



Patogeneza Alchajmerove bolesti

Pathogenesis of Alzheimer disease

Dragan M. Pavlović, Aleksandra M. Pavlović, Stana Žugić

Klinički centar Srbije, Institut za neurologiju, Beograd

Ključne reči:

Alchajmerova bolest; patologija, klinička; amiloid; tau proteini; faktori rizika; lečenje.

Key words:

Alzheimer disease; pathology, clinical; amyloid; tau proteins; risk factors; therapeutics.

Uvod

Broj obolelih od različitih demencija, a posebno Alchajmerove bolesti (AB) brzo se uvećava, što je posledica pre svega populacionog buma poslednjih pola veka i starenja svetske populacije. Alchajmerova bolest je zastupljena kod 50–60% svih dementnih osoba¹. Ona nije jedan entitet, već klinički prepoznatljiv sindrom različitog uzroka. Ova bolest se karakteriše progresivnim intelektualnim padom (najuočljiviji u smetnjama pamćenja), promenama ponašanja i emocija i poremećenim funkcionisanjem u svakodnevnom životu². Bolesnici sa AB zahtevaju, kako bolest odmiche, sve više pažnje i angažovanja drugih osoba, uz visoke materijalne troškove kako direktne, tako i indirektne. Za sada ne postoje lekovi koji bi značajnije uticali na tok bolesti i sve dosadašnje terapije samo ublažavaju pojedine simptome čineći ih podnošljivijim za bolesnike i njihovu okolinu. S obzirom na sve veći broj obolelih, nameće se pitanje nalaženja efikasnijih terapijskih sredstava kao i mera prevencije AB. U tom cilju neophodno je znatno bolje poznavanje njene patogeneze u kojoj leži i ključ uspešne borbe sa ovom demencijom.

Patohistološke i biohemijske promene kod Alchajmerove bolesti

Glavne patohistološke promene kod AB su ekstracelularni depoziti amiloida-beta (A beta) – amiloidni ili senilni plakovi (SP) i intracelularne nakupine tau proteina – neurofibrilarna klubad (NFK), zatim gubitak sinapsi i, na kraju, i samih neurona². Osnovna svojstva svih amiloida su da se boje na histološkim preparatima kongo crvenim i da precipitiraju gradeći beta-nabrane ploče. Na makro planu ovo se ispoljava atrofijom mozga koja je najizraženija u hipokampusima, bazalnim ganglijama, entorinalnoj kori i amigdali. Navedene strukture su odgovorne za učenje, pamćenje i emoci-

je. Vremenom, atrofija se širi i na asocijacionu koru temporalnog, parijetalnog i frontalnog režnja. Primarne oblasti kore ostaju veoma dugo pošteđene, dok su najviše zahvaćena gornja tri sloja kore.

Prisustvo pomenutih promena nije specifično za AB. Senilni plakovi se nalaze i kod normalnog starenja, a NFK se javljaju i kod drugih bolesti (fronto-temporalna demencija, subakutni sklerozirajući panencefalitis, Parkinsonizam, demencija kompleks, Hallervorden-Spatzova bolest i *dementia pugilistica*) koje se zajedno sa AB klasifikuju kao tauopatije³. Međutim, mutacije tau gena dovode do frontotemporalne demencije, a ne AB.

Gubitak sinapsi najbolje koreliše sa kognitivnim padom². Oštećenje sinapsi i gubitak neurona dovode do oštećenja neuronskih sistema odgovornih za učenje i pamćenje, praktično izolujući hipokampus. Smatra se da bi značajniji, bar u početku patološkog procesa, bio uticaj A beta solubilnih oligomera koji narušavaju strukturu i funkciju sinapsi, naročito blokirajući dugoročnu potencijaciju na kojoj se zasniva pamćenje⁴.

Prateći efekat navedenih promena je narušenost neurotransmiterskih sistema koji leže u osnovi pamćenja, pažnje i drugih „viših“ moždanih funkcija. U mozgu obolelih od AB nađeno je sniženje acetilholina (ACh), serotonina, somatostatina, noradrenalina, gama aminobuterne kiseline (GABA), glutamata, neuropeptida Y, supstancije P i *corticotropin releasing factor* – CRF. U AB se nalazi gubitak 30–90% holin acetiltransferaze, enzima neophodnog za sintezu ACh⁵. Ovo je rani događaj u razvoju bolesti. Acetilholin je neophodan za procese učenja, pamćenja i pažnje. U procesima učenja i pamćenja važni su i glutamatergička transmisija i angiotenzin konvertujući enzim (ACE).

Kod većine bolesnika sa AB nalazi se i amiloidna mikroangiopatija u meningama i moždanoj kori (4). Moguće je da je ovo jedan od načina na koji vaskulni faktori dovode do oštećenja mozga kod AB.

Faktori rizika od Alchajmerove bolesti

Poznat je znatan broj faktora rizika od nastanka AB kao i patofizioloških mehanizama koji se međusobno ne isključuju već u raznim slučajevima jedni ili drugi imaju prevagu. Svakako, najznačajniji faktor rizika je starije životno doba, a potom porodična pojava AB i postojanje poznatih mutacija. Sa godinama raste broj obolelih od AB. Nekad se zapaža uticaj genskih polimorfizama, dok kod mnogih bolesnika izostaju poznati nasledni faktori. Mnogi vaskulni faktori rizika su od značaja i kod AB⁶. To su hiperholesterolemija, arterijska hipertenzija, arterioskleroza, koronarna bolest, pušenje, gojaznost i dijabetes melitus (DM). Od većeg značaja je visok sistolni pritisak.

Mnoge studije su našle veću prevalenciju AB kod žena (čak i kada se uzmu u obzir duži životni vek žena i veća prevalencija cerebrovaskulnih bolesti kod muškaraca), čemu razlog mogu da budu neprepoznati uticaji okoline, efekti hormona, mogući geni predispozicije na X hromozomu, kao i veća zastupljenost apolipoproteina E (APOE) alela epsilon 4⁷.

Uticaj nižeg socioekonomskog nivoa verovatno je posredovan slabijom ishranom u ranom životnom dobu, a značaj stepena obrazovanja posledica učenja sa povećanim brojem sinaptičkih veza i tako većom „moždanom rezervom“. Srednje teška i teška moždana trauma povećavaju rizik od nastajanja AB, što se može povezati sa sniženjem kognitivne rezerve, ali i ubrzanim stvaranjem SP.

Depresija tokom života nosi povećan rizik od nastajanja AB, što se smatra posledicom povišenja nivoa kortizola koji dovodi do oštećenja hipokampusa⁸. Studije su potvrdile da ukoliko je prisutan veći broj znakova depresije, ovo nosi i veći rizik oboljevanja od AB, tako da maksimalni skor depresije povećava rizik za 75%. Naravno, postavlja se pitanje da li se radi o posledici ili dejstvu zajedničkih faktora rizika kao što su nasleđe i drugo.

Hronična intoksikacija aluminijumom se već dugo razmatra kao mogući uzrok AB, ali nedostaju čvršći dokazi za njegovu etiološku ulogu. Ovaj metal dovodi do encefalopatije kod bolesnika na bubrežnoj dijalizi. Aluminijum bi mogao da favorizuje hiperfosforilaciju tau proteina i amiloidogeni put razgradnje amiloid prekursor proteina (APP) sa nastankom „glavnog osumnjičenog“ za nastanak AB – A beta. Danas preovlađuje mišljenje da aluminijum nije bitan faktor za nastanak AB. U mozgu obolelih od AB pojačano se sakupljaju bakar, cink i gvožđe⁹. Ovi metalni joni mogli bi da menjaju konformaciju A beta čineći ga još toksičnijim, naročito u uslovima blago kisele sredine. Upravo ovakve uslove pruža lokalni inflamatorni proces u mozgu (kiselina sredina i povišen nivo cinka i bakra).

Nasledni oblici Alchajmerove bolesti

Hereditarne forme AB najčešće su presenilnog vremena nastanka i vezane za mutacije gena na hromozomima 1, 14 i 21, sa autozomno dominantnim nasleđivanjem. Familijarna AB ranog početka nastaje kod mutacije presenilin 1 gena na hromozomu 14. U proseku, bolest nastaje pre 50. godine. Postoji mala grupa porodica sa mutacijom presenilin 2 proteina

lociranog na hromozomu 1. Kod ovih naslednih formi povećana je produkcija A beta sa 42 i 43 rezidue koje se brže talože¹⁰. Mutacija gena za APP na 21 hromozomu dovodi do povećanog stvaranja A beta i njegovog deponovanja u mozgu i moždanim krvnim sudovima. Ova nasledna forma ima kasniji početak.

Najpoznatiji i, verovatno, najznačajniji genski faktor rizika kod sporadične AB je APOE polimorfizam: APOE epsilon 4 alel nosi povećan rizik od nastajanja AB, APOE2 je smanjen, dok se kod nosilaca alela APOE3 rizik ne menja značajno. Ovaj protein služi kao transporter holesterola i fosfolipida učestvujući u sinaptičkoj plastičnosti i procesima reparacije neurona. Celoživotni rizik od nastajanja AB kod osoba bez porodične pojave ove bolesti je 9%, dok je kod nosilaca samo jednog APOE4 alela taj rizik 29%. Najveći rizik nose osobe sa dva epsilon 4 alela (50–90%) ali je to, srećom, samo 2% populacije. APOE4 koreliše sa češćim nastankom AB, ranijim početkom AB, većom gustinom SP i padom aktivnosti holin acetyltransferaze u mozgu obolelih od AB¹¹. Da sve nije tako jednostavno svedoči činjenica da osobe sa čak dva epsilon 4 alela ne moraju uopšte da obole od AB te se pretpostavlja da bi od značaja bila interakcija sa drugim genima ili još neotkrivena varijacija samog APOE 4 gena. Postoje još i drugi geni čiji polimorfizmi povećavaju rizik od nastajanja AB, na hromozomima 9, 10 i 12. Velike studije blizanaca pokazuju da su nasledni faktori odgovorni za skoro 80% slučajeva sporadične AB¹.

Downov sindrom je trizomija 21 para hromozoma koja dovodi do pojave amiloidnih plakova već u drugoj deceniji života, a demencije Alchajmerovog tipa u četrdesetim godinama. Ovo se dovodi u vezu sa povećanom količinom APP koji je kodiran na hromozomu 21. Ipak, nije jasna uloga APP u nastajanju demencije kod Downovog sindroma, jer SP ne korelišu jasno sa demencijom, a većina retardiranih osoba druge etiologije takode razvija SP¹¹.

Patogeneza Alchajmerove bolesti

Danas vodeća hipoteza o nastanku AB ukazuje na značaj povećanog nakupljanja A beta, odnosno amiloidne kaskade¹². Amiloid prekursor proteina je transmembranski glikoprotein sa funkcijama u preživljavanju neurona i procesima učenja i pamćenja¹³. Veći deo molekula APP čini N-terminalni ekstracelularni segment (ektodomen), dok su transmembranski i intracelularni C terminalni delovi znatno kraći. Pod normalnim okolnostima razlaganje APP odvija se po „neamiloidogenom“ putu, delovanjem alfa i gama sekretaze (deluje na transmembranski domen). Kod AB umesto alfa, aktivira se beta sekretaza („amiloidogeni put“) što dovodi do stvaranja A beta koji se sastoji iz dela transmembranskog domena i kratkog ekstracelularnog fragmenta. I alfa i beta sekretaza deluju na ektodomen.

Amiloid beta deluje toksički na neurone, kako u solubilnoj formi tako i u vidu depozita. Značajan dokaz za ovu hipotezu je podatak da je u svim do sada poznatim hereditarnim formama AB povišena produkcija A beta za oko 50%¹⁴. Alchajmerova bolest bi spadala u grupu fokalnih amiloidoza (nasuprot sistemskim). Dokazano je, međutim, da se A beta

produkuje i kod zdravih osoba, ali njegova eventualna fiziološka uloga nije otkrivena. Suptilni neuropsihološki ispadi (doduše retrogradno) i metaboličke promene mogu da se dokažu i kod osoba u dvadesetim i tridesetim godinama, dakle više decenija pre nastanka demencije. Za sada još nema odgovora šta je početni događaj u amiloidnoj kaskadi kod sporadičnih slučajeva AB.

Alfa sekretaza je član ADAM (*a disintegrin and metalloprotease*) familije metaloproteaza i javlja se u formama ADAM10, ADAM17/TACE ili ADAM9. Alfa sekretaza cepa A beta deo molekula APP sprečavajući nastanak slobodnog A beta. Tom prilikom nastaju N-terminalni peptid sAPP α (neurotrofički i neuroprotektivni efekti) i C terminalni C83. Fragment C83, pod dejstvom gama sekretaznog kompleksa, daje p3 peptid koji je po svoj prilici benignan i AICD peptid (APP *intracellular domain*). Transmembranski deo molekula APP u oba alternativna puta cepa gama sekretaza (gama sekretazni kompleks); ovaj heteromerni proteinski kompleks sastoji se od presenilina, nicastrina, presenilin enhancer-2 (PEN-2) i APH-1 (*anterior pharynx defective-1*). Presenilin se smatra aktivnim mestom kompleksa. Moguće je dejstvo još nekih nepoznatih enzima u nastanku A beta¹⁰.

U amiloidogenom putu, umesto alfa sekretaze, u cepanju APP u njegovom ektodomenu aktivira se prvo beta sekretaza, beta mesto AP *cleaving enzyme 1* (BACE1). Cepanjem APP na N-terminalnom kraju A beta sekvence oslobađaju se solubilni sAPP β i C terminalni fragment, C99. Fragment C99 dalje se cepa pod dejstvom gama sekretaze dajući solubilni A beta, najviše A beta1-40 i AICD fragment. U manjoj meri nastaje i A beta1-42 koji brže stvara nerastvorljive fibrile od A beta druge dužine i predstavlja osnovu SP. Takođe, nastaju i manje količine fragmenata od 39, 41 i 43 rezidue¹⁰. Amiloid beta se produkuje na površini ćelije, u lizozomima ili u Goldžijevom organu. Transport APP, kao i put razgradnje zavise i od SORL-1 gena odnosno njegovog produkta koji normalno transportuje APP u domen dejstva alfa sekretaze. Mutirana verzija SORL-1 gena favorizuje razlaganje putem beta sekretaze produkujući A beta¹⁵. Ova mutacija je odgovorna za deo AB kasnog nastanka.

Amiloid beta peptid stvara oligomere koji se preko protofibrila, razvijaju u fibrile i one se talože u SP¹⁶. Solubilni A beta molekuli menjaju prostornu strukturu u beta nabrane ploče što ih čini agregabilnim u fibrile. Oni su najtoksičniji i najbolje korelišu sa kognitivnim padom, narušavajući dugoročnu potencijaciju, dok su sami plakovi relativno inertni. Amiloid beta deluje patološki podstičući oksidativni stres, ekscitotoksičnost sa nakupljanjem kalcijuma u ćelijama, smanjenjem fluidnosti membrana, smanjenjem energetskih zaliha, izmenama citoskeleta, podsticanjem zapaljenskih procesa i promenama homeostaze metala¹⁷. Navedeni procesi dovode do disfunkcije sinapsi, nekroze ili apoptoze i gutitka neurona.

U normalnim uslovima u razlaganju A beta učestvuju neprilizin (cink metaloproteinaza), IDE, RAGE, LRP i endotelin-konvertujući enzim¹. Kod AB je snižena količina ovih enzima u hipokampusu. Alchajmerova bolest nastaje kada se poremeti balans produkcije i uklanjanja A beta, te se stvara veći broj molekula nego što može da se ukloni.

Taloženje amiloida dovodi prvo do pojave difuznih plakova (najvećim delom A beta 40, a oko 5% i A beta 42). Sa pridruživanjem fragmenata neurita nastaju difuzni neuritički plakovi¹⁶. Verovatno već pri taloženju A beta dolazi do aktivacije mikroglije, zapaljenskih promena i stvaranja slobodnih radikala. Sazrevanju plakova doprinosi i oksidativni stres. Klasični SP nastaje kada se izdvoji gusto jezgro nerastvorljivih amiloidnih fibrila okruženo distendiranim neuritima. Na kraju ostaje „sagoreli plak“ koji se sastoji samo od amiloidnog jezgra bez okolnih neurita. Deponovani A beta je neurotoksičan i narušava građu tau proteina i citoskeleta sa stvaranjem NFK, a takođe ledira i neuronske membrane. U AB je pražnjenje A beta preko cerebrospinalnog likvora sniženo, sa nižom koncentracijom likvorskog A beta1-42, dok je njegov nivo u plazmi povišen.

Amiloid beta utiče na promene struktura endotela i stimuliše stvaranje reaktivnih kiseoničkih vrsta koje dovode do peroksidacije lipidnih membrana, njihove depolarizacije, otvaranja kanala glutamatnih receptora sa ulaskom kalcijuma u ćeliju, a sa druge strane smanjuje nivo azot oksida usled sniženja azot oksid sintetaze¹⁸. Mitohondrije su glavni izvor reaktivnih kiseoničkih vrsta i samim tim najosetljivije na njihovo dejstvo¹⁹. Oštećenje mitohondrija može da dovede do apoptoze usled sniženja energije, poremećaja oksidativnog lanca i oslobađanja kalcijuma i citohroma C. Poremećaj energetskog metabolizma i pojava izmenjenih mitohondrija u aksonskim završecima vidaju se rano kod AB¹⁷.

Apolipoprotein ima ulogu i skevindžera slobodnih radikala ali je i njihov supstrat. Hidroksinonenal-4 (4-HNE) stvara se peroksidacijom lipida u ćelijama, nalazi se u povećanoj količini kod bolesnika sa AB, a sastojak je i SP¹⁹. Ovo jedinjenje ubrzava stvaranje A beta protofibrila za koje se uz oligomere vezuje toksički efekat jer njihov sadržaj bolje korelišu sa težinom AB nego fibrilarni A beta. Hidroksinonenal-4 je povezan i sa drugim neurodegenerativnim bolestima.

Slobodni kiseonički radikali *in vitro* ubrzavaju agregaciju A beta, što se češće događa u kiseloj sredini. Mozak se nalazi u acidozi u ishemijskim i/ili hipoksijskim uslovima što može da bude ključ za uticaj vaskulnih faktora na nastanak AB²⁰. Nedovoljnost zaštitnih mehanizama može da bude presudna u procesima nastajanja kiseoničnih radikala. Amiloid beta povećava osetljivost neurona na oksidativno oštećenje, potencira oksidativna oštećenja usled prisustva gvožđa i povećava nivo kalcijuma u tkivu²⁰.

Metali koji se nalaze u organizmu, gvožđe, bakar, cink i aluminijum, imaju katalitičku ulogu u produkciji slobodnih radikala. U SP je nađena povećana količina bakra, cinka i gvožđa. Sva tri metala indukuju agregaciju A beta, a vezani za solubilni A beta oštećuju sinapse. Toksični efekti su bar delom vezani za poremećaj homeostaze kalcijuma. Amiloid prekursor proteina je metaloprotein sa visokim afinitetom za bakar, manjim za gvožđe i najmanjim za cink¹⁷. Redukovani bakar i oksidisani APP deluju toksično na neurone²¹. Viši nivoi bakra smanjuju produkciju A beta.

Amiloid beta i oksidativno oštećenje signali su za otpočinjanje inflamatornog odgovora u koji su uključeni astrociti i mikroglija¹⁷. Tokom inflamatorne reakcije mikroglija oslobađa citokine, naročito interleukin-6 koji deluje toksično.

Drugi mehanizam inflamacije je enzim ciklooksigenaza koja stvara prostaglandine, što može da poveća nivo glutamata i ekscitotoksičnog dejstva ovog neurotransmitera. Konačno, zapaljenski proces oslobađa iz A beta difuzibilne ligande koji dovode do daljeg oštećenja. Smatra se da je toksično dejstvo A beta posredovano oštećenjem ćelijskih membrana²². Solubilni A beta, a zatim i njegovi agregati dovode do poremećaja normalne sinaptičke funkcije i hiperfosforilacije tau proteina sa nastankom NFK. Ovo remeti unutarćelijski transport i dovodi do smrti neurona. Nasuprot ranijim mišljenjima, kod AB postoji imunska aktivacija u mozgu sa aktivisanom mikroglijom u ranijim fazama formiranja SP.

Amiloid se nakuplja i u zidovima arterija (naročito meningealnih i kortikalnih) stvarajući amiloidnu angiopatiju. Moguće je da poremećaj cirkulacije otežava dotok potrebnih materija do moždanih ćelija i da smanjuje uklanjanje A beta iz mozga¹. Ovaj proces bi mogao biti započet nishodnom regulacijom MEOX2 gena odgovornog za vaskularnu diferencijaciju i posledičnog gubitka malih krvnih sudova mozga. Polimorfizam *vascular endothelial growth factor* (VEGF) gena takođe se dovodi u vezu sa sporadičnom AB. Moždana ishemija dovodi do povećane ekspresije APP i potom taloženja A beta. Uticaj DM i poremećaj metabolizma glukoze bi se ispoljavao i kao zadebljanje bazalne membrane kapilara i sužavanja njihovog lumena sa hroničnom neupadljivom ishemijom koja daje uglavnom promene u beloj masi hemisfere i „neme“ moždane infarkte.

Protiv vodeće uloge A beta govore nalazi da je povećana količina amiloidnih plakova prisutna sa starenjem čak i kod bolesnika bez kognitivnog deficita i to u komparabilnim količinama u odnosu na AB¹¹. Amiloid beta može da se nađe i kod zdravih osoba u plazmi i likvoru, a stvara se pojačano u raznim oštećenjima mozga imajući hipotetički protektivnu ulogu¹⁰. Većina dokaza ipak govori u prilog teorije amiloidne kaskade.

Uticaj pola na nastanak bolesti uvek se prvo vezuje za razlike u hormonima. Kod žena je prisustvo estrogena pokazalo izvesna zaštitna svojstva u odnosu na gubitak pamćenja i kognicije uopšte, verovatno kao posledica inhibicije stvaranja A beta, antioksidantnog dejstva i regulisanja nivoa glukoze u mozgu. Sa menopauzom prestaje zaštitno dejstvo estrogena u mozgu žena i nastaje povećan rizik od nastajanja AB. Kod muškaraca se muški polni hormon testosteron pretvara u estrogen što može da ima zaštitno dejstvo i da bude uzrok manjeg rizika od obolevanja kod starijih muškaraca u poređenju sa ženama ovog životnog doba, mada se kod muškaraca javlja andropauza. Takođe, testosteron deluje i preko androgenih receptora²³. Menopauza i andropauza bi usled smanjenog zaštitnog delovanja polnih hormona smanjivale inhibiciju kaspaza i ekstracelularnog-signal-regulisanog protein kinazom-regulisanog puta (ERK) sa posledičnom povišenom produkcijom A beta. Amiloid beta podstiče proces apoptoze neurona i konačno pojavu kliničke demencije. Preventivno davanje estrogena kod žena u menopauzi nije, na žalost dalo povoljne rezultate u pogledu sprečavanja nastanka demencije.

Prisustvo A beta dovodi do sniženja holinergičke transmisije u mozgu, naročito u kori i hipokampusu²⁴. Pad nivoa

ACh u mozgu smatra se uzrokom pada intelektualnih sposobnosti i vezan je za gubitak holinergičkih neurona u bazalnom telencefalonu. Sinteza ACh zavisi od raspoloživosti acetil koenzima A koji nastaje u procesu razgradnje glukoze i insulina koji kontroliše aktivnost acetilholin transferaze²⁵. Osim toga, sinaptička aktivnost i plastičnost zavise od ATP i sAPP koje kontroliše insulin preko insulinskog receptora. Insulin ima i funkciju neuromodulatora u mozgu utičući na oslobađanje i ponovno preuzimanje neurotransmitera. Svaki poremećaj u metabolizmu glukoze, stoga, oštećuje i funkciju sinapsi i pamćenje. Uočeno je da davanje insulina može da popravi učenje i pamćenje. Sa godinama, ali i kod AB, nivo insulina i broj receptora u mozgu se smanjuje²⁶. Kod AB poremećena je i funkcija insulinskog receptora, pa neki nazivaju AB i insulin-rezistentnim moždanim stanjem. Periferna hiperinsulinemija dovodi do pojačane fosforilacije tau proteina.

Tau hipoteza naglašava značaj NFK u kojima se nalazi hiperfosforilisani tau protein u vidu parnih heliksnih filamenata. Normalni tau protein neophodan je za održavanje citoskeleta, odnosno mikrotubula, i kodiran je na 17. hromozomu. Promenom tau se narušavaju mikrotubuli i nastaje prekid aksonskog transporta. U početku bolesti NFK su prisutna u entorinalnoj kori šireći se u hipokampus i druge delove kore. Ovi inicijalni regioni primaju bogat holinergički ulaz i vode u degenerativnim promenama karakterističnim za AB. Koncentracija tau proteina povišena je u cerebrospinalnom likvoru bolesnika sa AB. Protiv dominantne uloge tau proteina u nastanku AB govore mutacije tau gena kod kojih nastaju razne forme frontotemporalnih demencija i progresivna supranuklearna paraliza, a ne AB, kao i dvostruki transgenski miš kod koga depoziti A beta dovode do pojave NFK, a ne obratno.

Apolipoprotein E utiče na pojavu AB zavisno od prisutnih alela. APOE transportuje holesterol u mozgu (pri čemu je e4 forma manje efikasna), ali i favorizuje stvaranje A beta fibrila i stvaranje SP, verovatno kao patološki šaperon¹. Apolipoprotein E je prisutan u SP, zidovima krvnih sudova i NFK. Apolipoprotein E4 favorizuje kortikalnu kongofilnu angiopatiju (taloženje A beta u krvnim sudovima) i doprinosi hroničnoj moždanoj hipoksiji uočenoj u AB. Ova forma više se vezuje za A beta od E2 i E3 i ima smanjenu funkciju helatora metala. Apolipoprotein E3 vezuje se za tau protein usporavajući njegovu fosforilaciju i formiranje parnih heliksnih filamenata. Postoje četiri vrste APOE receptora u mozgu. Jedan je receptor za lipoprotein niske gustine (*low-density lipoprotein receptor-related protein* – LRP). On se nalazi u piramidnim ćelijama hipokampusu i granularnim ćelijama *gyrusa dentatusa* i služi u održavanju membrane. On učestvuje u internalizaciji više proteina koji su svi povezani sa nastankom NP. U slučaju poremećaja funkcije ovog receptora povećano je stvaranje A beta-APOE kompleksa i nastajanje SP. Stvaranje plakova sem LRP favorizuju još i APOE4, holesterol i alfa2 makroglobulin. Holesterol je uključen u obradu i nakupljanje A beta. Hiperholesterolemija u srednjem životnom dobu nosi povećan rizik od nastajanja AB i demencije, mada tokom bolesti nivo holesterola opada²⁷. Povišen nivo holesterola verovatno favorizuje amiloidogeni put razgradnje APP koji se odvija u membranskim regionima bogatim holesterolom (*lipid rafts*), gde su nađene i veće koli-

čine APP i beta i gama sekretaze¹⁰. Međutim, postoje i dokazi protiv ove hipoteze. Dokosaheksaenoična kiselina (DHA) jedna je od omega-3 esencijalnih masnih kiselina koje se ne sintetišu u organizmu sisara. Ona smanjuje agregaciju trombocita, inflamaciju i srčane aritmije. Povećana konzumacija DHA u hrani smanjuje rizik od nastajanja demencije²⁸.

Studije pokazuju da povećan unos kalorija povećava rizik od nastajanja AB²⁹. Dijabetes melitus takođe nosi povećan rizik od nastajanja kako AB tako i amnestičkog blagog kognitivnog deficita³⁰. Uklanjanje A beta odvija se posredstvom mikroglije, putem receptora za krajnje produkte uznapredovale glikozilacije (*advanced glycation end products* – AGEs; receptor za AGEs – RAGE; stvaranje AGEs je pojačano kod DM) i stvaranjem kompleksa sa APOE i alfa2 makroglobulinom. Poslednja dva navedena proteina internalizuju se preko zajedničkog receptora – LRP koji je naročito ekspresivan u neuronima i gliji. Receptori AGEs i AGEs (RAGEs) nađeni su posebno u perikarionu hipokampusnih neurona, a manje i u astrocitima, sa kolokalizovanim A beta^{31, 32}. Dokazano je da glikozilacija A beta povećava njegovu agregaciju *in vitro*, a glikozilacija tau proteina uz proces hiperfosforilacije podstiče nastajanje parnih heliksnih filamenta i NFK³³. Receptor RAGE nađen je u endotelnim ćelijama, pericitima, mežangijalnim ćelijama, neuronima i gliji³⁴. Receptori AGE-2 mogu da učestvuju u nastajanju demencije jer dovode do gubitka pericita u moždanim krvnim sudovima i smrti neurona usled apoptoze. Amiloid beta vezuje se za RAGE i dovodi do stvaranja reaktivnih kiseoničnih radikala i izaziva proliferaciju mikroglije koja, sa svoje strane, takođe, proizvodi slobodne radikale, što dalje oštećuje ćelije. Receptori AGE povezani su sa hroničnim komplikacijama DM, ali se nalaze i u SP i NFK kod bolesnika sa AB, uglavnom zajedno sa APOE. Interesantno je da postoji oko 5% plakova u kojima se vide samo AGE bez A beta.

Alternativni put je uklanjanje A beta direktnom proteolizom u ekstracelularnom prostoru pod dejstvom insulin-degradirajućeg enzima (IDE). Insulin stimuliše sekreciju A beta, ali i inhibiše njegovu ekstracelularnu razgradnju takmičeći se za IDE³⁵. Nađena je značajno snižena ekspresija IDE u hipokampusu kod osoba sa AB, naročito kod onih sa APOE epsilon 4 alelom, u odnosu na kontrole³⁶. Višak insulina (kao kod insulinorezistencije) uzrokuje povećanje faktora zapaljenja u mozgu. Periferna hiperinsulinemija povećava nivoe interleukina IL-1, IL-6, TNF alfa i F2-isoprostana koji povećavaju sintezu A beta (IL-1, IL-6) i smanjuju njegovo uklanjanje (TNF alfa). Faktori inflamacije i A beta međusobno reaguju povećavajući nivo jedan drugom. Amiloid beta povećava nivo citokina, a oni utiču na porast produkcije i transport A beta. Hiperinsulinemija dvostruko povećava rizik od nastajanja demencije³⁷. Hiperinsulinemija dovodi do dozna zavisne hiperfosforilacije tau proteina u centralnom nervnom sistemu na životinjskom modelu, kako akutno tako i pri hroničnom davanju³⁸. Poremećaj insulinskog receptora i odgovarajućih signalnih puteva može da bude rani, a prema nekima možda i centralni događaj u nastajanju sporadične AB³⁹. Moguće je da hiperkortizolemija i povećana adrenergička aktivnost, koji se javljaju kako u starosti tako i kod

AB, narušavaju normalnu funkciju insulinskog receptora i tako smanjuju produkciju ATP-a. Sledilo bi oštećenje endoplazmatskog retikuluma, Goldžijevog aparata i trans Goldži sistema i dovelo do poremećaja prostorne strukture proteina u ćeliji, u slučaju AB, APP.

Smatra se da poremećaj normalnih puteva šaperon proteina koji omogućavaju promet nesolubilnih proteina dovodi do taloženja A beta u ćelijama i njihovo oštećenje²². Do ovakvih poremećaja mogli bi da dovedu kako smanjeno vezivanje šaperona za A beta, tako i smanjena raspoloživost šaperon proteina.

Povišen nivo homocisteina pokazao se u velikim populacionim studijama kao nezavistan faktor rizika za nastajanje AB, kardio- i cerebrovaskulnih bolesti⁴⁰. Sa godinama života nivou homocisteina u krvi rastu. Metionin je prekursor homocisteina. U procesu remetilacije, homocistein se pretvara ponovo u metionin. Za ovaj proces potrebni su enzimi koji zahtevaju prisustvo vitamina B12 i folne kiseline. Drugi put je pretvaranje u cistein pomoću cistationin beta-sintetaze, koja je zavisna od vitamina B6. Nedostatak jednog ili više od ova tri vitamina dovodi do hiperhomocisteinemije koja stimuliše stvaranje reaktivnih kiseoničnih vrsta, povećava vulnerabilnost neurona na oksidativni stres, onemogućava reparaciju DNK i deluje proapoptotički. Homocistein razlaže normalne konstituente vezivnog tkiva kao što su kolagen, elastin i proteoglikane, kako u zidovima krvnih sudova tako i kolagen u kostima utičući na povećanu učestalost vaskulnih akcidenata i preloma kostiju⁴¹. Oksidacijom iz homocisteina nastaje homocisteična kiselina. Ona je ekscitatorni agonista M-metil-d-aspartatnih (NMDA) receptora koji učestvuju u dugoročnoj potencijaciji – osnovi pamćenja. Pojačana aktivacija NMDA receptora dovodi do oslobađanja kalcijuma, aktivacije ćelijskih proteaza i smrti ćelije. Amiloid beta narušava dugoročnu potencijaciju na presinaptičkom nivou i podstiče endocitozu NMDA receptora¹⁷.

Apoptotski procesi uključeni su u patogenezu AB. Od značaja može biti i spoljašnji put, preko ekstracelularnih oligomera i delovanja preko receptora, ali i unutrašnji put gde se A beta nakuplja u endoplazmatskom retikulumu i endozomima, a može da deluje i preko mitohondrija. Stres endoplazmatskog retikuluma i mitohondrija može da aktivira kaspaze i dovede do apoptoze.

Do sada zapostavljeni mehanizam u nastanku AB je i uticaj renin-angiotenzin sistema, za koji postoje dokazi da ima bitnu ulogu u procesima učenja i pamćenja⁴². Angiotenzin konvertujući enzim je veoma ekspresivan u hipokampusu, frontalnoj kori i *n. caudatusu* osoba sa AB. Na animalnom modelu ACE inhibitori zaštićuju neurone i popravljaju ponašanje.

Kao i kod drugih bolesti nejasne etiologije, uvek je prisutna po neka hipoteza o ulozi infektivnih agenasa kao što su virusi, bakterije i drugi uzročnici, a naročito po analogiji sa prionskim bolestima. Herpes simpleks virus tip I predložen je kao mogući uzrok AB u sadejstvu sa APOE4⁴³. Nijedna od ovih pretpostavki nije potvrđena. Negativan uticaj jakih elektromagnetskih polja na mozak, takođe, nije potvrđen.

Terapijske mogućnosti na osnovu patogeneze

Patogenetski mehanizmi ukazuju na više mogućih pravaca lečenja. Danas, okosnicu terapije AB čine inhibitori ACh-esteraze (AChE-I) i nekompetitivni NMDA antagonista memantin⁴⁴. Inhibitori AChE poboljšavaju holinergičku transmisiju, a memantin sprečava ekscitotoksičnost izazvanu glutatomom. Nažalost, efikasnost ovih lekova je skromna, te nemaju dejstva na sam tok bolesti. Osim toga, AChE-I dovode do paradoksnog povećanja nivoa i aktivnosti AChE poništavajući efekat povećanja nivoa ACh¹⁷. U raznim fazama istraživanja još je oko 50 supstancija sa različitim mehanizmima dejstva: ferulička kiselina, ekstrakt zelenog čaja, kurkumin, resveratol, fukoidan, dokosaheksaenoična kiselina, glutathion, melatonin, gelsolin, koenzim Q10, inhibitor gama sekretaze DAPT, kliokinol i mnoge druge supstancije.

Neke od budućih terapija mogu da se zasnivaju na favorizovanju neamiloidogenog puta razlaganja APP preko stimulacije alfa sekretaze i davanja inhibitora beta i gama sekretaze. Inhibicija gama sekretaze nije pogodna, jer ovaj enzim učestvuje u mnogim važnim funkcijama. Aktivacija alfa sekretaze podstiče se muskarinskim agonistima, agonistima glutamata i serotoninima, statinima, estrogenima, testosteronom i PKC aktivatorima, dok je pretpostavljeno dejstvo nesteroidnih antiinflamatornih sredstava inhibicija gama-sekretaze¹⁰. Takođe, razvijaju se i specifični inhibitori beta i gama sekretaze, međutim, ovi enzimi imaju i mnoge važne fiziološke uloge pa je potrebno da se očuva njihovo fiziološko dejstvo, a spreči stvaranje A beta. Davanje statina dovodi do ushodne regulacije alfa sekretaze, a suzbija beta i gama sekretaznu aktivnost¹⁰.

Drugi pravac dejstva je pojačavanje razgradnje A beta: aktivacijom neprilizina (agonisti somatostatina), IDE aktivatorima i ACE inhibitorima. Neprilizin deluje na niz peptidnih supstrata, uključujući insulin i A beta. Insulin degradirajući enzim je selektivan za monomere A beta. Plazmin razlaže kako monomere tako i fibrile. Davanje ACE inhibitora koji prolaze krvno-moždanu barijeru kod hipertenzivnih osoba sa AB usporavalo je kognitivni pad⁴². Značaj metala u patogenezi AB doveo je do razvoja jedinjenja koja umanjuju negativne efekte metala (*metal-protein attenuating compounds* – MPACs).

Imunoterapija je mogući put lečenja AB, kao što je, do sada neuspešna, primena vakcine koja je u oko 15% ispitanika izazvala encefalomijelitis. Izgleda da je bezbedniji put pasivna umesto aktivna imunizacija, odnosno davanje intravenskih imunoglobulina sa A beta antitelima. Monoklonska anti-A beta antitela bi prevenirala blok dugoročne potencijacije izazvan oligomerima A beta, što bi delom moglo da se očekuje i od aktivne imunizacije. Imunizacija dovodi do razlaganja SP¹⁰.

Antiinflamatorni agensi takođe se ispituju, ali su efekti do sada mali, a neki lekovi iz grupe nesteroidnih antiinflamatornih lekova su pokazivali i negativne efekte¹⁶. Ispituju se sredstva za razlaganje SP i antioksidanti. Svi bi oni uspo-

ravali ili sprečavali nastanak plakova, odnosno razlagali već gotove plakove. Moguća je primena sredstava za sprečavanja hiperfosforilacije tau proteina i njegovog odlaganja u NFK, kao što su inhibitori tau kinaze koja učestvuje u hiperfosforilaciji ili stimulatori tau fosfataze koji sprečavaju nastajanje NFK. Teoretski bi imalo smisla i lečenje prekursorima ACh, agonistima ACh receptora, supstancijama za smanjenje oksidativnog stresa, a takođe zaštita sinapsi i stimulisanje njihovog rasta, implantacija matičnih ćelija i drugi oblici lečenja.

Neurotoksični efekat dijabetičnog seruma blokira se neutralizujućim antitelima protiv ovog tipa AGEs, što predstavlja potencijalno mesto dejstva novih terapijskih sredstava³³. U jednoj pilot studiji intravensko davanje insulina kod osoba sa AB poboljšavalo je neposredno i odloženo prisećanje⁴⁵.

Neka istraživanja pokazale su povoljan uticaj mediteranske dijeta i redovne umerene fizičke aktivnosti, smanjujući rizik za po 40%^{46,47}. Smanjenje unosa kalorija dovodi do produkcije zaštitnih belančevina, povećavajući preživljavanje neurona, plastičnost pa i neurogenezu⁴⁰. Niži kalorijski unos povezan je sa smanjenim rizikom od demencije kako kod eksperimentalnih životinja, tako i kod ljudi. Ograničenje unosa kalorija ima efekte i u mozgu i na periferiji. U mozgu nastaje blagi metabolički i psihološki stres sa posledičnom ekspresijom gena koji dovodi do porasta neurotrofičkih faktora, proteinskih šaperona, antiapoptotičkih proteina i sinaptičkih proteina. Na periferiji nastaju niži nivoi glukoze, insulina, homocisteina i holesterola sa povoljnim dejstvima na neurone, gliju i ćelije moždanih krvnih sudova. Oba puta dovode do povećanog preživljavanja neurona, sinaptičke plastičnosti i neurogeneze⁴⁰.

Zaključak

Alchajmerova bolest javlja se kod 50–60% svih demencijalnih osoba i predstavlja značajan zdravstveni i socijalni problem. Upoznavanje patogeneze AB je neophodno u nalaženju terapija koje bi ublažile i modifikovale bolest. Najviše dokaza ima za hipotezu o amiloidnoj kaskadi. Osnovna patohistološka promena u mozgu obolelih su nakupine amiloida beta (A beta), senilni ili amiloidni pakovi.

Ukupni efekat je gubitak sinapsi i neurona. Amiloid se nakuplja i u zidovima krvnih sudova remeteći moždanu cirkulaciju. Usled navedenih promena nastaje poremećaj neurotransmisije, naročito acetilholina i glutamata i smetnje pamćenja i drugih neuroloških funkcija. Patogenetski zasnovana terapija se usmerava na aktivaciju alfa sekretaze, inhibiciji beta i gama sekretaza, pojačano uklanjanje A beta, suzbijanje oksidativnog stresa i inflamacije, imunoterapiju upravljenu protiv Abeta i druge mehanizme. U upotrebi su inhibitori ACh-esteraze i antagonista glutamatnih receptora. U prevenciji su dokazani efekti ograničenog unosa kalorija, Mediteranske dijeta i redovne umerene fizičke aktivnosti.

L I T E R A T U R A

1. *Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H.* Alzheimer's disease. *Lancet* 2006; 368(9533): 387–403.
2. *Pavlović DM.* Dementia-clinical diagnostics. Belgrade: Pavlović D; 2002. (Serbian)
3. *Dickson DW.* Tau and synuclein and their role in neuropathology. *Brain Pathol* 1999; 9(4): 657–61.
4. *Walsh DM, Klyubin I, Shankar GM, Townsend M, Fadeeva JV, Betts V, et al.* The role of cell-derived oligomers of Abeta in Alzheimer's disease and avenues for therapeutic intervention. *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 5): 1087–90.
5. *Davies P, Maloney AJ.* Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976; 2(8000): 1403.
6. *Pavlović AM, Pekmezović T, Zidverc-Trajković J, Pavlović DM, Jovanović Z, Mijajlović M, et al.* Is there a difference in risk factors for single and multiple symptomatic lesions in small vessel disease? What is the difference between one and plenty--experience from 201 Serbian patients. *Clin Neurol Neurosurg* 2006; 108(4): 358–62.
7. *Poirier J, Davignon J, Bouhillier D, Kogan S, Bertrand P, Gauthier S.* Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *Lancet* 1993; 342(8873): 697–9.
8. *Pavlović DM.* Depression and dementia. *Engrami* 2002; 24(3–4): 63–80.
9. *Huang X, Cuaungo MP, Atwood CS, Moir RD, Tanzi RE, Bush AI.* Alzheimer's disease, beta-amyloid protein and zinc. *J Nutr* 2000; 130(5S Suppl): 1488S–92S.
10. *Vardy ER, Catto AJ, Hooper NM.* Proteolytic mechanisms in amyloid-beta metabolism: therapeutic implications for Alzheimer's disease. *Trends Mol Med* 2005; 11(10): 464–72.
11. *Poirier J, Danik M, Blass JP.* Pathophysiology of the Alzheimer syndrome. In: *Gauthier S*, editor. *Clinical Diagnosis and Management of Alzheimer's Disease*. London: Martin Dunitz; 1996. p. 17–31.
12. *Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS.* The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217(4558): 408–14.
13. *Dodart JC, Mathis C, Ungerer A.* The beta-amyloid precursor protein and its derivatives: from biology to learning and memory processes. *Rev Neurosci* 2000; 11(2–3): 75–93.
14. *Rosenberg RN.* The molecular and genetic basis of AD: the end of the beginning: the 2000 Wartenberg lecture. *Neurology* 2000; 54(11): 2045–54.
15. *Rogaeva E, Meng Y, Lee JH, Gu Y, Kawarai T, Zou F, et al.* The neuronal sortilin-related receptor SORL1 is genetically associated with Alzheimer disease. *Nat Genet* 2007; 39(2): 168–77.
16. *Gandy S.* The role of cerebral amyloid beta accumulation in common forms of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2005; 115(5): 1121–9.
17. *Masters CL, Cappai R, Barnham KJ, Vilemagne VL.* Molecular mechanisms for Alzheimer's disease: implications for neuroimaging and therapeutics. *J Neurochem* 2006; 97(6): 1700–25.
18. *Eckert A, Keil U, Kressmann S, Schindowski K, Lentner S, Lentz S, et al.* Effects of EGb 761 Ginkgo biloba extract on mitochondrial function and oxidative stress. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 1: S15–23.
19. *Siegel SJ, Bieschke J, Powers ET, Kelly JW.* The oxidative stress metabolite 4-hydroxynonenal promotes Alzheimer protofibril formation. *Biochemistry* 2007; 46(6): 1503–10.
20. *Benzi G, Moretti A.* Are reactive oxygen species involved in Alzheimer's disease? *Neurobiol Aging* 1995; 16(4): 661–74.
21. *White AR, Multbauer G, Maber F, Bellingham S, Camakaris J, Zheng H, et al.* The Alzheimer's disease amyloid precursor protein modulates copper-induced toxicity and oxidative stress in primary neuronal cultures. *J Neurosci* 1999; 19(21): 9170–9.
22. *Janson J, Laedtke T, Parisi JE, O'Brien P, Petersen RC, Butler PC.* Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes* 2004; 53(2): 474–81.
23. *Hammond J, Le Q, Goodyer C, Gelfand M, Trifiro M, LeBlanc A.* Testosterone-mediated neuroprotection through the androgen receptor in human primary neurons. *J Neurochem* 2001; 77(5): 1319–26.
24. *Pedersen WA, Kloczewiak MA, Blusztajn JK.* Amyloid beta-protein reduces acetylcholine synthesis in a cell line derived from cholinergic neurons of the basal forebrain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93(15): 8068–71.
25. *Hoyer S.* Memory function and brain glucose metabolism. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 1: S62–7.
26. *Biessels GJ, Kappelle LJ; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group.* Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans* 2005; 33(Pt 5): 1041–4.
27. *Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, et al.* Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007; 68(10): 751–6.
28. *Schaefer EJ, Bongard V, Beiser AS, Lamon-Fava S, Robins SJ, Au R, et al.* Plasma phosphatidylcholine docosahexaenoic acid content and risk of dementia and Alzheimer disease: the Framingham Heart Study. *Arch Neurol* 2006; 63(11): 1545–50.
29. *Hendrie HC, Ogunniyi A, Hall KS, Baiyewu O, Umverzagt FW, Gareje O, et al.* Incidence of dementia and Alzheimer disease in 2 communities: Yoruba residing in Ibadan, Nigeria, and African Americans residing in Indianapolis, Indiana. *JAMA* 2001; 285(6): 739–47.
30. *Luchsinger JA, Reitz C, Patel B, Tang MX, Manly JJ, Mayeux R.* Relation of diabetes to mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2007; 64(4): 570–5.
31. *Hyman BT, Strickland D, Rebeck GW.* Role of the low-density lipoprotein receptor-related protein in beta-amyloid metabolism and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2000; 57(5): 646–50.
32. *Sasaki N, Toki S, Choueiri H, Saito T, Nakano N, Hayashi Y, et al.* Immunohistochemical distribution of the receptor for advanced glycation end products in neurons and astrocytes in Alzheimer's disease. *Brain Res* 2001; 888(2): 256–62.
33. *Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H, Kikuchi S, Takeuchi M.* Serum or cerebrospinal fluid levels of glyceraldehyde-derived advanced glycation end products (AGEs) may be a promising biomarker for early detection of Alzheimer's disease. *Med Hypotheses* 2005; 64(6): 1205–7.
34. *Sato T, Shimogaito N, Wu X, Kikuchi S, Yamagishi S, Takeuchi M.* Toxic advanced glycation end products (TAGE) theory in Alzheimer's disease. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2006; 21(3): 197–208.
35. *Gasparini L, Xu H.* Potential roles of insulin and IGF-1 in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 2003; 26(8): 404–6.
36. *Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, Kulstad JJ, Erickson S, Roth RA, et al.* Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele. *Am J Pathol* 2003; 162(1): 313–9.
37. *Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R.* Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63(7): 1187–92.
38. *Freude S, Plum L, Schnitker J, Læser U, Udelhoven M, Krone W, et al.* Peripheral hyperinsulinemia promotes tau phosphorylation in vivo. *Diabetes* 2005; 54(12): 3343–8.
39. *Hoyer S.* Causes and consequences of disturbances of cerebral glucose metabolism in sporadic Alzheimer disease: therapeutic implications. *Adv Exp Med Biol* 2004; 541: 135–52.
40. *Mattson MP.* Gene-diet interactions in brain aging and neurodegenerative disorders. *Ann Intern Med* 2003; 139(5 Pt 2): 441–4.
41. *Bonaa KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al.* Homocysteine lowering and cardiovascular events af-

- ter acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 354(15): 1578–88.
42. *Ohrui T, Tomita N, Sato-Nakagawa T, Matsui T, Maruyama M, Niwa K, et al.* Effects of brain-penetrating ACE inhibitors on Alzheimer disease progression. *Neurology* 2004; 63(7): 1324–5.
43. *Itzhaki R.* Herpes simplex virus type 1, apolipoprotein E and Alzheimer' disease. *Herpes* 2004; 11 Suppl 2: 77A–82A.
44. *Pavlović DM, Ilanković N, Milovanović S.* Dementia. In: *Milovanović D, Milovanović S*, editors. *Clinical psychopharmacoteraphy*. Belgrade: Pavlović D; 2005. p. 256–65. (Serbian)
45. *Craft S, Newcomer J, Kanne S, Dagogo-Jack S, Cryer P, Sheline Y, et al.* Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1996; 17(1): 123–30.
46. *Scarmeas N, Stern Y, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA.* Mediterranean diet and risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2006; 59(6): 912–21.
47. *Larson EB, Wang L, Bowen JD, McCormick WC, Teri L, Crane P, et al.* Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006; 144(2): 73–81.

Rad je primljen 1. VIII 2007.