должи на полигенско наследување. Кај сите испитани субјекти, кај кои фамилијарната историја за деменција, упатува на можно автозомно доминантно наследување, даден е совет за генетско тестирање за APP, PSEN1 и PSEN2 кај заболениот родител (пресимптоматско генетско тестирање за АД сеуште не се препорачува, пред сè поради недостатокот на третман кој би ја излекувал болеста, што во иднина веројатно ќе се промени). Не најдовме статистички сигнификантна поврзаност помеѓу позитивната фамилијарната историја за деменција и возраста на почеток на болеста (<65 и ≥ 65 г).

Со оглед дека нискиот степен на образование (<9 години) беше идентификуван како предиктор за развој на АД во нашата студија, оптимистички е податокот дека 43,6% од потомците имаат високо образование (над 17г.) кое ќе обезбеди когнитивна резерва и би можело делумно да го намали ризикот за АД кој произлегува од фамилијарната историја, односно генетските фактори, кои не се модифицирачки. Во групата на потомци на пациенти со АД нема ниту еден заболел од diabetes mellitus, но хипергликемија е регистрирана кај 27.3%. Податок за постоење на дислипидемија добивме кај 10.9% од потомците, а при лабораториската анализа во нашата студија, хиперхолестеролемија е најдена кај 50.9%. Хипертензија е дијагностицирана кај 16.4%, пушачи се 23.6%, само 1/3 имаат редовна физичка активност, а 1/2 немаат воопшто активности во слободно време. Кај сите потомци на пациенти со АД, во согласност со откриените модифицирачки ризик фактори дадени се препораки и совет за намалување на ризикот, како за Алцхајмерова деменција, така и за подобрување целокупната здравствена состојба што произлегува од прифаќањето на здрави животни навики.

Со оглед на скромните истражувања во областа на деменциите, а особено кога станува збор за Алцхајмеровата деменција на територија на Р Македонија до сега, генотипизацијата за APOE $\epsilon 4$ кај болните со Алцхајмерова деменција и нивните потомци, идентификацијата на доминантните ризик и предикторни фактори за развој на болеста, дел од нив во категоријата на модифицирачки ризик фактори, отвора нови перспективи, како на полето на невронауката во Р Македонија, така и на полето на развој на превентивни стратегии за справување со епидемијата на 21 век. Во иднина истражувањето би можело да продолжи како проспективна студија, со следење и годишни невропсихолошки тестирања на субјектите од втората испитувана група (потомци), особено оние кои имаат присуство на $\epsilon 4$ алел и повеќе од два модифицирачки ризик фактори, со цел навремено откривање на евентуална когнитивна дисфункција во стадиум на благо когнитивно растројство, примена на биомаркери за евентуална *in vivo*

рана дијагноза на АБ и во блиска иднина, навремено отпочнување на ефикасна етиопатогенетски заснована терапија. На овој начин со најголема точност би се евалуирале претпоставените од конкретната студија, ризик и предикторни фактори за развој на Алцхајмерова деменција.

6.5.2 Идни смерници и перспективи

Блиската иднина многу веројатно ќе понуди терапија за Алцхајмеровата болест, но истата би постигнала ефект во смисол на спречување на развојот или успорување на прогресијата на болеста, само и исклучиво доколку се даде во претклинички стадиум на болеста или во стадиум на благо когнитивно растројство. Ниту еден лек во блиска или далечна иднина нема да покаже ефикасност кога процесот на невродегенерација е напреднат и голем дел од невроните се иреверзибилно загубени преку процесот на апоптоза. Затоа, како никогаш до сега во невронауката и медицината воопшто, професионалците се соочени со мошне тешка задача, но истовремено и предизвик, за идентификација на “пациенти“ во стадиум на Алцхајмерова болест кога клинички се когнитивно здрави, а тоа значи да се дијагностицира болест без симптоми. За таа цел потребно е токму преку користење на предиктори или предикторен модел за развој на Алцхајмерова деменција, да се идентификуваат потенцијалните идни пациенти, проспективно да се следи нивниот когнитивен статус, а паралелно да се спроведува превентивна стратегија преку делување на модифицирачките ризик фактори. Кај оние индивидуи кај кои сензитивна батерија на невропсихолошки тестови ќе покаже отстапување од стандардните норми за когнитивните функции модифицирани според возраста, ќе се применат инвазивни и економски издашни дијагностички методи (лумбална пункција со анализа на ликворни биомаркери за Алцхајмерова болест и PET амилоид и/или PET tau сликовен приказ на мозокот), сè со цел навремено поставување на дијагноза и отпочнување на третман.

За жал и по 113 г. од откривањето на Алцхајмеровата болест, во 21 век, сеуште не постои лек кој ја излекува, спречува или успорува прогресијата на оваа болест. Многу обиди за развој на терапија која го модифицира текот на АБ завршија неславно, а другите кои сеуште се во стадиуми на клинички испитувања не ги даваат посакуваните резултати. Сè посигурните докази за долгиот претклинички, асимптоматски период на болеста,

децении пред да се појават првите симптоми, ги охрабри истражувачите да применат антиамилоидна терапија во клинички студии кај асимптоматски индивидуи со докажано присуство на биомаркери за постоење на невропатолошки промени во мозокот конзистентни со АД. Дури и ако ваквиот пристап се покаже како корисен и се пронајде ефикасен лек, неговата применена ќе значи избор на целна популација која ќе се третира, а ќе треба да се развијат и screening процедури за идентификација на популација под ризик за АД. Дополнително, со математички модели е утврдено дека 2/3 од индивидуите кои имаат одреден степен на истолажување на амилоид, никогаш не развиваат деменција. Овој податок, како и податокот за тоа дека многу од лековите во кои беше инвестирана голема надеж, не покажаа терапевтски успех во претклиничкиот стадиум на АД, доведе до тоа да се зголеми интересот и да се бараат стратегии за примарна и секундарна превенција на АД (7). Деменцијата не е неизбежна последица на стареењето. Генетската предиспозиција во интеракција со фактори од средината во тек на животниот век, придонесуваат кон развој на патолошки процес кој клинички се манифестира со деменција. Сепак, познато е дека некои индивидуи, без разлика на должината на животниот век (па дури и до 100-тата година) не развиваат Алцхајмерова болест, што докажува дека некои индивидуи се способни да живеат многу долго без да се развие когнитивна детериорација. Една невропатолошка популациона студија на лица постари од 90г., по извршена аутопсија утврдила дека околу 50% од лицата на 90 години или повеќе, кои клинички манифестирале деменција, во мозокот немале доволно невропатолошки промени со кои би се објаснила когнитивната дисфункција. И обратно, кај скоро 1/3 од многу старите индивидуи, може да се најде умерено или многу високо ниво на АД патологија во мозокот, а при тоа да немаат когнитивно нарушување и клиничка слика на деменција. Асоцираноста помеѓу патолошките знаци за АД во мозокот (невритични плаки и неврофибриларни вретена) и клиничкиот синдром на деменција, е многу послаба кај најстарите стари лица отколку кај помалку старите индивидуи. Токму овие откритија, упатуваат на тоа дека постојат компензаторни механизми (како повисок степен на образование, социјализација, намалување на кардиоваскуларните и метаболни ризик фактори) со кои се одржува мозочната резерва (мозочен волумен, број на неврони и густина на синапси) и когнитивната резерва (способноста на мозокот да ги користи невроналните мрежи поефикасно како и да регрутира и алтернативни невронални мрежи во присуство на патолошки процес(и)). Мозочната и когнитивната резерва овозможуваат да се толерира извесна количина и екстензивност на АД патологија во мозокот, без да има клиничка манифестација на

дементен синдром, дури и кај носители на гени кои предиспонираат развој на АД како што е присуството на APOEε4 алел (1).

За да се одложи почетокот на стадиумот на деменција, оптималниот временски прозорец за превентивни интервенции е во периодот на млади адулти (18-34г) или средно животно доба (35-64), а интервенциите би биле поефикасни доколку делуваат на мултипли ризик фактори истовремено (1).

Од јавно-здравствен аспект, интервенциите, клиничките студии и третманите може да се класифицираат како примарна, секундарна и терцијарна. Примарната превенција има за цел да ја намали инциденцата на АД преку превентивни мерки кај општата популација, пред болеста да отпочне, промовирајќи добро општо здравје (промоција на здрав животен стил) и елиминирајќи ги потенцијалните предизвикувачи на болеста (модификација на кардиоваскуларните и метаболни ризик фактори). Секундарната превенција се спроведува кај лица во претклинички стадиум на болеста, со цел да се превенира прогресија кон стадиум на деменција. Можеби термин кој подобро ги објаснува интервенциите во стадиум на продромална АД, а поради континуумот на подложечката патобиологија е **одложување** наместо терминот **превенција**. Превентивните стратегии треба да започнат во средно животно доба. Систематска анализа на бројни студии кои го анализираат ефектот на седумте модифицирачки ризик фактори асоцирани со АД (низок степен на образование, пушење, diabetes mellitus, дебелина, депресија и физичка неактивност), упатува на заклучок дека со само 10% намалување на ефектот на овие ризик фактори, потенцијално ќе превенира и до 1.1 милион случаи на АД годишно во светот. Пресметано е дека со одложување на почетокот на стадиумот на деменција во склоп на Алцхајмеровата болест за 5 години, ќе се преполови преваленцата на АД, а одложување и за само 2 години ќе има сигнификантен ефект врз општеството и економијата (1). Намалување за 20% на модифицирачките ризик фактори за АД, во 2050г. ќе значи намалување на бројот на заболени за 8.47%, но сепак вкупниот број на пациенти со АД ќе биде за 148% поголем отколку во 2010г., поради стареење на населението (7).

Идентификацијата на доминатните модифицирачки ризик и предикторни фактори кај пациентите со Алцхајмерова деменција во нашата популација и територија, има големо значење со цел креирање на превентивни стратегии за Алцхајмерова деменција. Оригиналноста и вредноста на така креирана превентивна стратегија, произлегува од идентификацијата на модифицирачките ризик фактори кои може да се разликуваат во

степенот на нивно влијание врз развојот на АД, на различни географски територии, етноси и социјални структури.

Алцхајмеровата болест се повеќе се разгледува како хетерогено заболување, повеќе како синдром отколку една болест, кој има полигенска основа и мултипли ризик фактори кои индуцираат долг процес на невродегенерација. Оваа промена на гледиштето и начин на размислување е патот до развој на нови терапевтски стратегии (31, 138). Една терапевтска можност е да се делува на амилоид β , но се чини дека овој терапевтски пристап ќе биде делотворен само за пациенти со фамилијарната автозомно доминантна форма на АД, кај која зголемена продукција на амилоид β постои уште од самото раѓање. Кај најголемиот дел останати случаи кои се со спорадична АД, исталожувањето на А β најверојатно е доцна последица на нарушени метаболни процеси (1).

Иднината најверојатно ќе донесе сознанија и можности, не само за рана дијагноза во претклинички стадиум на болеста, туку и за диференцирање на подтипови на болеста врз основа на доминантниот патогенетски механизам и во согласност со тоа корење на терапија по мерка за секој пациент, познавајќи ја неговата генетска основа, патобиологија и присутни модифицирачки ризик фактори.

7. ЗАКЛУЧОЦИ

- Алцхајмеровата деменција не е неизбежна последица на стареењето. Идентификацијата, особено на модифицирачките ризик и протективни фактори за АД, претставува основа за развој на превентивни стратегии и интервенции.
- АРОЕ генотипизацијата е прво генетско истражување направено во Р Македонија кај пациенти со Алцхајмерова деменција со кое добивме увид за АРОЕε4 алелната фреквенција, која покажува демографско-географски варијации. Според добиените резултати од нашата студија, присуството на АРОЕε4 алелот, претставува предикторен фактор за развој на Алцхајмерова деменција и го зголемува ризикот за развој на болеста за три пати.
- Просечната возраст на почеток на Алцхајмерова деменција кај нашата испитувана група е 68.4 г., што е многу порана манифестација на болеста во однос на известувањата кои доаѓаат од други студии и бара понатамошна евалуација.
- Со оглед на високиот процент (22,9%) на пациенти со Алцхајмерова деменција со почеток на возраст под 65 г. потребни се дополнителни генетски анализи кај подгрупата на пациенти со АД со ран почеток, со цел да се одреди присуството на детерминистички моногенетски мутации во гените за APP, PSEN1 и PSEN2, или GWAS со цел одредување на присуство на други полигенски мутации кои сами за себе не се доволни за настанување на Алцхајмерова деменција, но во асоцијација со генот за АРОЕ може да влијаат на возраста на почеток на болеста.
- Нашата студија, како поединечни статистички сигнификантни предиктори за развој на Алцхајмерова деменција ги идентификува: присуство на АРОЕ ε4 алел, машки пол, рурална средина како место на живеење, низок степен на образование (под 9 години), пушење на цигари и пасивно пушење, трауматска повреда на главата во текот на животот, хипертензија, дислипидемија, депресивна епизода во тек на животот, преживеан поголем стрес во средно животно доба и позитивна фамилијарна историја за деменција. Физичката активност и негување на активности во слободно време (хоби, когнитивно

стимулирачки активности, социјализација) делуваат протективно во однос на развојот на АД.

- Со мултипна анализа се потврди дека присуството на APOEε4 алел, машки пол позитивна фамилијарна историја за деменција, присуство на дислипидемија, здобиена траума на главата и низок степен на едукација (образование ≤ 9 години), се предиктори за Алцхајмерова деменција, а физичката активност има протективна улога.
- Постоењето на хипертензија е сигнификантно асоцирано со развојот на Алцхајмерова деменција, претставува ризик фактор и нејзиното присуство го зголемува ризикот за развој на АД за два пати.
- Корелацијата меѓу модифицирачките ризик фактори (хипертензија, diabetes mellitus, obesitas, дислипидемија и степен на физичка активност) врз возраста на почеток на АД, покажа дека единствено присуството на хипертензија е сигнификантно асоцирано со порана клиничка манифестација на симптомите на АД. Може да се заклучи, дека со агресивен третман на хипертензија, особено во средно животно доба кај генетски приемчиви индивидуи, може да се одложи почетокот на клиничката манифестација на стадиумот на деменција, а со тоа да се добијат години на квалитетен живот.
- Дислипидемијата претставува ризик фактор и за два пати го зголемува ризикот за развој на Алцхајмерова деменција.
- Постоењето на фамилијарна историја за деменција според резултатите на студијата, претставува ризик фактор за АД и го зголемува ризикот за развој на болеста за три и пол пати. Потомците на пациенти со АД се група под ризик кај која треба да се примени когнитивен screening и превентивни стратегии.
- Зголемена плазма концентрација на вкупен холестерол е најдена кај половина од испитаните потомци на пациенти со АД, а фармаколошки третирани се само една третина од нив. Ова е особено битно да се потенцира, зашто повеќето студии ја препознаваат хиперхолестеролемијата во средно животно доба како ризик за развој на АД, а испитаните потомци, кои веќе се оптоварени со фамилијарна историја и полигенски ризик фактори, дополнително имаат ризик фактор кој може и мора да се модифицира, односно третира. Скоро половина од потомците (49.1%) немаат хоби и активности во слободно време, а 43.6% немаат редовна физичка активност, фактори за кои и нашата студија потврди

дека имаат протективна улога и го намалуваат ризикот за развој на АД. Оптимистички е податокот дека 43,6% од потомците имаат високо образование (над 17г.) кое ќе обезбеди когнитивна резерва и би можело делумно да го намали ризикот за АД кој произлегува од фамилијарната историја за деменција.

- Депресивна епизода во текот на животот го зголемува ризикот за развој на Алцхајмерова деменција за три пати. Не е за занемарување и податокот дека ниту половина од пациентите со АД кои имале депресивна епизода, не биле лекувани, што значително отстапува од релативно високиот процент на применета фармакотерапија за васкуларните ризик фактори (хипертензија, дислипидемија).
- Образованието под девет години (основно образование) го зголемува ризикот за развој на Алцхајмерова деменција за 8 пати.
- Статистички значајниот протективен ефект на живеењето во град, наспроти рурална средина, може да се толкува во однос на можностите за стекнување на повисоки нивоа на едукација во градска средина и социјален ангажман.
- Пушењето на цигари е ризик фактор за развој на Алцхајмерова деменција и го зголемува ризикот за два и пол пати. Идентичен резултат добивме и кога анализиравме за изложеност на пасивно пушење кое го зголемува ризикот за развој на АД за два и пол пати.
- Во анализираната група на пациенти со Алцхајмерова деменција, со најмал процент се застапени пациентите во лесен стадиум на деменција, а повеќе од две третини отпаѓаат на умерен и тежок стадиум на деменција (25.7% - лесен стадиум на деменција, 36.8%-умерен стадиум на деменција и 36.1%-тежок стадиум на деменција)
- Просечното доцнење при поставување на дијагнозата за Алцхајмерова деменција во однос на појавата на први симптоми, изнесува 2.2 години. Потребна е едукација, како на општата, така и на професионалната јавност за рано препознавање на симптомите на Алцхајмерова болест.
- Нашата студија не ги оправда иницијалните оптимистички очекувања за користење на плазма концентрација на tau како дијагностички биомаркер за АД, за разлика од неговата докажана улога на ликворен биомаркер, ниту пак ја поддржа улогата на инфламаторните цитокини (TNF- α и IL-1 β , IL-6) и VCAM-1 како плазма биомаркери за АД. Потрагата по биомаркери со висока

предиктивна вредност во стадиумот на пре-деменција на Алцхајмерова болест, треба да продолжи и да се поддржи, особено потрагата по крвни биомаркери за АД, кои не изискуваат сериозна инвазивна процедура, ниту економски издашна технологија за анализа. Крвните биомаркери за АД би можеле да се користат како screening алатка за општата популација.

- Загрижувачки висок е процентот на користење на антипсихотици (22.9%) кај пациентите со АД кои се асоцирани со зголемен ризик за кардиоваскуларен морталитет. Со цел да се намалат симптомите од спектарот на БПСД кои се најчеста причина за воведување на антипсихотици и бензодијазепини во третманот на пациенти со АД, потребно е да се воведат нефармаколошки терапевтски интервенции и психоедукација на семејствата и негувателите на пациентите со цел препознавање, избегнување и отстранување на факторите кои ги предизвикуваат овие поведенија.
- Најголемиот дел од пациентите со Алцхајмерова болест живеат со сопругникот или поширокото семејство (потомци и нивно семејство), а само 3.5% се сместени во дом за нега. Овој податок зборува за опстојување на традиционалното семејство во овој регион од светот, на кое паѓа најголемиот товар од негата и грижата за болниот со АД. Со бранот на миграции на млади генерации, ваквото традиционално семејство во блиска иднина ќе ја изгуби улогата која во моментот ја има и надоаѓачкиот голем број на пациенти со Алцхајмерова деменција ќе претставува голем социјален проблем. Затоа потребни се реформи во социјалните капацитети и методи за поддршка и згрижување на пациентите со Алцхајмерова деменција во годините кои доаѓаат.

Со цел да се развие превентивна стратегија и јавно-здравствена политика која ќе ја подготви земјата за епидемијата која во следните 30 години ќе го триплира бројот на заболени со АД, неопходна е студија за идентификација на доминантните ризик и предикторни фактори за развој на Алцхајмерова деменција кај одредена популација и географско подрачје. Нашата студија е прва студија која ги анализира ризик и предикторните фактори кај пациентите со Алцхајмерова деменција во Р Македонија и со својот научен придонес претставува прв чекор кон остварување на поголема цел. Превентивната програма за Алцхајмерова болест во Р Македонија би требало да се

изработи во согласност со добиените резултати на оваа студија за доминантни ризик и предикторни фактори за АД за оваа конкретна територија и популација.

Промена на стилот на живеење со воведување на здрави навики, може да биде корисна за зачувување на когнитивните способности кај индивидуи под ризик, дури и при присуство на APOE ϵ 4 алел, кој претставува најсилен генетски немодифицирачки ризик фактор за развој на спорадична Алцхајмерова деменција. Делувањето на повеќе модифицирачки ризик фактори истовремено ја зголемува веројатноста за постигнување на превентивен ефект, можеби не од аспект на превенција на самата Алцхајмерова болест, туку преку продолжување на претклиничкиот стадиум и одложување на стадиумот на деменција. Потребни се опсежни епидемиолошки, проспективни студии со цел да се процени ефикасноста на превентивните стратегии, односно да се одговори на прашањето .. *дали со корекција на модифицирачките ризик фактори, ќе се намали инциденцата на Алцхајмерова деменција?*

Во иднина генетските истражувања во областа на Алцхајмеровата деменција, освен во расветлување на етиопатогенезата на АД, веројатно ќе најдат примена во процена на индивидуалниот ризик за развој на Алцхајмерова деменција и при креирање на индивидуализирана терапевска стратегија.

Расветлување на комплексната етиопатогенеза на Алцхајмеровата болест е клучот неопходен за откривање и креирање на ефективни терапевски стратегии. Формирање на база на податоци и био-банка за пациентите со Алцхајмерова болест, со цел да се прошири знаењето за генотип-фенотип корелацијата и процена на ефектот и уделот на генетската компонента и модифицирачките фактори на ризик во развојот на АД, се само дел од чекорите кои водат до скапило погоре кон остварување на оваа цел. Оваа студија, освен одговори на поставените цели на докторската дисертација, зад себе остава ново отворен кабинет за дијагноза на деменции како и DNA банка со DNA примероци на пациенти со Алцхајмерова деменција, фронто-темпорална деменција и деменција со Lewy-еви тела, при генетската лабораторија „Проф. д-р Георги Ефремов“ - Македонска академија на науки и уметности, која е основа за понатамошни истражувања.

Литература

1. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15(5):455-532.
2. De-Paula VJ, Radanovic M, Diniz BS, Forlenza OV. Alzheimer's disease. *Subcell Biochem.* 2012;65:329-52.
3. Bondi MW, Edmonds EC, Salmon DP. Alzheimer's Disease: Past, Present, and Future. *J Int Neuropsychol Soc.* 2017;23(9-10):818-31.
4. Dahm R. Alzheimer's discovery. *Curr Biol.* 2006;16(21):R906-10.
5. Qiu C, Kivipelto M, von Strauss E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci.* 2009;11(2):111-28.
6. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(8).(pii):cshperspect.a006239.
7. Soto-Gordoa M, Arrospide A, Moreno-Izco F, Martinez-Lage P, Castilla I, Mar J. Projecting Burden of Dementia in Spain, 2010-2050: Impact of Modifying Risk Factors. *J Alzheimers Dis.* 2015;48(3):721-30.
8. Lee EB. Obesity, leptin, and Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1243:15-29.
9. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. *Alzheimers Dement.* 2016;12(6):719-32.
10. Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10(9):698-712.
11. Braak H, Del Tredici K. Are cases with tau pathology occurring in the absence of Abeta deposits part of the AD-related pathological process? *Acta Neuropathol.* 2014;128(6):767-72.
12. Jack CR, Jr., Knopman DS, Jagust WJ, Shaw LM, Aisen PS, Weiner MW, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol.* 2010;9(1):119-28.
13. Lai KSP, Liu CS, Rau A, Lanctot KL, Kohler CA, Pakosh M, et al. Peripheral inflammatory markers in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of 175 studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2017;88(10):876-82.
14. Frost B, Diamond MI. Prion-like mechanisms in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(3):155-9.
15. Beekes M, Thomzig A, Schulz-Schaeffer WJ, Burger R. Is there a risk of prion-like disease transmission by Alzheimer- or Parkinson-associated protein particles? *Acta Neuropathol.* 2014;128(4):463-76.
16. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, Wadsworth JD, Nicoll AJ, Kenny J, et al. Evidence for human transmission of amyloid-beta pathology and cerebral amyloid angiopathy. *Nature.* 2015;525(7568):247-50.
17. Edmonds EC, Delano-Wood L, Galasko DR, Salmon DP, Bondi MW. Subtle Cognitive Decline and Biomarker Staging in Preclinical Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2015;47(1):231-42.
18. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, et al. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology.* 2016;87(5):539-47.
19. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239-59.
20. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2011;70(11):960-9.

21. Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, Abisambra JF, Abner EL, Alafuzoff I, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol.* 2014;128(6):755-66.
22. Braak H, Del Tredici K. The preclinical phase of the pathological process underlying sporadic Alzheimer's disease. *Brain.* 2015;138(Pt 10):2814-33.
23. Nelson PT, Head E, Schmitt FA, Davis PR, Neltner JH, Jicha GA, et al. Alzheimer's disease is not "brain aging": neuropathological, genetic, and epidemiological human studies. *Acta Neuropathol.* 2011;121(5):571-87.
24. Reinvang I, Espeseth T, Westlye LT. APOE-related biomarker profiles in non-pathological aging and early phases of Alzheimer's disease. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(8):1322-35.
25. Strittmatter WJ, Saunders AM, Schmechel D, Pericak-Vance M, Enghild J, Salvesen GS, et al. Apolipoprotein E: high-avidity binding to beta-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993;90(5):1977-81.
26. van Duijn CM, de Knijff P, Cruts M, Wehnert A, Havekes LM, Hofman A, et al. Apolipoprotein E4 allele in a population-based study of early-onset Alzheimer's disease. *Nat Genet.* 1994;7(1):74-8.
27. Mahley RW, Weisgraber KH, Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(15):5644-51.
28. Goldman JS, Hahn SE, Catania JW, LaRusse-Eckert S, Butson MB, Rumbaugh M, et al. Genetic counseling and testing for Alzheimer disease: joint practice guidelines of the American College of Medical Genetics and the National Society of Genetic Counselors. *Genet Med.* 2011;13(6):597-605.
29. Aisen PS, Cummings J, Jack CR, Jr., Morris JC, Sperling R, Frolich L, et al. On the path to 2025: understanding the Alzheimer's disease continuum. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):60.
30. Liu CC, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol.* 2013;9(2):106-18.
31. Cavado E, Lista S, Khachaturian Z, Aisen P, Amouyel P, Herholz K, et al. The Road Ahead to Cure Alzheimer's Disease: Development of Biological Markers and Neuroimaging Methods for Prevention Trials Across all Stages and Target Populations. *J Prev Alzheimers Dis.* 2014;1(3):181-202.
32. Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2002;4(3):179-89.
33. Gunnarsson LG, Bodin L. Occupational Exposures and Neurodegenerative Diseases-A Systematic Literature Review and Meta-Analyses. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(3).(pii):ijerph16030337.
34. Hersi M, Irvine B, Gupta P, Gomes J, Birkett N, Krewski D. Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease: A systematic review of the evidence. *Neurotoxicology.* 2017;61:143-187.
35. 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.
36. Cummings J. Alzheimer's disease diagnostic criteria: practical applications. *Alzheimers Res Ther.* 2012;4(5):35.
37. Jack CR, Jr., Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018;14(4):535-62.
38. Cummings JL, Dubois B, Molinuevo JL, Scheltens P. International Work Group criteria for the diagnosis of Alzheimer disease. *Med Clin North Am.* 2013;97(3):363-8.
39. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol.* 2007;6(8):734-46.
40. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition TR, editor. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2000.

41. World Health Organization (WHO) The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders. Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993.
42. Forlenza OV, Diniz BS, Gattaz WF. Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease. *BMC Med*. 2010;8:89.
43. Croisile B, Auriacombe S, Etcharry-Bouyx F, Vercelletto M. [The new 2011 recommendations of the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease: Preclinical stages, mild cognitive impairment, and dementia]. *Rev Neurol (Paris)*. 2012;168(6-7):471-82.
44. Erlangsen A, Zarit SH, Conwell Y. Hospital-diagnosed dementia and suicide: a longitudinal study using prospective, nationwide register data. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(3):220-8.
45. Cummings J. The National Institute on Aging-Alzheimer's Association Framework on Alzheimer's disease: Application to clinical trials. *Alzheimers Dement*. 2018;21(18):30160-2.
46. Aisen PS, Andrieu S, Sampaio C, Carrillo M, Khachaturian ZS, Dubois B, et al. Report of the task force on designing clinical trials in early (predementia) AD. *Neurology*. 2011;76(3):280-6.
47. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89-95.
48. Chiu MJ, Fan LY, Chen TF, Chen YF, Chieh JJ, Horng HE. Plasma Tau Levels in Cognitively Normal Middle-Aged and Older Adults. *Front Aging Neurosci*. 2017;9:51.
49. Fiandaca MS, Mapstone ME, Cheema AK, Federoff HJ. The critical need for defining preclinical biomarkers in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(3 Suppl):S196-212.
50. Doecke JD, Laws SM, Faux NG, Wilson W, Burnham SC, Lam CP, et al. Blood-based protein biomarkers for diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2012;69(10):1318-25.
51. Thambisetty M, Lovestone S. Blood-based biomarkers of Alzheimer's disease: challenging but feasible. *Biomark Med*. 2010;4(1):65-79.
52. Wang C, Yu JT, Wang HF, Jiang T, Tan CC, Meng XF, et al. Meta-analysis of peripheral blood apolipoprotein E levels in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2014;9(2):e89041.
53. Licastro F, Pedrini S, Caputo L, Annoni G, Davis LJ, Ferri C, et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and alpha-1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol*. 2000;103(1):97-102.
54. Cojocaru IM, Cojocaru M, Miu G, Sapira V. Study of interleukin-6 production in Alzheimer's disease. *Rom J Intern Med*. 2011;49(1):55-8.
55. Cheng Z, Yin J, Yuan H, Jin C, Zhang F, Wang Z, et al. Blood-Derived Plasma Protein Biomarkers for Alzheimer's Disease in Han Chinese. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:414.
56. Deters KD, Risacher SL, Kim S, Nho K, West JD, Blennow K, et al. Plasma Tau Association with Brain Atrophy in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(4):1245-54.
57. Kolarova M, Sengupta U, Bartos A, Ricny J, Kaye R. Tau Oligomers in Sera of Patients with Alzheimer's Disease and Aged Controls. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(2):471-8.
58. Olsson B, Lautner R, Andreasson U, Ohrfelt A, Portelius E, Bjerke M, et al. CSF and blood biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(7):673-84.
59. Mattsson N, Zetterberg H, Janelidze S, Insel PS, Andreasson U, Stomrud E, et al. Plasma tau in Alzheimer disease. *Neurology*. 2016;87(17):1827-35.
60. Rabin LA, Wang C, Katz MJ, Derby CA, Buschke H, Lipton RB. Predicting Alzheimer's disease: neuropsychological tests, self-reports, and informant reports of cognitive difficulties. *J Am Geriatr Soc*. 2012;60(6):1128-34.
61. Pantelidis P, Lambert-Hamill M, Wierzbicki AS. Simple sequence-specific-primer-PCR method to identify the three main apolipoprotein E haplotypes. *Clin Chem*. 2003;49(11):1945-8.
62. Hinton J, Withers E. The usefulness of the clinical tests of the sensorium. *Br J Psychiatry*. 1971;119(548):9-18.
63. Morris JC, Roe CM, Xiong C, Fagan AM, Goate AM, Holtzman DM, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol*. 2010;67(1):122-31.

64. Zade D, Beiser A, McGlinchey R, Au R, Seshadri S, Palumbo C, et al. Interactive effects of apolipoprotein E type 4 genotype and cerebrovascular risk on neuropsychological performance and structural brain changes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2010;19(4):261-8.
65. Herrup K. Reimagining Alzheimer's disease--an age-based hypothesis. *J Neurosci.* 2010;30(50):16755-62.
66. Skillback T, Lautner R, Mattsson N, Schott JM, Skoog I, Nagga K, et al. Apolipoprotein E genotypes and longevity across dementia disorders. *Alzheimers Dement.* 2018;14(7):895-901.
67. Montufar S, Calero C, Vinueza R, Correa P, Carrera-Gonzalez A, Villegas F, et al. Association between the APOE epsilon4 Allele and Late-Onset Alzheimer's Disease in an Ecuadorian Mestizo Population. *Int J Alzheimers Dis.* 2017;2017:1059678.
68. Green RC, Roberts JS, Cupples LA, Relkin NR, Whitehouse PJ, Brown T, et al. Disclosure of APOE genotype for risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2009;361(3):245-54.
69. Sims R, Williams J. Defining the Genetic Architecture of Alzheimer's Disease: Where Next. *Neurodegener Dis.* 2016;16(1-2):6-11.
70. Bloss CS, Delis DC, Salmon DP, Bondi MW. Decreased cognition in children with risk factors for Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry.* 2008;64(10):904-6.
71. Taylor AE, Guthrie PA, Smith GD, Golding J, Sattar N, Hingorani AD, et al. IQ, educational attainment, memory and plasma lipids: associations with apolipoprotein E genotype in 5995 children. *Biol Psychiatry.* 2011;70(2):152-8.
72. Di Battista AM, Heinsinger NM, Rebeck GW. Alzheimer's Disease Genetic Risk Factor APOE-epsilon4 Also Affects Normal Brain Function. *Curr Alzheimer Res.* 2016;13(11):1200-7.
73. Stephan BC, Hunter S, Harris D, Llewellyn DJ, Siervo M, Matthews FE, et al. The neuropathological profile of mild cognitive impairment (MCI): a systematic review. *Mol Psychiatry.* 2012;17(11):1056-76.
74. Flory JD, Manuck SB, Ferrell RE, Ryan CM, Muldoon MF. Memory performance and the apolipoprotein E polymorphism in a community sample of middle-aged adults. *Am J Med Genet.* 2000;96(6):707-11.
75. Jorm AF, Mather KA, Butterworth P, Anstey KJ, Christensen H, Eastaugh S. APOE genotype and cognitive functioning in a large age-stratified population sample. *Neuropsychology.* 2007;21(1):1-8.
76. Bondi MW, Salmon DP, Galasko D, Thomas RG, Thal LJ. Neuropsychological function and apolipoprotein E genotype in the preclinical detection of Alzheimer's disease. *Psychol Aging.* 1999;14(2):295-303.
77. Bondi MW, Salmon DP, Monsch AU, Galasko D, Butters N, Klauber MR, et al. Episodic memory changes are associated with the APOE-epsilon 4 allele in nondemented older adults. *Neurology.* 1995;45(12):2203-6.
78. Brainerd CJ, Reyna VF, Petersen RC, Smith GE, Taub ES. Is the apolipoprotein e genotype a biomarker for mild cognitive impairment? Findings from a nationally representative study. *Neuropsychology.* 2011;25(6):679-89.
79. He J, Farias S, Martinez O, Reed B, Mungas D, Decarli C. Differences in brain volume, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors, and apolipoprotein E4 among mild cognitive impairment subtypes. *Arch Neurol.* 2009;66(11):1393-9.
80. Bartzokis G, Lu PH, Geschwind DH, Edwards N, Mintz J, Cummings JL. Apolipoprotein E genotype and age-related myelin breakdown in healthy individuals: implications for cognitive decline and dementia. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(1):63-72.
81. Caselli RJ, Chen K, Lee W, Alexander GE, Reiman EM. Correlating cerebral hypometabolism with future memory decline in subsequent converters to amnestic pre-mild cognitive impairment. *Arch Neurol.* 2008;65(9):1231-6.
82. Nussbaum RL, Ellis CE. Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003;348(14):1356-64.
83. Fillit H, Ding WH, Buee L, Kalman J, Altstiel L, Lawlor B, et al. Elevated circulating tumor necrosis factor levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 1991;129(2):318-20.

84. Zheng C, Zhou XW, Wang JZ. The dual roles of cytokines in Alzheimer's disease: update on interleukins, TNF-alpha, TGF-beta and IFN-gamma. *Transl Neurodegener.* 2016;5:7.
85. Kaplin A, Carroll KA, Cheng J, Allie R, Lyketsos CG, Calabresi P, et al. IL-6 release by LPS-stimulated peripheral blood mononuclear cells as a potential biomarker in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr.* 2009;21(2):413-4.
86. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology.* 2007;68(22):1902-8.
87. Fan Z, Aman Y, Ahmed I, Chetelat G, Landeau B, Ray Chaudhuri K, et al. Influence of microglial activation on neuronal function in Alzheimer's and Parkinson's disease dementia. *Alzheimers Dement.* 2015;11(6):608-21.e7.
88. Yasuno F, Kosaka J, Ota M, Higuchi M, Ito H, Fujimura Y, et al. Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converters measured by positron emission tomography with [(1)(1)C]DAA1106. *Psychiatry Res.* 2012;203(1):67-74.
89. Eikelenboom P, Hoozemans JJ, Veerhuis R, van Exel E, Rozemuller AJ, van Gool WA. Whether, when and how chronic inflammation increases the risk of developing late-onset Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2012;4(3):15.
90. Obasi CN, Cruickshanks KJ, Nondahl DM, Klein BE, Klein R, Nieto FJ, et al. Association of Biomarkers for Inflammation, Endothelial Dysfunction and Oxidative Stress with Cognitive Impairment. The Epidemiology of Hearing Loss Study (EHLS). *Oxid Antioxid Med Sci.* 2012;1(3):169-73.
91. Dage JL, Wennberg AMV, Airey DC, Hagen CE, Knopman DS, Machulda MM, et al. Levels of tau protein in plasma are associated with neurodegeneration and cognitive function in a population-based elderly cohort. *Alzheimers Dement.* 2016;12(12):1226-34.
92. Zetterberg H, Wilson D, Andreasson U, Minthon L, Blennow K, Randall J, et al. Plasma tau levels in Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2013;5(2):9.
93. Huang CW, Tsai MH, Chen NC, Chen WH, Lu YT, Lui CC, et al. Clinical significance of circulating vascular cell adhesion molecule-1 to white matter disintegrity in Alzheimer's dementia. *Thromb Haemost.* 2015;114(6):1230-40.
94. Heringa SM, van den Berg E, Reijmer YD, Nijpels G, Stehouwer CD, Schalkwijk CG, et al. Markers of low-grade inflammation and endothelial dysfunction are related to reduced information processing speed and executive functioning in an older population - the Hoorn Study. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;40:108-18.
95. de Miranda L, Matoso RO, Rodrigues MV, de Lima TOL, Nascimento AF, Carvalho FC, et al. Factors influencing possible delay in the diagnosis of Alzheimer's disease: Findings from a tertiary Public University Hospital. *Dement Neuropsychol.* 2011;5(4):328-31.
96. Vina J, Lloret A. Why women have more Alzheimer's disease than men: gender and mitochondrial toxicity of amyloid-beta peptide. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(Suppl 2):S527-33.
97. Neu SC, Pa J, Kukull W, Beekly D, Kuzma A, Gangadharan P, et al. Apolipoprotein E Genotype and Sex Risk Factors for Alzheimer Disease: A Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1178-89.
98. Tolppanen AM, Ahonen R, Koponen M, Lavikainen P, Purhonen M, Taipale H, et al. Month and Season of Birth as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Nationwide Nested Case-control Study. *J Prev Med Public Health.* 2016;49(2):134-8.
99. Jia J, Wang F, Wei C, Zhou A, Jia X, Li F, et al. The prevalence of dementia in urban and rural areas of China. *Alzheimers Dement.* 2014;10(1):1-9.
100. Chi S, Yu JT, Tan MS, Tan L. Depression in Alzheimer's disease: epidemiology, mechanisms, and management. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(3):739-55.
101. Tifratene K, Manera V, Fabre R, Gros A, Thummler S, Pradier C, et al. Antipsychotic prescribing for Alzheimer's disease and related disorders in specialized settings from 2010 to 2014 in France: a repeated cross-sectional study. *Alzheimers Res Ther.* 2017;9(1):34.
102. de Oliveira AM, Radanovic M, de Mello PC, Buchain PC, Vizzotto AD, Celestino DL, et al. Nonpharmacological Interventions to Reduce Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Systematic Review. *Biomed Res Int.* 2015;2015:218980.

103. Dyer SM, Harrison SL, Laver K, Whitehead C, Crotty M. An overview of systematic reviews of pharmacological and non-pharmacological interventions for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychogeriatr*. 2018;30(3):295-309.
104. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005;64(2):277-81.
105. Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2006;28(6):605-11.
106. Shih YH, Wu SY, Yu M, Huang SH, Lee CW, Jiang MJ, et al. Hypertension Accelerates Alzheimer's Disease-Related Pathologies in Pigs and 3xTg Mice. *Front Aging Neurosci*. 2018;10:.
107. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2004;63(7):1187-92.
108. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes*. 2002;51(4):1256-62.
109. Farris W, Mansourian S, Chang Y, Lindsley L, Eckman EA, Frosch MP, et al. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(7):4162-7.
110. Martiskainen H, Takalo M, Solomon A, Stancakova A, Marttinen M, Natunen T, et al. Decreased plasma C-reactive protein levels in APOE epsilon4 allele carriers. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018;5(10):1229-40.
111. Sparks DL, Kuo YM, Roher A, Martin T, Lukas RJ. Alterations of Alzheimer's disease in the cholesterol-fed rabbit, including vascular inflammation. Preliminary observations. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;903:335-44.
112. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(5):343-54.
113. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol*. 2002;59(3):378-84.
114. Nagga K, Gustavsson AM, Stomrud E, Lindqvist D, van Westen D, Blennow K, et al. Increased midlife triglycerides predict brain beta-amyloid and tau pathology 20 years later. *Neurology*. 2018;90(1):e73-e81.
115. Yu YH, Ginsberg HN. Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circ Res*. 2005;96(10):1042-52.
116. Faxen-Irving G, Basun H, Cederholm T. Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders. *Age Ageing*. 2005;34(2):136-41.
117. Traber MG, van der Vliet A, Reznick AZ, Cross CE. Tobacco-related diseases. Is there a role for antioxidant micronutrient supplementation? *Clin Chest Med*. 2000;21(1):173-87, x.
118. Rehm J, Hasan OSM, Black SE, Shield KD, Schwarzsinger M. Alcohol use and dementia: a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther*. 2019;11(1):1.
119. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):857-62.
120. Santibez M BF, Garca AM. Occupational risk factors in Alzheimers disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occupational and Environmental Medicine*. 2007;64:723-32.
121. Reuben DB, Judd-Hamilton L, Harris TB, Seeman TE. The associations between physical activity and inflammatory markers in high-functioning older persons: MacArthur Studies of Successful Aging. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(8):1125-30.
122. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, Hall CB, Derby CA, Kuslansky G, et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348(25):2508-16.
123. Saczynski JS, Beiser A, Seshadri S, Auerbach S, Wolf PA, Au R. Depressive symptoms and risk of dementia: the Framingham Heart Study. *Neurology*. 2010;75(1):35-41.

124. Sindi S, Hagman G, Hakansson K, Kulmala J, Nilsen C, Kareholt I, et al. Midlife Work-Related Stress Increases Dementia Risk in Later Life: The CAIDE 30-Year Study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2017;72(6):1044-53.
125. Johansson L, Kern S, Zetterberg H, Blennow K, Borjesson-Hansson A, Rosengren L, et al. Midlife Stress in Relation to Late-Life Cerebrospinal Fluid Biomarkers of Alzheimer's Disease: A 25-Year Follow-Up Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;46(1-2):90-9.
126. Imtiaz B, Tolppanen AM, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochem Pharmacol*. 2014;88(4):661-70.
127. Tang EY, Harrison SL, Errington L, Gordon MF, Visser PJ, Novak G, et al. Current Developments in Dementia Risk Prediction Modelling: An Updated Systematic Review. *PLoS One*. 2015;10(9):e0136181.
128. Kivipelto M, Ngandu T, Laatikainen T, Winblad B, Soininen H, Tuomilehto J. Risk score for the prediction of dementia risk in 20 years among middle aged people: a longitudinal, population-based study. *Lancet Neurol*. 2006;5(9):735-41.
129. Anstey KJ, Cherbuin N, Herath PM, Qiu C, Kuller LH, Lopez OL, et al. A self-report risk index to predict occurrence of dementia in three independent cohorts of older adults: the ANU-ADRI. *PLoS One*. 2014;9(1):e86141.
130. Seshadri S, Fitzpatrick AL, Ikram MA, DeStefano AL, Gudnason V, Boada M, et al. Genome-wide analysis of genetic loci associated with Alzheimer disease. *Jama*. 2010;303(18):1832-40.
131. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788-94.
132. Qiu C, Xu W, Winblad B, Fratiglioni L. Vascular risk profiles for dementia and Alzheimer's disease in very old people: a population-based longitudinal study. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(1):293-300.
133. Sindi S, Calov E, Fokkens J, Ngandu T, Soininen H, Tuomilehto J, et al. The CAIDE Dementia Risk Score App: The development of an evidence-based mobile application to predict the risk of dementia. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2015;1(3):328-33.
134. Aschenbrenner AJ, Balota DA, Gordon BA, Ratcliff R, Morris JC. A diffusion model analysis of episodic recognition in preclinical individuals with a family history for Alzheimer's disease: The adult children study. *Neuropsychology*. 2016;30(2):225-38.
135. Huang W, Qiu C, von Strauss E, Winblad B, Fratiglioni L. APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2004;61(12):1930-4.
136. Duara R, Barker WW, Lopez-Alberola R, Loewenstein DA, Grau LB, Gilchrist D, et al. Alzheimer's disease: interaction of apolipoprotein E genotype, family history of dementia, gender, education, ethnicity, and age of onset. *Neurology*. 1996;46(6):1575-9.
137. Donix M, Small GW, Bookheimer SY. Family history and APOE-4 genetic risk in Alzheimer's disease. *Neuropsychol Rev*. 2012;22(3):298-309.
138. Solomon A, Turunen H, Ngandu T, Peltonen M, Levalahti E, Helisalmi S, et al. Effect of the Apolipoprotein E Genotype on Cognitive Change During a Multidomain Lifestyle Intervention: A Subgroup Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2018;75(4):462-70.