

Alzheimer Tip Demans Önlenebilir mi? Bölüm 1. Vasküler Risk Faktörleri / *Can Alzheimer Type of Dementia be Prevented? Part 1. Vascular Risk Factors*

Kaynak Seçkler

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ANKARA

ÖZET

Bilimsel Zemin: Klinik ve laboratuvar çalışmalar Alzheimer hastalığı'nın tek bir nosolojik antite olmadığını göstermiştir. Geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı, risk faktörleri profili, patogenezi ve nöropatolojik bulguları yönünden oldukça heterojendir. Yaşlı hastalarda Alzheimer hastalığı ile vasküler risk faktörleri ve ateroskleroz arasında bağlantı olduğuna dair artan bulgular vardır. Alzheimer hastalığının prevalansı aterosklerozun derecesi ile artar. Alzheimer hastalığının bütünü demansların %70'inden fazlasını oluşturur ve hastalığın modifiye edilebilen risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Geçen on yıl içinde Alzheimer hastalığı ile ilgili vasküler faktörler için artan ilgi mevcuttur. Günümüzde kardiovasküler risk faktörleri ile "stroke" hikayesinin hem vasküler demans hem de Alzheimer hastalığı riskini artırdığı gözlenmektedir. Sigara, hipertansiyon, yüksek kolesterol ve diyabet gibi kardiovasküler risk faktörlerinden her biri demans gelişmesini %20-40 oranında artırmaktadır.

Şimdiye kadar Alzheimer hastalığı için bildirilen risk faktörleri diyabet mellitus, yüksek serum homosistein seviyesi, sigara, düşük eğitim düzeyi, ateroskleroz, yüksek oranda doymuş yağ alımı, APOE ε4 aleli varlığı, yüksek serum kolesterol düzeyi, sistolik hipertansiyon, hipotansiyon, iskemik "stroke", kafa travması ve en önemlisi yaştır. Bu risk faktörlerinin çoğu sadece Alzheimer hastalığının erken devrelerinde bulunmayıp,

herhangi bir kognitif semptom gelişmeden önce de vardır.

İzlenim: Gerçekten Alzheimer hastalığı vasküler etyolojiye sahip ise, orta yaşlarda vasküler risk faktörlerinin belirlenmesi ve tedavisi demans riskini azaltabilecektir.

ABSTRACT

Can Alzheimer type of dementia be prevented? Part 1. Vascular risk factors

Scientific Background: Clinical and laboratory investigations have revealed that Alzheimer's disease should not be regarded as a single nosological entity. Within the category of late-onset disease, considerable heterogeneity also exists, in terms of risk factor profiles, pathogenesis, and neuropathological findings. In elderly patients, increasing evidence suggests a link between Alzheimer's disease, and both vascular risk factors and atherosclerosis. The prevalence of Alzheimer's disease increased with the degree of atherosclerosis. Alzheimer's disease accounts for more than 70 percent of all cases of dementia, so it is important to identify modifiable risk factors for the disease.

During the past decade, there has been growing interest in vascular factors that may underlie Alzheimer's disease. It is now recognized that subjects with cardiovascular risk factors and a history of stroke have an

Anahtar Kelimeler: Alzheimer hastalığı, vasküler, risk faktörleri

Key words: Alzheimer's disease, vascular, risk factors

Yazışma adresi: Prof. Dr. Kaynak Seçkler
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 06100 Ankara
Tel: 0312 305 18 09 kselekler@hotmail.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 30.05.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 30.05.2005

increased risk of both vascular dementia and Alzheimer's disease. Individual cardiovascular risk factors including smoking, hypertension, high cholesterol, and diabetes were each associated with a 20 to 40% increased risk of developing dementia.

The risk factors for Alzheimer's disease reported thus far include the following: diabetes mellitus, high serum homocysteine, smoking, low level of education, atherosclerosis, high intake of saturated fat, presence of APOE ϵ 4 allele, high serum cholesterol levels, systolic hypertension, hypotension, ischemic stroke, head injury, and, most importantly, aging. Most of these risk factors are present not only in the early stages of Alzheimer's disease but often decades before any cognitive symptoms develop.

Conclusion: If indeed Alzheimer's disease has a vascular etiology, identification and treatment of vascular risk factors at midlife may lower risk of dementia

GİRİŞ

Alzheimer hastalığı (AH) gerçek patojenik mekanizması tam bilinmeyen kompleks orijinli, dejeneratif bir hastalıktır. AH'nın oluşmasında bir çok çevresel ve genetik faktörler ileri sürülmüştür.⁽¹⁾ Klinik ve temel araştırmalar Alzheimer hastalığının tek bir nozolojik entite olmadığını göstermiştir. Olguların %90-95'ini oluşturan geç başlangıçlı, sporadik Alzheimer hastalığında risk faktörleri profilinde, patogeneze ve nöropatolojik bulgularda önemli ölçüde heterojenite vardır. Yaşlı kişilerde Alzheimer hastalığı ile hem vasküler risk faktörlerinin hem de aterosklerozun ilişkili olduğuna dair bulgular mevcuttur.⁽²⁾

Alzheimer hastalığının erken risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir çünkü, AH'nın nörodejeneratif değişiklikleri orta yaşlarda başlayabilir. Bu risk faktörlerinin belirlenmesi AH'nın patofizyolojisine ışık tutabilir ve ayrıca önlenmesi ve tedavisi hakkında potansiyel yollar açabilir.⁽³⁾ Bu günkü bulgular tedavi edilebilir kardiyovasküler risk faktörlerinin önlenmesinin, AH'na da uygulanabileceğini telkin etmiştir. Transient iskemik atak, hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar ve diabetes mellitus gibi multipl kardiyovasküler risk faktörleri kontrolü optimal kognitif fonksiyon sağlayabilir.⁽⁴⁾

Rotterdam Çalışmasından^(5,6) elde edilen bilgiler, özellikle yaşlı bireylerde vasküler hastalığa yol açan vasküler risk faktörlerinin AH ile de ilişkisi olduğunu göstermiştir. Diğer bağımsız çalışmalarla da bir çoğu

onaylanan, AH için risk faktörleri şunlardır: (1) diabetes mellitus, (2) trombotik epizodlar, (3) yüksek fibrinojen konsantrasyonu, (4) yüksek serum homosistein düzeyi, (5) atrial fibrilasyon, (6) sigara, (7) alkolizm, (8) düşük eğitim düzeyi ve (9) aterosklerosis. Bütün bu durumlar vasküler hastalığa yol açar ve serebral perfüzyonu azaltır. Bildirilen diğer ilave risk faktörleri APOE ϵ 4 varlığı, yüksek kolesterol düzeyi, hipertansiyon, iskemik strok, transient iskemik atak, fazla miktarda doymuş yağ alımı, kafa travması, kalp hastalıkları (aritmiiler dahil), depresyon, migren, menopoz, hipotansiyon ve en önemlisi yaşıdır. Bu risk faktörlerinin çoğu, AH'nın erken devrelerinden yıllarca evvel, herhangi bir kognitif semptom ortaya çıkmadan önce de mevcuttur.⁽⁷⁾

AH, artan ciddilikte bir halk sağlık problemi haline gelmektedir. Hastalığın başlangıcını geciktiren müdahalelerin halk sağlığında önemli rolü olacaktır. Önümüzdeki 50 yıl içinde Alzheimerli hasta sayısı dört katına çıkacaktır. Diğer yandan hastalığın başlangıcının 5 yıl ertelenmesi hastalık prevalansını %50 oranında azaltacaktır.⁽⁸⁾ Bu günkü bilgilerimize göre modifiye edilebilen vasküler risk faktörlerinin düzenlenmesi, AH'nın önlenmesine katkıda bulunabilecektir.⁽¹⁾

Yazının bu ilk bölümünde vasküler risk faktörleri (Tablo) gözden geçirilecektir.

Tablo Alzheimer hastalığı'nın sık vasküler risk faktörleri:

İnme
Hipertansiyon
Hiperkolesterolemi
Diabetes Mellitus
Hiperhomosisteinemi
İnflamasyon
Sigara
Apolipoprotein E 4

İnme (stroke)

Bazı araştırmacılara göre Alzheimer hastalığı, beyinde

hipoperfüzyona veya beyin infarktüsüne neden olan ekstrakranial veya intrakranial ateroskleroza bağlı, sekonder olarak ortaya çıkar. Medial temporal lob gibi hassas bölgelerin vasküler yapısının vasküler faktörler ile toksik etkilere maruz kalması tartışılan diğer bir hipotezdir. Diğer bir alternatif açıklama da ateroskleroz ile AH'nın birbirinden bağımsız, fakat birlikte bulunan hastalıklar olmasıdır. Epidemiyolojik, patofizyolojik bulgular ile tedaviye verilen yanıt bu hipotezleri doğrular mahiyettedir.⁽²⁾

Alzheimerli hastaların %30'unun beyinde bir kısım serebrovasküler patolojik değişiklikler bulunur ve pratik olarak bütün Alzheimer'lilerin beyinlerinde periventriküler beyaz cevher değişiklikleri, küçük (mikro) damar dejenerasyonu, serebral amiloid anjiyopati veya bunların kombinasyonu bulunur. Diğer yandan vasküler demanslı hastaların %40'unda AH'nın patolojik değişiklikleri olan senil plaklar, nörofibriler yumaklar bulunur. Alzheimer patolojisi ve vasküler değişikliklerin yüksek oranda birlikteliği, aralarındaki ilişkinin tesadüf olmadığına işaret etmektedir.⁽⁷⁾

Araştırmalar "stroke" hikayesi ile AH arasında ilişki olduğunu göstermiştir. En az 10 çalışmada "stroke'un hem vasküler demans hem de AH için etyolojik bir faktör olduğu belirtilmiştir.⁽⁸⁾ "Stroke" hikayesi olan kişilerde, olmayanlara göre AH riski daha da artmış bulunmuştur. "Stroke"lu hastada ayrıca hipertansiyon, tip 2 diabet veya kalp hastalığı varsa risk daha da çoğalmaktadır. Ayrıca "stroke" hikayesi varlığında demansın başlangıç yaşı daha erkendir.⁽⁹⁾

Akut semptomlar ortaya çıkarmayan fokal "stroke"lar olarak tanımlanan sessiz infarktler, serebral perfüzyonu azaltarak AH gelişmesinde rol oynayabilir. Sessiz "stroke"lar sigara içenlerde ve aterosklerozu olanlarda yüksek oranda bulunur. AH gelişiminde "uyuyan dev" olarak tanımlanan sessiz "stroke"lar her yıl Amerika'da 11 milyon kişiyi musap etmektedir.⁽⁷⁾

Leuko-araiosis yaşlı normallerin %9-19'nda, VaD'lilerin

hemen hepsinde ve AH'larının %30-60'nda bulunur. Çalışmanın başlangıcında aşırı leuko-araiosis'i olan normal kişilerde daha sonra kognitif yıkım çıkmıştır ki, bu da leuko-araiosis'in bizzat kendisinin kognitif yıkım için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Leuko-araiosis yaşla ilgilidir ve hipertansiyon, epizodik hipotansiyon, kalp hastalığı, diabetes mellitus, fazla alkol alımı ve laküner tip "stroke"larla çoğalır. Leuko-araiosis ileri yaş, serebral atrofi, beyaz cevher hipoperfüzyonu ve kognitif bozukluk ile ilişkilidir.⁽⁴⁾

"Stroke" Alzheimer hastalığının ortaya çıkışını nasıl etkilemektedir?

"Stroke" sessiz AH'nın semptomlarını kötüleştiren ve belirginleştiren ve erken tanıyı koyduran bağımsız bir patolojiyi temsil edebilir. Bu açıklama onun sadece bağımsız "ilave bir etki" olduğunu gösterir. Semptomatik derecede olmayan bir serebrovasküler olay, birlikte bir dejeneratif bozukluk bulunduğunda, kognitif bozuklukları artırabilir. Demans beyin dokusunun hacmine de bağlıdır. Beyin dokusunda "stroke"a bağlı lezyona uğrayan miktarın büyüklüğü, demans semptomları ortaya çıkaracak AH patolojik değişikliklerine zemin hazırlar. Diğer bir deyişle, "stroke" ile beyin dokusu harabolunca, geriye kalan alandaki Alzheimer'in sessiz patolojik değişiklikleri, semptomların daha erken ortaya çıkmasına neden olur. Diğer alternatif açıklama bağımsız sinerjistik etkidir. Böyle bir senaryoda yeri neresi olursa olsun, beyin hasarı miktarı ile AH görülmesi arasında nonlineer bir ilişki vardır. Örneğin "stroke"a bağlı daha önceden varolan beyin hasarı, AH'nın moleküler ve hücrel bozukluğunu da artırarak AH hastalığını da artırır.⁽⁹⁾

Başka bir açıklama da şu olabilir: AH'nın patolojik değişiklikleri serebrovasküler diatez veya hastalık tarafından kolaylaştırılabilir. Örneğin serebrovasküler yataktaki aterosklerotik lezyonlar veya hipertansif veya diabetik damar değişiklikleri kan-beyin bariyeri endotelial permeabilitesini değiştirerek, oksidanlar, sitokinler veya β -amiloid gibi sistemik olarak dolaşan moleküllerin büyük miktarda parenkime girişine izin verebilir. Ayrıca beyin parenkimal oksidatif stresin,

mikroglial invazyonun veya aktivasyonun veya parenkimal sitokinlerin veya nöroinflamatuvar aktivitenin üzerine etkileri olabilir. Bu faktörler β -amiloid yapımını ve birikimini artırarak veya temizlenmesini azaltarak β -amiloide bağlı AH patolojisini çoğaltabilir. Diğer yandan bu faktörler, serebral amiloidin etkisine bağlı olarak, nörofibriler yumaklar, oksidatif stres veya apoptosinin artmasıyla büyük miktarda nöron dejenerasyonuna neden olabilir.⁽⁹⁾

Bu açıklamaların aksine son zamanlarda yayınlanan bir çalışmada ise Schneider ve ark., serebral infarktlar ile AH patolojisi arasında ilişki bulamadılar. Yazarlar, serebral infarktlara bağlı demans oluşma ihtimalinin AH patolojisinden bağımsız olarak geliştiğini ileri sürdüler.⁽¹⁰⁾

Kan Basıncı

A. Hipertansiyon

Uzun zamandan beri orta yaşlarda artmış kan basıncının AH'na yol açacağı düşünülmekteydi. Son yıllara kadar bu düşüncüyü destekleyen az bilgi vardı. Japon-Amerikalı'larda yapılan "Honolulu Asia Aging Study"de ortalama 53 yaşındaki kişilerde 25 yıllık takipte artmış kan basıncının AH riskini artırdığı rapor edildi.⁽¹¹⁻¹²⁾

Artmış kan basıncının yaşlılarda APOE ϵ 4 genotipi ile aynı derecede hafif kognitif bozukluk (HKB) riskini çoğalttığı gösterilmiştir.⁽⁷⁾ Genetik olarak benzer, fakat Afrika'da veya Amerika'da oturan kişilerde yüksek kan basıncı ve AH riskinin gelişmesinde genetikten ziyade hayat tarzının daha önemli rol oynadığı gösterilmiştir.⁽¹³⁾

"Honolulu-Asia Aging Study"de, aynı yaş grubundaki kan basıncı normal AH'lılara göre, hipertansif AH'lıların beyinlerinin postmortem incelemesinde 36 yıl sonra atrofi ve hipokampus'ta büyük miktarda nörofibriler yumaklar görülmüştür.⁽¹²⁾

Son yıllarda HKB ve AH gelişmesinde orta yaş kan

basıncı ve kolesterol konsantrasyonunun çalışıldığı FINMONICA çalışmasında 21 yıl süre ile 1449 kişi takip edilmiş ve artmış kan basıncı veya yüksek kolesterol düzeyinin ileri yaşta HKB ve AH geliştirme riskini anlamlı derecede artırdığı rapor edilmiştir.^(4,14) Hem kan basıncı hem kolesterol düzeyi yüksekse HKB veya AH riski daha da yüksektir. AH prevalansı serebral perfüzyonun azalması ile artmaktadır.⁽¹⁴⁾ Her ikisinin artması vasküler demans (VaD) riskini de çoğaltmaktadır.⁽⁷⁾ Observasyonel çalışmalardan elde edilen bu bulgular, plasebo kontrollü randomize klinik çalışma (Syst-Eur study) ile desteklendi ki, bu çalışma yaşlı kişilerde izole sistolik hipertansiyonun aktif tedavisinin 2 yıl içinde demans insidansını %50 azalttığını gösterdi.⁽¹⁵⁾

Orta yaşlardaki yüksek kan basıncı daha sonraki yaşlarda AH için anlamlı (significant) risk faktörüdür. Bu bulgu, bütün düzenlemeler yapıldıktan sonra da devam etmiştir. Orta yaşlardaki sınırdaki yüksek kan basıncı da bir risk faktörüdür fakat, düzenlemelerden sonra bu bulgu anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada orta yaş diastolik kan basıncının AH üzerine herhangi bir risk etkisi olmadığı bulunmuştur.⁽³⁾

Skoog ve ark., longitudinal çalışmada, 70 yaşındaki kişilerde yüksek kan basıncı ile 10-15 yıl sonra demans gelişmesi arasında ilişki saptamış, lojistik regresyon analizlerinde 79-85 yaşlarında diastolik basınç 70 iken demans gelişme riskinin arttığını göstermiş ve demans ile hipertansiyon arasındaki ilişkiyi, ileri yaşlarda demansta sık görülen hipertansiyonla ilişkili beyaz cevher lezyonlarına bağlamışlardır.⁽¹⁶⁾

Nabız basıncı ve demans arasındaki ilişkiyi araştıran az çalışma vardır. 60 yaşlarına kadar hem sistolik hem diastolik tansiyon yükselir ve daha sonra sistolik tansiyon devamlı yükselirken diastolik tansiyon düşmeye başlar ve sonuçta nabız basıncı artar. Yaşlılarda yüksek nabız basıncı arter sertleşmesinin artmasının ve yaygın aterosklerozun işaretidir.⁽¹⁷⁾ Kungsholmen Projesi'ndeki "data"lardan 6 yıl takiple nabız basıncının AH veya demansı önceden tahmin ettirip ettiremeyeceği araştırılmış, yaşları 75 olan kişilerde nabız basıncı ile AH ve demans insidansı

arasında U-şekilli bir ilişki bulunmuştur. Nabız basıncının hem yüksek hem düşük tertilleri hastalık riskini artırdığı, nabız basıncı-demans birlikteliğinin özellikle kadınlarda belirgin olduğu kaydedilmiştir. Bu gözlemlenen birliktelik sistolik basınç, diastolik basınç, antihipertansif tedavi, APOE genotipi ve diğer potansiyel etkenlerden bağımsız olarak ortaya çıkmıştır.⁽¹⁷⁾ Büyük damarlarda sertleşme ve şiddetli aterosklerozun klinik belirtisi olan artmış nabız basıncı AH ve demansın önceden belirleyicisi olabilir. Ayrıca düşük nabız basıncı da serebral perfüzyonu bozarak AH ve demans riskini artırabilir.⁽¹⁷⁾

Hipertansiyonun vasküler demanstaki etyolojik rolü gayet iyi dökümanite edilmiştir. Artmış kan basıncı Alzheimer hastalığı ile değişik yollardan bağlantılı olabilir. Birincisi nöropatolojik çalışmalar yüksek kan basıncını nörotik plaklar ve nörofibriler yumaklarla bağlantılaştırmıştır. İkincisi uzun süreli hipertansiyon, arteroskleroz, beyaz cevher lezyonları, kan-beyin bariyeri bozukluğu ve beyin atrofisi vasıtasıyla Alzheimer hastalığı ile ilişkili olabilir. Üçüncüsü hipertansiyona bağlı serebrovasküler hastalık, beyinde Alzheimer hastalığının patolojik değişiklikleri birlikte bulunduğu, Alzheimer hastalığının ortaya çıkışını kolaylaştırabilir.⁽¹⁸⁾

Angiotensinogen, "angiotensin-converting" enzim, angiotensin II ve AT1 ve AT2 reseptörleri gibi renin-angiotensin sistem komponentlerinin bir çoğu memelilerin beyinlerinde mevcuttur. Bu, beyin dokusunun kendi renin-angiotensin sistemi olduğu fikrini doğurmuştur. Bu sistemim aşırı çalışmasının AH patogenizinde etkili olabildiğine dair deliller mevcuttur. Farelerde "angiotensin-converting" enzim inhibitörlerinin ve AT-1 reseptör antagonistlerinin uzun süreli verilmesinin hafıza fonksiyonunda iyileşmeye neden olduğu bildirilmiştir. Kontrollerle karşılaştırıldığında Alzheimer'li hastaların beyinlerinin immunohistokimyasal analizlerinde, renin-angiotensin aktivitesinin arttığını telkin eden, membranda "angiotensin-converting" enzim, angiotensin II ve AT-1 boyanmasında artma gösterilmiştir. Bu antijenlerin en çok boyanması, AH'da en fazla tutulan korteks piramidal nöronlarında olmaktadır. Renin-angiotensin

sisteminin aktivasyonu, kortikal nöronlardan asetilkolin salınımı inhibe ederek veya beyin parenkimasında inflamatuvar cevabı artırarak AH patolojisine yol açabilir.⁽²⁾

Bu hipoteze aykırı bulgu ise, in-vitro olarak "angiotensin-converting" enzimin Aβ agregasyonunu önlemesi ve "angiotensin-converting" enzim inhibitörlerinin bu etkiyi bloke etmesidir.⁽²⁾

Aksi bir görüş olarak Posner ve ark., 45-50 yaşlardaki hipertansiyon daha sonraları AH'na önceden zemin hazırlayabildiğini, fakat yaptıkları araştırmada, 65 yaşından sonraki tedavi edilen veya edilmeyen hipertansiyonun AH ile ilişkisinin olmadığını ve hafıza, lisan veya genel kognitif fonksiyonları zamanla etkilemediğini ileri sürdüler. Hipertansiyon varlığının özellikle kalp hastalığı ve diyabet de varsa vasküler demansa öncelik ettiğini, 1259 kişinin 7 yıl süre ile izlendiği prospektif çalışmada hipertansiyon varlığı ile AH gelişmesi arasında bir ilişki bulunmadığını belirttiler.⁽¹⁹⁾

B. Hipotansiyon

Düşük kan basıncının ileride Alzheimer ve diğer demansların riskini artırdığı daha öncede ileri sürülmüştür.^(11,20,21) Japon kökenli Amerikalı erkeklerde, orta yaşlardaki özellikle düşük diastolik tansiyon ile yüksek tansiyonun, ileri yaşlarda özellikle antihipertansif tedavi almayanlarda, AH ve demans geliştirme riskini çoğalttığı bildirilmiştir.⁽¹¹⁾ Avrupada 2 çalışmadan toplanan bulgular özellikle antihipertansif ilaç kullananlarda kan basıncı seviyesi ile demans arasında ters bir ilişki göstermiştir.⁽²⁰⁾ "East Boston Community" çalışması yüksek kan basıncı ile AH riski arasında bir ilişki göstermemiştir. Bu çalışmada kan basıncı seviyesi ile daha sonraki AH riski arasında ters ilişki bulunmuştur.⁽²¹⁾

Qui ve ark, prospektif bir çalışmada 75 yaş üstü işveçli kişilerde sadece yüksek sistolik kan basıncının değil, düşük diastolik kan basıncının da AH ve demans riskini artırdığını göstermiş, düşük diastolik basıncın risk etkisinin antihipertansif tedavi alanlarda

belirgin olduğunu, bu sonucun kan basıncı tanıdan 6 yıl önce ölçülmüş olsa bile alındığını kaydetmişlerdir. Bulguların düşük diastolik basıncının (<70 mmHg) AH gelişme riskini artırdığını belirten "East Boston Community" çalışması ile paralel olduğu belirtilmiştir. Diğer yandan çalışmaya göre yüksek diastolik basınç (66-90 mmHg'a karşı >90) Alzheimer ve demans için risk teşkil etmez.⁽¹⁸⁾

Farklı mekanizmalar bu durumu açıklayabilir. Serebral hipoperfüzyon nörodejeneratif patolojik değişiklikleri artırabilir, dolayısıyla ileri yaş, özellikle antihipertansif tedaviden kaynaklanan hipotansiyona bağlı azalmış serebral kan akımı, AH ve demans patogenezinde kritik rol oynayabilir.⁽¹⁸⁾

Kolesterol

Yakın zamanlardaki çalışmalarda orta yaş dönemindeki serum kolesterol düzeylerinin AH insidansı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır.^(1,22) Orta yaşta yüksek sistolik kan basıncı (≥ 160 mmHg) yanısıra yüksek total kolesterol düzeyleri de (≥ 6.5 mmol/L veya ≥ 251 mg/dl) ileri yaşta AH gelişimi için anlamlı bağımsız risk faktörleri olarak bulunmuştur. ApoE $\epsilon 4$ alleli ve diğer değişkenlere göre düzeltme yapıldığında sonuçlar değişmemektedir; ancak tedavi edilebilen risk faktörleri olan artmış kan basıncı ve kolesterol düzeyine ait risk, APOE $\epsilon 4$ aleline bağlı riskten daha yüksek görülmekte, üç risk faktörünün birlikteliğinde ise risk belirgin olarak artmaktadır.

Orta yaşlarda serum kolesterolünün yüksek olması, ileri yaşlarda AH riskini artırdığı gibi otopside amiloid plaklar ve nörofibriler yumakların varlığıyla da ilişkili bulunmuştur. Hiperkolesteroleminin Alzheimer amiloid patolojisi için erken bir risk faktörü olduğunu düşündürülen sonuçlar alınmıştır. "In vitro" ve "in vivo" çalışmalar kolesterolün amiloid yapımını etkilediğini ve retrospektif çalışmalar da statinlerin AH gelişimini azalttığını göstermiştir.⁽²³⁾

75-85 yaşındaki kişilerde yüksek HDL-kolesterol düzeyi, hipokampal atrofi, demans ve muhtemelen AH'na karşı koruyucudur. Bu bulgu beyin lipoproteinleri ile

kolesterolün hipokampus ve diğer beyin bölgelerinde sinaptik plastisiteyi kolaylaştırmasında merkezi rol oynadığını yansıtır.⁽²⁴⁾

Beyindeki kolesterol, nöronlar ve astrosit-mikroglia gibi nöronal olmayan dokular tarafından sentezlenir. Kolesterol dengesindeki değişikliklerin Alzheimer hastalığı patogenezi ile ilişkisi, epidemiyolojik çalışmaların büyük oranda ortaya çıkardığı yeni bir kavramdır.⁽²²⁾ Ateroskleroz ve artmış kolesterol düzeyleri arasındaki neden-sonuç ilişkisi oldukça iyi çalışılmıştır.⁽²⁵⁾ Kolesterol neosentezinin baskılanması, "in-vivo" ve "in-vitro" ortamda amiloid beta (A β) oluşumunu azaltmaktadır.⁽²⁶⁻²⁹⁾ Hücre kültürlerinde kolesterol düzeyinin artması amiloid prekürsör protein (APP)'den A β yapımını artırırken, azalması A β yapımını inhibe etmektedir.⁽²⁶⁻²⁷⁾ Nöronal membranda serbest kolesterolün yoğunluğunun artışı hücre-içi ve membran üzerindeki etkileriyle A β yapımını çoğaltır. Hücre kültüründe membrandaki yüksek kolesterol düzeyi "cellular acyl-coenzyme-A"yı indükler: "cholesterol acyltransferase" (ACAT) intrasellüler granüller içine kolesterol esterleri oluşturur.⁽³⁰⁾ Bilinmeyen bir mekanizma yoluyla bu artmış ACAT aktivitesi, sentezi artırarak A β yapımını modüle eder.

ACAT aterosklerozun tedavisinde hedef haline gelmiştir. ACAT'ın inhibisyonu apolipoprotein E olmayan farelerde aterosklerozu önler, insan monosit makrofaj köpük hücrelerinden kolesterolün dışarıya atılmasını artırarak köpük hücre oluşumunu kısıtlar.⁽³¹⁻

³²⁾ Serbest kolesterol artışı membran yüzeyinde etkili olup "APP, beta (β) ve gama (β) sekretazın birlikte bulunduğu kolesterolden zengin membran bölgeleri" olarak tanımlanan "lipid kümeleri" oluşumuna yol açar. Bu bölgeler yoluyla artmış membran kolesterol miktarı APP'nin A β üretim yoluna yönlendirilmesine neden olmaktadır.⁽³³⁾ Ayrıca APP üzerindeki kırılma bölgeleri membran içinde yer aldığından, kolesterol artışı ile membranın kalınlaşması durumunda APP'nin farklı bir noktadan kırılma ve daha amiloidojenik formlar oluşturma ihtimali artmaktadır.

Deneysel çalışmalarda, AH'daki major nöropatolojik karakteristik bulguların, beyin kolesterol dengesindeki

bozukluklar ile bağlantılı olduğu bulunmuştur. Kolesterol dengesinde bozuklukların inflamasyonda ve dolayısıyla ateroskleroz ve AH patogenezinde önemini destekleyen bulgular giderek artmaktadır.^(2,34-36) Yüksek kolesterol diyetiyle beslenen hayvanlarda intranöronal Aβ immünoreaktivitesinde artış ve nadir ekstraselüler plaklar görülmektedir.⁽³⁷⁾

Kolesterol 24S hidroksilazı kodlayan ve enzim aktivitesini azaltarak beyinde kolesterol düzeylerini arttırdığı düşünülen CYP46 geni polimorfizmi, temporal lobun medyal yüzeyinde histolojik olarak Aβ birikimi ve geç başlangıçlı Alzheimer hastalığı riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir.⁽³⁸⁾

ApolipoproteinE ε4, AH için en önemli genetik risk faktörü olup, kolesterol metabolizmasında yer alır. APOE ε4 lipoproteinleri APOE ε2 ve APOE ε3 lipoproteinlerine göre daha büyüktürler ve LRP (lipoprotein related protein) aracılığı ile nöronlara daha yüksek oranda kolesterol taşınmasına neden olurlar. Hücre kültürlerinde APOE ε4 varlığında makrofajlar, nöronlar ve astrositlerden kolesterolün uzaklaştırılması azalmaktadır.⁽³⁹⁻⁴¹⁾

Diyetle yağ alımının AH ile ilişkisi

Diyetle alınan doymuş yağlar AH riskini artırırken, doymamış yağların riski azalttığına dair bazı veriler mevcuttur.⁽⁴²⁻⁴⁷⁾ Ancak bu konuda çalışma sayısı az ve izlem süreleri 2-7 yıl gibi kısadır. Özellikle hayvansal besinlerden gelen doymuş yağların 25 g/gün'den fazla tüketimi, iki kat artmış AH riskiyle ilişkilidir (1 çorba kaşığı margarin yaklaşık 7 g doymuş yağ içermektedir). Daha düşük miktarda doymuş yağ tüketimi de halen artmış risk taşımaktadır. Yüksek miktarda (14.5 g/gün) çoklu-doymamış yağ tüketimi (sebze, fındık) AH riskini %70 azaltmaktadır.⁽⁴⁶⁾

Diyette artmış doymuş yağ alımı AH için transgenik fare modellerinde, kültür hücrelerinde ve tavşan modellerinde serebral Aβ depolanımını artırmaktadır.⁽⁴⁷⁾

Negatif bulgular bildiren daha az çalışma bulunmaktadır. Rotterdam Çalışmasına katılan 5395

normal birey arasından demans gelişen 197 hastanın (146 AH, 29 VaD) verileri incelenmiştir. Hem yüksek miktarda toplam yağ, doymuş yağ, trans yağ ve kolesterol alımı, hem de düşük miktarda tekli-doymamış, çoklu-doymamış, n-6 ve n-3 çoklu-doymamış yağ asidi tüketimi, demans alt tipleriyle veya artmış demans gelişimiyle ilişkili bulunmamıştır.⁽⁴⁹⁾

Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus (DM) 65 yaşından büyük kişilerin %20'sinde görülen yaygın bir hastalıktır.⁽⁵⁰⁾ 1980'lere uzanan sayısız kesitsel ve vaka kontrollü çalışmada DM ve kognitif bozukluklar arasında pozitif ilişki saptanmıştır.⁽⁵¹⁾ Diabetle kognitif fonksiyonlarda bozulmanın birlikteliği, DM ile AH arasında bir ilişki olabileceğini telkin etmektedir, fakat bazı çalışmalardaki bulgular bunun aleyhinedir. Bazılarında DM'li kişilerde AH riskinin arttığı⁽⁵²⁻⁵³⁾, bazılarında ise böyle bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir.⁽⁵⁴⁻⁵⁵⁾ Bir çalışmada⁽⁵²⁾ 6000'den fazla yaşlı kişide yapılan 2 yıllık takipte diyabetin AH riskini iki katına çıkardığı bulunmuş, diğer çalışmada⁽⁵³⁾ 2500 Japon-Amerikalı'larda benzer sonuç alınmıştır: DM, riski 2 katına çıkarmaktadır. Diğer iki çalışmada DM'lilerde, diabeti olmayanlara göre, kognitif yıkım riskinin %60-100 daha fazla olduğu saptanmıştır.^(56,57) Dikkat, konsantrasyon, görsel-mekansal fonksiyonlar, hafıza ve psikomotor hız arasında ilişki bulunmuş, fakat Mini Mental Test'te düşmeye neden olmadığı saptanmıştır.

2 Rotterdam çalışmasında^(52,58) demans ile DM arasında ilişki yanında, subtipleri AH ve vasküler demans arasında da ilişki bulunmuştur. İkinci çalışmada DM'e bağlanan demans riski %8.8 idi ve bütün demans tiplerinin esaslı bir bölümünde eşlik ediyordu. "Honolulu Asia Aging" çalışmasında demansla özellikle AH ve VaD ile ilişki bulunmuştur. Birlikteliğin özellikle APOE4 taşıyıcılarında kuvvetli olduğu kaydedilmiştir.⁽⁵⁹⁾ Aksine DM ile tesadüfi AH arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığı bildirilen diğer 2 longitudinal çalışmada sadece risk artışı araştırılmıştır.^(54,55)

2004 yılında yayınlanan makalelerden birinde Beri ve

ark., 35 yıllık, prospektif, büyük çalışmada, orta yaşlardaki diyabetin, ileri yaşlardaki demansla hemen hemen 3 kat daha fazla ilişkili olduğunu bulmuşlardır.⁽⁶⁰⁾ Oral hipoglisemik veya insulin alan küçük bir gruptaki DM'li kişilerde, ilaç almayanlara göre oran aynı bulunmuştur. Yazarlar, sonuçların kognitif bozukluk ile DM arasında ilişkiyi araştıran bir çok kesitsel ve longitudinal çalışmalarla paralel yönde olduğu belirtilerek, DM'nin demans riskini artırdığını ve vakalarının %82'sinin Alzheimer tipi demans olduğunu kaydetmişlerdir.⁽⁶⁰⁾

Yine 2004 yılında yayınlanan diğer bir makalede⁽⁵⁰⁾ de benzer ilişki bulunmuştur: Çalışmaya katılan din görevlilerinin yıllık olarak nöropsikolojik testlerinin de kontrol edildiği "Religious Orders Study"de, ortalama 5.5 yıl takipte, 800'den fazla yaşlı kişiden 151'inde AH gelişmiştir. Yaş, cinsiyet, eğitim düzeyine göre düzeltme yapıldığında DM olanlarda AH riski, DM olmayanlara göre %65 yüksek bulunmuştur. Yazarlar, DM'nin düşük genel kognisyon, epizodik hafıza, semantik hafıza, işlevsel hafıza ve görsel-uzaysal yetenek düzeyleri ile ilişkili olduğunu kaydederek, çalışmada algılama hızında %44 daha fazla azalma gözlendiğini, her ne kadar DM global kognitif düzey ve bazal multipl kognitif fonksiyonlarla ilgili ise de, çalışmada diyabetin sadece algılama hızında azalma ile ilişkili olduğunu bulduklarını belirtmişlerdir.⁽⁵⁰⁾

Tip-2 DM olan 70-81 yaş arası kadınlarda yapılan diğer prospektif bir çalışmada, DM olanlarda kognitif fonksiyon bozukluğu oranı, olmayanlara göre, %30 daha fazla saptanmış, 15 yıllık DM sürecinden sonra da %50 artış gösterdiği bulunmuştur.⁽⁶¹⁾ Tedavi almayanlarda kognitif disfonksiyon ve izleyen kognitif yıkım riski en yüksek; oral tedavi alanlarda, DM olmayanlara benzer risk gözlenmiştir. Yazarlar Tip 2 DM'un kadınlarda önlenmesinin bilişsel kaybın önlenmesi açısından kritik önem taşımakta olduğunu ve doktorlar, yaşlı kişilerde oral tedavi vermekten kaçınınsalar da, bu tip bir tedavi ile bilişsel kaybın önlenmesinin önem taşıdığını kaydetmişlerdir.

75 yaş ve üstü 1301 kişinin 6 yıl izlendiği

"Kungsholmen Project" çalışmasında, özellikle çok yaşlı kişilerde, eğer birlikte şiddetli sistolik hipertansiyon veya kalp hastalığı varsa, DM'un demans ve VaD riskini artırdığı kaydedilmiştir.⁽⁶²⁾

İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitusun ana özelliklerinden bir tanesi olan insülin rezistansı, saf AH gelişimi için önemli bir risk faktörüdür (RR>2).⁽⁵³⁾ İnsülin rezistansı AH tipi nöropatolojinin oluşmasını amiloid betanın oluşumu artırıcı (örneğin gamma sekretaz) veya yıkımını azaltıcı (örneğin insulinaz) mekanizmaları aracılığı ile mi yapmaktadır, sorusu tartışılmaktadır. Beyinde insülin rezistansına ikincil amiloidozun, insülin reseptör fonksiyonunun anormal düzenlenmesi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir. 1999 Rotterdam çalışması insülin rezistansının demans riskini (RR 1.9) ve serebrovasküler olay olmaksızın AH riskini (RR 1.9) ikiye katladığını göstermiştir.^(52,58) 1996 Rotterdam çalışmasında insülin tedavisi alan hastaların demans gelişimi açısından en yüksek risk grubunu (RR 4.3) oluşturduğu bildirilmiştir.⁽⁵⁸⁾

Her ne kadar DM, AH'nın patolojik tablosu ile bağıntılı mıdır, bilinmiyorsa da son bulgular DM ile AH arasında direkt ilişki olduğuna işaret etmektedir. Örneğin insülinin AH olanlarda hafıza ve plazma amiloid düzeyi ile ilgili olduğu rapor edilmiştir. Genetik geçiş çalışmalarında kromozom 10'da insulinaz enzim genine yakın bir lokus, geç başlangıçlı AH ile bağıntılı bulunmuştur. Hücre kültürü çalışmalarında insulinaz enzim, beta amiloidi yıkıma uğratmakta olup, çok yeni olarak da araştırmacılar insülinin in vivo olarak beta amiloidi regüle ettiğini buldular. İnsülin'in tau fosforilasyonunu da regüle ettiği ileri sürülmüştür.⁽⁵⁰⁾

AH ve DM birlikteliğinde birçok mekanizma ileri sürülmüştür. Kronik hiperglisemi ve ileri glikozilasyon son ürünlerinin yapımı vasküler dokuları ve endotelial fonksiyonu, DNA ve beyindeki mitokondrileri hasara uğratabilir ve serbest radikaller, inflamatuvar süreçler ve amiloid depolanmasını artırabilir. Kronik hiperglisemi ayrıca serebral kan akımını, nörotransmitter fonksiyonunu veya beynin beslenmesini etkileyebilir. Ayrıca DM kognitif

fonksiyonları, kardiyovasküler ve serebrovasküler olaylara neden olarak bozabilir.

Tekrarlayan hipoglisemik olaylar ve ilişkili metabolik ve vasküler bozukluklar kognitif fonksiyonu uzun süreli etkileyebilir. DM ayrıca insülin rezistansı ve hipertansiyon gibi diğer faktörler için bir "marker" olabilir veya diyabet ve Alzheimer hastalığı aynı genetik bozukluğu temsil ediyor olabilir.⁽⁵¹⁾

Homosistein

Bir aminoasit olan homosistein'in kanda yüksek konsantrasyonda bulunması kardiyovasküler hastalıklar ve "stroke" için bağımsız bir risk faktörüdür.⁽⁶³⁾ Mamafih 1990'larda homosisteinin kardiyovasküler risk faktörü olarak saptanmasından çok seneler önce, B-grup vitamin eksikliği ile kognitif fonksiyon bozukluğu arasındaki ilişki bildirilmiştir. İlk raporlarda vitamin B12 eksikliğinin psiko-geriatrik popülasyonda, hiperhomosisteineminin de yüksek sıklıkta demansla birlikte bulunduğu kaydedilmiştir.⁽⁶⁴⁾

Homosistein metionin ve sistein'in prekürsörüdür. Folat ve vitamin B12 homosisteinin metionine dönüştürülmesi ve vitamin B6 da homosisteinin sisteine dönüştürülmesi için gereklidir. Folat veya Vitamin B12 ve B6 yetmezliği değişik yollarla homosistein seviyesini yükseltir.⁽⁶⁵⁾ Artmış plazma homosistein seviyesi karotit ateroskleroz ve artmış "stroke" riski ile ilişkilidir.⁽⁶³⁻⁶⁴⁾ Ateroskleroz ve "stroke", AH riskini artırır. Epidemiyolojik çalışmalarla hiperhomosisteinin hem histolojik olarak kanıtlanmış AH ve hastalık progresyonu ile, hem de otopside AH'nın beyin infarktları ile birlikte bulunduğu gösterilmiştir.⁽⁶⁴⁾

Prospektif, gözleme dayalı çalışmada Seshadri ve ark., plazma total homosistein seviyesi ile AH ve demans arasında kuvvetli bir bağıntı olduğunu göstermiştir.⁽⁶³⁾ Plazma total homosistein seviyesi litrede 5 µmol arttığında AH riski %40 oranında çoğalmakta, bazal plazma homosistein seviyesi litrede 14 µmol'ün üstünde olduğunda demans ve AH riski iki kat artmaktadır. AH ve demansda geçerli yaş, cins, APOE genotipi, vitamin düzeyleri gibi diğer risk

faktörlerinden bağımsız olarak ilişkinin varlığı gözlenmiştir. Çalışmanın prospektif natürü ve 8 yıl önce ölçülen bazal plazma homosistein seviyesi ile yeni tanı konmuş demans ve AH arasında kuvvetli bir ilişkinin olması, plazma homosistein seviyesinin hastalıktan önce ortaya çıktığını göstermiştir. Sonuçta, yüksek plazma homosistein seviyesi olan kişilerin büyük oranda demans riskine sahip olduğu belirtilmiştir.⁽⁶³⁾

Daha önce yayınlanan 2 vaka-kontrollü çalışmada da AH ile hiperhomosisteineminin bağlantılı olduğu belirtilmiştir.^(66,67) McIlroy ve ark, hiperhomosisteineminin AH'na göre VaD'da, sağlıklı kontrollere göre, demansı olmayan "stroke"lu hastalarda daha sık olduğunu bulmuşlardır.⁽⁶⁷⁾ Son yıllarda Stockholm'da yapılan prospektif bir çalışmada folat ve B12 eksikliği olan demansız kişilerin 3 yıl sonra iki kat AH riskine sahip olduğu bulunmuştur.⁽⁶⁸⁾

Diğer bir çalışmada serebrovasküler hastalıkla birlikte olan veya olmayan ve patolojik olarak AH'ı doğrulanmış hastalarda homosistein seviyesi yüksek bulunmuştur.⁽⁶⁹⁾ Ayrıca "3. National Health and Nutrition Examination" çalışmasında, homosistein seviyesi ile anlatılan hikayeyi hatırlama arasında ters ilişki saptanmıştır. Bu bulgunun, homosisteinin kısa süreli verbal hafızayı bozduğuna işaret edebileceği ve bunlardan bir kısmının AH'nın erken devresi hafif kognitif bozukluklu hastalar olabileceği belirtilmiştir.⁽⁷⁰⁾

AH'da medial temporal lob atrofisi ile hiperhomosisteinemi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada homosistein konsantrasyonu arttıkça hipokampus hacminin azaldığı bulunmuş ve araştırmacılar hiperhomosisteineminin hipokampus üzerine tahrip edici etkisi olduğunu kaydetmişlerdir.⁽⁷¹⁾ Temporal lobdaki değişikliklerle hiperhomosisteineminin araştırıldığı çalışmalar bu değişikliklerin hastalıktan önce başladığını ve vasküler hastalıktan bağımsız olarak geliştiğini göstermiştir.⁽⁶⁴⁾

ABD'de DM, hipertansiyon, küçük damar hastalığı ve intrakraniyal aterosklerozu beyazlara göre daha yüksek oranda olan zenci, Hispanik (Latin kökenli

ABD vatandaşı) ve beyaz 3-etnik grupta yapılan bir çalışmada, artmış açlık homosistein seviyesinin düşük ortalama Mini Mental Muayene skoru ile ilişkili olduğunu bulunmuştur.⁽⁷²⁾ Her ne kadar ilişki bütün gruplar için anlamlı (significant) ise de özellikle 65 yaşından büyük yaşlı grupta daha belirgin saptanmıştır. Bu yaşlı grubunda homosistein değeri 15 mol/L üstünde olan kişilerde, 10 mol/L olanlarda göre ortalama Mini Mental Muayene skoru 1,5 daha az tespit edilmiş, bu karşıtlık 65 yaşından daha küçük grupta görülmemiştir. Yazarlar yüksek homosistein düzeyinin kognisyonda önemli bir faktör olduğuna işaret etmişlerdir.⁽⁷²⁾

2005 yılında yayınlanan araştırmada Schafer ve ark., randomize seçilmiş 50-70 yaşlarındaki kişilerde yapılan büyük popülasyon bazlı çalışmada, yüksek homosistein seviyesini test edilen bütün kognitif alanlarda kötü skorla ilişkili bulmuşlardır. İlişkinin ortalama büyüklüğü, homosistein seviyesi 7.6 µmol/L'den 11.3 µmol/L'e yükseldiğinde daha fazla bulunmuş ve bu ilk vizitten 4.2 yıl sonra elde edilmiştir. Çalışmada yüksek homosistein seviyeliler daima en düşük test skoru göstermişlerdir.⁽⁷³⁾

Diğer yandan birkaç eski çalışmada da homosistein ile kognitif fonksiyonlar arasında birbiriyle çelişen sonuçlar rapor edilmiştir, fakat çalışma deseni, sebep-sonuç ilişkisini ve karşılaştırma imkanını sınırlamıştır. 11 çalışmadan 6 tanesinde örnek sayısı azdır (350'nin altı) ve birkaç çalışma, sınırlı eğitim düzeyi, cinsiyet veya ırk/etnisite oranına sahiptir. Diğer majör bir sınırlılık ise nöropsikolojik değerlendirmenin kısıtlı olmasıdır. Birçok çalışmada kognitif fonksiyonlar sadece Mini Mental Muayene gibi bir tarama testi ile yapılmış veya kognitif fonksiyonları daha ayrıntılı ve sensitif ölçen testler kullanılmamıştır.⁽⁷³⁾

2004 yılında yayınlanan çalışmada ise Luchsinger ve ark., homosistein seviyeleri ile hafıza skorlarında düşme arasında ilişki bulamadıklarını açıklamışlardır.⁽⁶⁵⁾ Araştırma Framingham çalışmasındaki⁽⁶³⁾ homosisteinin AH riskini 2 katına çıkardığı bulgusunu teyit etmemiştir. Analizlerde sistein seviyesi ile AH, kombine yüksek sistein ve homosistein seviyeleri ile AH arasında ilişki

bulamamış ve bunun dolaylı olarak homosisteinin tek başına analizi sonuçlarını desteklediği kaydedilmiştir.⁽⁶⁵⁾

Homosistein'in kognisyonu nasıl etkilediği açık değildir, fakat homosistein ile kalp hastalığı ve "stroke" arasındaki ilişkiyi gösteren gözleme dayalı çalışmalar mekanizmanın vasküler olduğunu göstermiştir.^(74,75) Ayrıca randomize kontrollü çalışmalar homosistein seviyesinin düşürülmesinin karotit plak gibi vasküler hastalıkların progresyonunu yavaşlattığını göstermiştir.⁽⁷⁶⁾ Mamafif nöro-görüntüleme çalışmaları homosisteinin vasküler ve non-vasküler mekanizmalar yoluyla etkilediğini telkin etmektedir. "The Rotterdam Study"de artmış homosistein seviyesinin sessiz infarktlar ve beyaz cevher lezyonları ve ayrıca hipokampal atrofi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^(77,78) Benzer şekilde beyaz cevher hastalığı ile bağlantılı "French EVA" çalışmasında da bulunmuştur.⁽⁷²⁾ Homosistein seviyesini belirleyenler, fizyolojik faktörler (yaş, cinsiyet, böbrek fonksiyonları, postmenopozal durum), yaşam stili faktörleri (sigara, alkol), hastalıklar (böbrek yetmezliği, tiroid hastalıkları, diabetes mellitus) ve farmakolojik, nutrisyonel ve genetik faktörlerdir.⁽³⁸⁾ Homosistein seviyesi ayarlanabilir ve bu modifikasyon kognitif bozukluktan ve yıkımdan koruyabilir. Homosisteinin vasküler sistem üzerine etkilerinin gerçek mekanizması bilinmemektedir fakat, postüle edilen faktörler; vasküler endotel ve düz kasları bozarak vasküler hasar, nitrik oksit sentezininin muhtemel inhibisyonu, oksidatif stresin artırılması, endoplazmik retikulum stresi, reseptor-indüklemeli hücre ölümü ve pro-inflamatuvar faktörlerin aktivasyonudur.⁽⁷³⁾ Serebral mikrovaskülatörü etkileyerek homosistein kötü kognitif fonksiyona yol açabilir, ayrıca homosistein direkt olarak nöron hasarına neden olabilir.⁽⁷³⁾

Bütün bunlara rağmen vitamin B ilavesiyle homosistein seviyesi düşürülerek demansın önlendiğini gösteren propektif bir çalışma yoktur. Benzer şekilde B vitaminlerinin serebrovasküler hastalık riskini azalttığı henüz gösterilememiştir.⁽⁷⁸⁾ Son yıllarda sakatlığa neden olmamış "stroke"lu hastalarda yapılan bir çalışmada, homosistein seviyesinin orta düzeylerde düşürülmesinin 2 yıllık

takip periyodunda vasküler sonuca etkili olmadığını göstermiştir.⁽⁷³⁾

Homosistein seviyesi yaşla artar.⁽⁷⁸⁾ Homosistein seviyesinde dikkate değer biyolojik varyasyonlar ve önemli derecede ölçme hataları vardır.⁽⁸⁰⁾ Tek bir homosistein ölçümü, homosistein ile hastalık ilişkisini, ortalama %15 oranında yanlış tahmine neden olur.⁽⁸⁰⁾ Açlık ve tokluk örnekleri arasındaki fark nedeniyle açlık ölçümü, gerçek sonucu yanlış değerlendirmeye neden olacaktır.⁽⁷³⁾

İnflamasyon

Alzheimerlilerin beyinlerindeki patolojik incelemelerde inflamatuvar reaksiyonların olduğu ilk kez Dr. Alois Alzheimer tarafından gözlemlenmiştir. Bu gözlem yüksek doz non-steroid anti inflamatuvar ilaç (NSAİİ) alan ve AH insidansı düşük olan romatoid artritli hastalarda yapılan epidemiyolojik çalışmalarla desteklenmiştir. Bu hipotez, inflamatuvar reaksiyonların medyatörleri ve ürünleri olan sitokinler, kompleman proteinleri, serbest radikaller, adhezyon molekülleri ve prostaglandinler'in eksperimental modellerde nörotoksik etkilerinin ortaya konması ile çekici hale gelmiştir.⁽⁸¹⁾ İnflamatuvar reaksiyonların bu ürünleri AH'nda nöronal dejenerasyonu başlatan ve ilerleten ekstraselüler sinyaller olabilir. Bu ekstraselüler sinyaller β-amiloid, ubiquitin ve proteasom gibi bazı ekstraselüler sinyallerin aksiyonlarını mediyeler. İnflamatuvar reaksiyon hipotezi daha sonra klinikte kullanılan NSAİİ'lerin orta ve ileri AH'da kognitif yıkım oranını azaltması ile desteklenmiştir. Bu ilaçlar inflamatuvar reaksiyonlar sırasında salınan nörotoksinlerin salınımını azaltarak nöronlardaki daha sonra ortaya çıkacak dejenerasyonu önler.⁽⁸¹⁾

15 yıldan beri araştırmalar arterioskleroz ve Alzheimer hastalığının patogenezinde inflamasyonun önemini göstermiştir. Birçok insan inflamatuvar hastalığında olduğu gibi, her olguda başlatan sitimulus belli değildir. Her ne kadar başlangıç inflamatuvar cevap koruyucu olabilirse de (modifiye düşük densiteli lipoproteinler veya A (beta) peptit'in temizlenmesi), uygun temizlenmenin yapılamaması, başlatan

sitimulus, hastalığın klinik bulgularıyla oldukça bağıntılı kronik inflamatuvar cevapla sonuçlanır.⁽²⁾

Başlangıçta mantıksız gibi görünse de beyin dokusunda inflamasyon, kan beyin bariyeri tarafından korunur. Mamafih beyinde, arteriosklerotik lezyonlarda intimada bulunanlara benzer şekilde, beyin makrofajları olan mikroglialar bulunur. Beyin mikrogliaları, periferik benzerleri gibi bütün sitokinleri, kemokinleri, "growth" faktörleri, enzimleri, kompleman ve koagülasyon faktörlerini ve reaktif oksijen türlerini yapmaya muktedir ve periferik immun cevaplara vasita olan bir çok benzer yüzey reseptörleri eksprese eder.⁽²⁾

Alzheimer'lilerin beyinlerinde aktive mikrogliya mevcudiyeti ve immun sistemle ilişkili en az 40 proteinin varlığı gösterilmiştir. Kompleman proteinleri ve regülatörleri (C1 inhibitör), inflamatuvar sitokinler (interleukin-1, interleukin-6, tümör nekroz faktörü), akut faz reaktanları (serum amiloid-P ve CRP) ve proteaz inhibitörleri (1-antichymotrypsin, 2-macroglobin) bu proteinlerdir.⁽⁸²⁾

Beyindeki inflamasyona ek olarak demanslı hastaların periferik immun sistemi de aynı zamanda aktive edilmiş olabilir. Kesitsel çalışmalarda al-antikimotripsin (ACT),⁽²⁻⁴⁾ C-reaktif protein (CRP),⁽⁵⁾ IL-6⁽⁶⁾ gibi inflamatuvar proteinlerin AH'nda, kontrollere göre artmış kan düzeyleri gösterilmiştir.⁽⁸³⁾

Geniş-skallı prospektif çalışmalar, non-spesifik bir inflamatuvar marker olan yüksek-sensitiviteli C-reaktif protein'in (ys-CRP) vasküler hastalıklar için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bu bulgu koroner arter hastalığı, "stroke" ve periferik vasküler hastalıklarda farklı popülasyonlarda geçerlidir. Ayrıca ys-CRP düzeyleri, obezite, insulin resistansı ve artmış karotit intima-media kalınlığı ile bağlantılıdır. Yüksek oranda ys-CRP'si olan kişilerde, düşük ys-CRP olanlara göre kardiyovasküler hastalık riski 2.6-4.3 misli daha yüksektir. İki longitudinal çalışmada bu marker'in artması ile ölüm riskinin arttığı bildirilmiştir.⁽⁸⁴⁾

Japon-Amerikalı erkeklerden oluşan ve büyük

sayıdaki örneklerden elde edilen "Honolulu-Asia aging study"deki prospektif bulgular, orta yaşta y- CRP konsantrasyonları ile 25 yıl sonra AH veya VaD gelişme riski arasında kuvvetli ilişki göstermiştir. Demans riski, y- CRP düzeyi en üst sınırdaki olduğu zaman anlamlı (significant) derecede artmıştır. Demansın bütün alt tiplerinde riskin ortalama 3 kat arttığı bulunmuştur. VaD ile y- CRP arasındaki ilişki kısmen subklinik ateroskleroz tarafından mediyel edilmektedir. Bu sonuçlar y- CRP'nin demansiyel hastalıkları uzun süre önce tahminde kullanılabileceğini gösteren ilk bulgu olarak yorumlanmıştır.⁽⁸⁴⁾

"The Rotterdam Study"de a1-antitripsin (ACT),⁽⁸⁵⁻⁸⁷⁾ IL-6⁽⁸⁸⁾ artmış plazma düzeyleri ile demans, AH ve vasküler demans riski artışı arasında bir ilişki bulunmuştur. Bu birliktelik CRP ile zayıf saptanmış ve SICAM-1 ve SVCAM-1 arasında tespit edilememiştir. Bulgular demanslı hastaların kan ACT ve IL-6 seviyelerinin kontrollere göre yüksek olduğunu gösteren çalışmalara uygun bulunmuştur.⁽⁸⁵⁻⁸⁸⁾ Ayrıca bulguların, yüksek CRP seviyesinin demans, AH ve VaD başlangıcından 25 yıl önce arttığı "Honolulu-Asia aging" çalışması⁽⁸⁴⁾ ile uyumlu olduğu belirtilmiştir.⁽⁸³⁾

Demansın klinik başlangıcından önce plazmada inflamatuvar proteinlerinin seviyelerinin artması, demansa yol açan patogenetik proseslerde periferik inflamasyonun işe karıştığına işaret edebilir. Bu bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Birincisi, NSAİİ gibi ilaçların kullanımı demans riskinin azaltılması ile ilişkilidir. Her ne kadar NSAİİ'ler beyin içinde etkili ise de NSAİİ'nin demans üzerine etkisi periferik immün sistemi baskılayarak ta olabilir. İkincisi, ACT'nin beta-amiloid depositlerinin yapımını kuvvetlendirdiği bilinir. Çünkü periferik proteinler kan-beyin bariyerini geçerler, IL-6 gibi inflamatuvar proteinlerin plazma seviyesinin çoğalması ile kan-beyin bariyeri permeabilitesi artabilir ve periferde yapılan inflamatuvar proteinler ayrıca serebral beta amiloid deposit yapımını çoğaltabilirler. Üçüncüsü, bir inflamatuvar proses olan ateroskleroz, demans riskinin artması ile ilişkili olabilir. Aterosklerozun periferik inflamasyon ile demans arasında bir link olduğu düşüncesi ACT ve CRP ile VaD

arasında oldukça kuvvetli bir ortaklık olduğu gözlemleri ile desteklenmiştir.⁽⁸³⁾

Diğer taraftan, inflamatuvar proteinlerin artmış plazma düzeyleri, demansın patofizyolojik proseslerinin sonucu olabilir. Periferik inflamasyon, IL-1 ve IL-6 gibi inflamatuvar proteinlerin yapımını indükleyen serebral beta amiloid depositler tarafından ortaya çıkarılabilir. Bu serebral olarak yapılan sitokinler, kan-beyin bariyerini geçerek veya hayvan modellerinde gösterildiği gibi inflamatuvar proteinlerin periferik yapımını stimüle ederek inflamatuvar proteinlerin periferik seviyesini çoğaltabilir. Eğer periferik immün sistemin aktivasyonu demansın patogenetik proseslerinin hem sebebi hem de sonucu ise, kendi kendine çalışan bir kaskat oluşur. Beta amiloid deposit formasyonu beyinde lokal inflamasyonu başlatır ve bu periferik immün sistemi aktive ederek beta amiloid deposit formasyonunu aktive eder.⁽⁸³⁾

Sigara

Sigara demansı önler mi? Sigara demansa neden olur mu? Bu konuda 1990'lı yıllarda yapılan çalışmalarda birbiriyle çelişen sonuçlar alınmıştır. 1990'ların başında yapılan vaka kontrollü ve aile çalışmalarında sigaranın koruyucu etkisi olduğu ileri sürülmüştür.⁽⁸⁹⁻⁹⁰⁾ Bu iddia medya tarafından geniş şekilde yansıtılmış ve bazı bilim adamları tarafından ailesinde demans hikayesi olanlara sigara tavsiyesine kadar ileri gitmiştir. Sigaranın koruyucu etkisi bazı biyolojik mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır: AH'nda kolinerjik sistem hasara uğrar. Nikotin ise kolinerjik agonisttir.⁽⁹¹⁾

Alzheimer'lilerin beyinlerinde nikotik reseptörlerin $\alpha 4$ subtipinin selektif olarak kaybı amiloid- $\beta 1-42$ plakların varlığı ve densitesi ile ilişkili bulunmuştur.^(12,92) Nikotik asit reseptör kaybı demansın şiddeti ile ilişkilidir. Ayrıca nikotin nöronlarda apoptozu inhibe eder.⁽⁸⁾

Diğer yandan nikotinin araştırılan bazı kognitif fonksiyonlara etkisi kısa sürelidir ve uzun süre etki ettiğine dair herhangi bir mekanizma yoktur. Ayrıca

sigara serebrovasküler hastalık gibi vasküler hastalıklar için risk faktörüdür ve uzun sürede VaD gelişmesi için de risk oluşturur.⁽⁹¹⁾

Sigara içenlerin beyinlerinde hem kortikal hem subkortikal perfüzyon azalması yanında serebral atrofi ve ventrikül genişlemesi gösterilmiştir.⁽⁸⁾ Yaşlılarda yapılan prospektif çalışmalarda sigaranın hem demans hem AH'nın riskini arttırdığı bulunmuştur.⁽⁹³⁾ Orta yaşlarda sigara tiryakiliği ile artmış demans riski bulgusu Honolulu-Asia Aging Study⁽⁹⁴⁾ ile uyumlu, Japonlarda yapılan ve ilişki olmadığını bildiren çalışma⁽⁹⁵⁾ ile terstir.⁽⁹⁶⁾

Sigara içen popülasyonda AH gelişme riski iki kat daha fazladır.⁽⁹⁷⁾ Bu bulgu daha önceleri yapılan ve sigaranın koruyucu etkisi olduğunu bildiren çalışmalara terstir. Koruyucu etkinin olası açıklaması, çalışmaya çok genç kişilerin alınması ve sigara ile AH arasında ilişkinin yaşa bağımlı olmasıdır. Sigara-Alzheimer ilişkisinde farklı ve zıt mekanizmalar rol oynayabilir. Sigaranın genellikle zararlı etkisi vasküler mekanizmalar yoluyla, fakat kısmen faydalı etkisinin ise Apo E4 aleli taşıyan kişilerde olduğu belirtilmiştir. Rotterdam Çalışması'nda özellikle Apo E4 aleli taşımayan sigara tiryakilerinde saptanan rölatif risk artışı bu görüşle uyumludur.⁽⁹⁶⁾

1951'den beri her 6-12 yılda bir değerlendirilen ve çoğu çeşitli tip demanslardan ölen İngiliz doktorlarda sigara içimi ve demans üzerine yapılan prospektif çalışmada, sigara içmeye devam edenler ve uzun dönem önce bırakanlar arasında, genel demans riski veya AH açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sigara içiminin demansın yaşa spesifik başlangıç oranını azaltmak yerine hafif derecede arttırdığı, fakat ağır demans üzerine her iki yönde büyük bir etkisinin olmadığı ve daha önce bazı küçük retrospektif çalışmalarda bildirilen koruyucu etkinin büyük ölçüde veya tamamen gerçek dışı olduğu kaydedilmiştir.⁽⁹⁸⁾

Manhattan'da yaşayan kişilerde yapılan prospektif çalışmada, sigara içimi ile AH arasındaki ilişki araştırılmış, sigaranın AH riskini artırdığı saptanmıştır. Yazarlar sigarayı bırakanlarda bu riskin bir miktar

azaldığını belirtmişlerdir.⁽⁹⁹⁾

Demansı olmayan yaşlı bireylerde sigara alışkanlığının Global Kognitif Fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırıldığı çok merkezli EURODEM çalışmasında, 65 yaş ve üzeri 17610 birey taranmış ve demans açısından incelenmiştir. 2.3 yıl takip sonrasında, demansı olmayan 11003 katılımcı yeniden test edilmiştir. Ailesinde demans hikayesi olmayan erkeklerde ve kadınlarda sigaraya bağlı Mini Mental Muayene skorunda fazla düşme saptanmış, yıllık olarak en fazla sayıda sigara içenlerde anlamlı (significant) derecede yüksek yıkım tespit edilmiştir. Yazarlar demansı olmayan yaşlı bireylerde sigara kullanımının kognitif yıkımı hızlandırabileceğini kaydetmişlerdir.⁽¹⁰⁰⁾

46 sigara içmeyen, 47 sigarayı bırakmış ve 15 aktif sigara içen ve ölene kadar izlenen, daha sonra otopsileri yapılan Alzheimerli hastalarda sigaranın kognitif veya nöropatolojik durum ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Aktif sigara içenlerin ölüm yaşlarının anlamlı derecede daha genç ve çok sigara içenlerin hastalık süresinin daha kısa olduğu saptanmıştır. Araştırmacılar APOE E4 durumuna bakılmaksızın sigaranın AH nöropatolojisine herhangi bir etkisi olmadığını, her ne kadar aktif içiciler genç yaşlarda ölmekte ise de, klinik ve nöropatolojik bulguların şiddetinin az olmadığını ve nikotinin "in vitro" nöroprotektif etkisinin AH'da tedavi amacıyla veya koruyucu olarak uygulanabilir olmadığını kaydetmişlerdir.⁽¹⁰¹⁾

Apolipoprotein E

Apolipoprotein E (APOE) geninin E4 aleli ateroskleroz için genetik bir risk faktörü olup ayrıca genel popülasyonda sporadik AH için de çok önemli bir genetik risk faktörüdür.^(2,8,102) Avrupada yapılan çalışmalarda, Alzheimer'lilerde APOE epsilon E4 sıklığı %40 iken, aynı yaştaki sağlıklı kişilerde sıklık %15-20 olarak bildirilmiştir. Diğer genotiplerle karşılaştırıldığında, APOE epsilon E4'ün heterozigot konfigürasyonu AH sıklığını 2 kat, homozigot konfigürasyonu ise 5 kat artırır. Bütün dünyada

100'den fazla laboratuvarında yapılan çalışmalarda APOE ε4 ile AH arasındaki bağlantı kanıtlanmıştır. APOE ε4 ile ilişkili risk Avrupalı kişilerde %20 olup, hastalık için en önemli tek risk faktörüdür.⁽¹⁰³⁾

APOE'nin 3 alelik varyantı (APOE ε2, APOE ε3 ve APOE ε4) ve 5 genotipi (ε2/ε3, ε3/ε3, ε2/ε4, ε3/ε4 ve ε4/ε4) vardır. APOE ε4 alelinin geç başlangıçlı ve sporadik AH'da doz bağımlı risk etkisi varken, APOE ε2 alelinin hastalığa karşı koruyucu etkisi bulunur.⁽¹⁰⁴⁾ Her ne kadar APOE ε4 aleli yaşlı kişilerde kognitif yıkım ile ilişkili ise de APOE genotipi yalnız başına, demansı olmayan kişilerde ileride hastalık çıkacağını tahmin ettirmez.⁽¹⁰⁵⁾ Çeşitli popülasyonlarda yapılan çalışmalar APOE ε4 alelinin AH risk faktörü olduğunu göstermiştir. Mamafih APOE ε4 yalnız başına AH gelişmesi için ne gereklidir ne de yeterlidir. Yani bu aleli taşıyanlarda hastalık gelişmediği gibi taşımayanlarda da hastalık ortaya çıkabilir. Bu da çevresel faktörlerin de hastalığın ortaya çıkmasında ve progresyonunda etkili olduğunu gösterir.⁽¹⁰⁶⁾

APOE'nin üç mutad formundan ε3 insanlarda %60-80 oranında bulunan en sık varyantıdır. APOE ε4 ırksal alel olarak kabul edilir. APOE ε4'ün sıklığı Kuzey Avrupa'lılarda %30, Güney Avrupalılarda ve Avrupa kökenli Amerika'lılarda %10-12'dir. En az sıklık Asya'lılarda görülür. Sudan, Nijerya ve Afrika kökenli Amerikalılarda sıklık %22-29 arasındadır. Kıta Afrikasında ise sıklık %9 (Fas) ve %41 (Pygme'lerde) arasındadır. Yaşlanma ile birlikte muhtemelen kardiyovasküler ve diğer hastalıklardan ölüme bağlı, Avrupalılarda APOE ε4 alel sıklığı %8-%9'a düşer. Buna karşıt olarak Afrikalılarda yaşlanma ile sıklık artmış olarak kalır.⁽¹⁰³⁾

AH'nda APOE nasıl etkili olmaktadır, sorusunun cevabı bilinmemektedir. Her APOE ε4 aleli semptomların başlangıcını 5 yıla kadar öne aldığından, bazı yazarlar APOE'nin AH'na neden olmaktan ziyade hastalığı kolaylaştırdığını ileri sürmüşlerdir.^(107,108) Mamafih, APOE'nin sinir sistemine önemli direkt etkileri vardır. Diğer APOE genotiplerle karşılaştırıldığında, APOE ε4 taşıyanlarda hipokampal atrofi ve yaşa bağlı kognitif

yıkım daha sık ortaya çıkmaktadır.^(109,113) Yaşlı popülasyondaki hafıza bozukluğu hipokampal temelli hafıza sistemine APOE ε4'ün direkt etkisinden olabilir. APOE ε4 varyantı nöron-sinaps oranını azaltır, dendat girus'ta gelişimsel defekt yapar ve eksojen nörotoksinlere hassasiyeti artırır.⁽¹⁰³⁾ AH ile ilişkisinde, APOE epsilon ε4, amiloid-beta peptidin çıkarılmasında veya yıkımında, diğer variantlar kadar etkili değildir.⁽¹¹⁴⁾ İnsan APOE epsilon ε4'ü eksprese eden transjenik farelerde diğer insan APOE izoformlarını eksprese edenlere göre A(beta) fibril formasyonu daha fazladır. Ayrıca bu proses amiloid depolanmasının erken devresinde görülür.⁽¹¹⁵⁻¹¹⁶⁾ İnsanlarda A(beta)40 ve A(beta)42 depolanması, demans semptom ve bulguları olmayan 22 yaşından 81 yaşına kadarki kişilerde saptanmıştır. Yaşla birlikte hem A(beta)40 hem de A(beta)42 düzeyleri artar, fakat APOE epsilon ε4 varlığında, diğer APOE genotiplere göre A(beta)42 birikimi, A(beta)40 birikiminden daha fazladır. Bütün bunlar ε4 alelinin, A(beta)42'nin beyinde erken birikimini artırdığını göstermektedir.^(103,112)

Kognitif yıkımda vasküler faktörlerle APOE ε4'ün interaktif etkisi çalışılmıştır. APOE ε4 aleli ve ek olarak aterosklerozlu, serebrovasküler hastalıklı, periferik vasküler hastalıklı veya diabetes mellituslu kişiler, kognitif yıkımda sadece 4 aleli veya sadece vasküler bozukluklu kişilerden daha esaslı risk altındadır.⁽¹¹⁷⁻¹¹⁹⁾ Benzer şekilde 2 popülasyon çalışması APOE ε4 aleli ile orta yaş kardiyovasküler risk faktörleri (hiperglisemi, hipertansiyon gibi) ile geç yaşlardaki kognitif fonksiyon performansındaki yıkım arasında sinerjistik etki göstermiştir.^(120,121) Rotterdam çalışmasından bulgular AH etyolojisinde APOE ε4 ile ateroskleroz arasında etkileşim olduğunu göstermiştir.^(106,122)

Qiu ve ark., 75 yaş ve üstündeki kişilerde, APOE ε4 aleli, yüksek kan basıncı ve düşük diastolik basıncının AH için birer risk faktörleri olduğunu ancak antihipertansif tedavinin, ε4 aleli durumuna bakılmaksızın hastalığa karşı koruyucu etki gösterdiğini ve antihipertansif ilaçların APOE ε4 ile yüksek kan basıncının AH riskini artıran kombine etkisine karşı tesirli olduğunu belirtmişlerdir.⁽¹⁰⁶⁾ APOE

€4 ile yüksek kan basıncı birlikte bulunan kişilerde eğer antihipertansif tedavi kullanılmıyorsa AH gelişme riskinin, bunlardan birini bulunduranlara göre çok daha fazla olduğu kaydedilmiştir. APOE €4 aleli, yüksek kan basıncı, serebrovasküler hastalık ve kötü serebral perfüzyonla ilişkili beyin atrofisini artırarak AH gelişmesini çoğaltabilir. Oksidatif stres AH patogeneğinde kısmen rol oynar. APOE €4 ve uzun süreli yüksek sistolik basınç, düşük diastolik basınç ve şiddetli aterosklerozdan sonuçlanan kronik serebral hipoperfüzyon oksidatif stresle ilişkilidir ve APOE €4'ün etkisinin katılımıyla yüksek kan basıncı ve düşük kan basıncının AH'daki ortak etkisi ayrıca artmış oksidatif stresle sonuçlanabilir.⁽¹⁰⁶⁾

Sonuç

Son 15 yılda yapılan epidemiyolojik çalışmalar kardiyovasküler risk faktörleri, serebrovasküler hastalık ile daha sonra gelişen AH arasında ilişki bulunduğunu tekrar tekrar belirtmiştir. Serebrovasküler hastalık ve AH, APOE genotipi, plazma homosistein seviyesi veya inflamatuvar sitokinler gibi risk faktörlerini paylaşırlar.⁽¹²³⁾

Vasküler risk faktörleri ile AH arasındaki ilişkinin nedeni, direkt etyolojik bağlantı, Alzheimer patolojisinde vasküler hastalığı tetikleyen etki, ortak etyoloji veya mikst patolojili bir kişide AH tanısının çok fazla konmasından mıdır, bilinmemektedir. Bununla birlikte klinik olarak AH tanısı alan yaşlı kişilerin büyük çoğunluğunda, demansiyel sendroma neden olan veya eşlik eden vasküler patoloji mevcuttur. İlerde yapılacak çalışmalar bu ilişki ve mekanizmalara daha fazla ışık tutacaktır.⁽⁹⁶⁾

Yaş, ırk, cinsiyet ve eğitimden bağımsız olan orta yaşlardaki multipl vasküler risk faktörleri, ileri yaşlarda demans riskini artırır. Sigara, hipertansiyon, yüksek kolesterol ve diabetten her biri demans gelişme riskini %20-40 oranında çoğaltır. Patolojik çalışmalar AH ile bağıntılı nörodejenerasyonun orta yaşlarda başladığını göstermiştir. Bu nedenle vasküler risk faktörlerinin orta yaşlarda belirlenmesi ve tedavisi AH riskini azaltabilecektir.⁽¹²⁴⁾

Yazının ikinci bölümünde "koruyucu faktörler" gözden geçirilecektir.

KAYNAKLAR

1. Kivipelto M, Helkala E-L, Laakso MP, et al. Apolipoprotein E (epsilon) 4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann. Int. Med.*; 2002; 137, 149-154.
2. Casserly I, Topol E. Convergence of atherosclerosis and Alzheimer's disease: inflammation, cholesterol. *The Lancet*, 2004; 363: 1139-1146.
3. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso MP, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *BMJ* 2001; 322: 1447-1451.
4. Meyer JS, Rauch G, Rauch RA, Haque A. Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment and dementia. *Neurobiol Aging*. 2000;21:161-169.
5. Breteler MM. Vascular involvement in cognitive decline and dementia: epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 903: 457-465.
6. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiological study. *Neurobiol Aging*. 2000; 21: 153-160.
7. de la Torre JC. Alzheimer Disease as a Vascular Disorder Nosological Evidence. *Stroke*. 2002; 33: 1152-1162.
8. Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Annu. Rev. Public Health* 2004. 25: 1-24.
9. Honig LS, Tang MX, Albert S, et al. Stroke and the risk of Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2003; 60: 1707- 1712.
10. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL. Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology. *Neurology*, 2004; 62: 1148-1155.
11. Launer LJ, Ross GW, Petrovich H, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2000; 21: 49-55.
12. Petrovich H, White LR, Izmirlian G, et al. Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS, Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging*. 2000; 21: 57-62.
13. de la Torre JC. Impaired brain microcirculation may trigger Alzheimer's disease. *Neurosci Behav Rev*. 1994; 18: 397-401.
14. Kivipelto M, Helkala EL, Hanninen T, et al. Midlife vascular risk factors and late-life cognitive impairment: a population-based study. *Neurology*. 2001; 56: 1683-1689.
15. Forette F, Seux M-L, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo- controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352:1347-1351.
16. Skoog I, Lernfelt B, Landahl S, et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347: 1141_1145.
17. Qiu C, Winblad B. Pulse Pressure and Risk of Alzheimer Disease in Persons Aged 75 Years and Older. *A Community-Based, Longitudinal Study Stroke*. 2003; 34: 594.
18. Qui C, von Strauss E, Fastbom J, et al. Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: A 6- year follow-up study. *Arch Neurol*, 2003; 60:223-229.
19. Posner HB, Tang M-X, Luchsinger J, et al. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*, 2002; 58: 1175-1181
20. Ruitenberg A, Skoog I, Ott A, et al. Blood pressure and risk of

- dementia: results from the Rotterdam Study and the Gothenburg H-70 Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2001; 12: 33-39.
21. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association of incident Alzheimer disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol*. 2001; 58:1640-1646.
 22. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, et al. Serum total cholesterol, apolipoprotein E ϵ 4, Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology*, 1998; 17: 14-20
 23. Pappolla Ma, Bryant-Thomas TK, Herbert D, et al. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology*, 2003; 61: 199-205.
 24. Wolf H, Hensel A, Arendt T, et al. Serum lipids and hippocampal volume: The link to Alzheimer's disease? *Ann Neurol*, 2004; 56: 745-749.
 25. Steinberg D. The cholesterol controversy is over. Why did it take so long? *Circulation*, 1989; 80: 1070-1078.
 26. Simons M, Keller P, Strooper B, et al. Cholesterol depletion inhibits the generation of beta-amyloid in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 6460-6464.
 27. Frears ER, Stephens DJ, Walters CE, et al. The role of cholesterol in the biosynthesis of beta-amyloid. *Neuroreport*, 1999; 10: 1699-1705.
 28. Fassbender K, Simons M, Bergmann C, et al. Simvastatin strongly reduce levels of Alzheimer's disease beta-amyloid peptides. Abeta 42 and Abeta 40 in vitro and in vivo *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001; 98: 5856-5861.
 29. Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, et al. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis*, 2000; 7: 321-331.
 30. Puglielli K, Konopka G, Pack-Chung E, et al. Acyl-coenzyme A: cholesterol acyltransferase modulates the generation of the amyloid beta-peptide. *Nat Cell Biol*, 2001; 3: 905-912.
 31. Kusunoki J, Hansoty DK, Araganc K, et al. Acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibition reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001; 103: 2604-2609.
 32. Rodriguez A, Usher DC. Anti-atherogenic effects of the acyl-CoA:cholesterol acyltransferase inhibitor, avasimibe (CI-1011), in cultured primary human macrophages. *Atherosclerosis* 2002; 161: 45-54.
 33. Kojro E, Gimpl G, Lammich S, et al. Low cholesterol stimulates the nonamyloidogenic pathway by its effect on the alpha-secretase Alzheimer's disease. *Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 5815-5820.
 34. Steinberg D. Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med* 2002; 8: 1211-1217.
 35. Akiyama H, Barger S, Barnum S, et al. Inflammation and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 383-421.
 36. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281-291.
 37. Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, et al. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis*, 2000; 7: 321-331.
 38. Papassotiropoulos A, Streffer JR, Tsolaki M, et al. Increased brain beta-amyloid load, phosphorylated tau, and risk of Alzheimer disease associated with an intronic CYP46 polymorphism. *Arch Neurol* 2003; 60: 29-35.
 39. Miyata M, Smith JD. Apolipoprotein E allele-specific antioxidant activity and effects on cytotoxicity by oxidative insults and beta-amyloid peptides. *Nat Genet*. 1996; 14: 55-61.
 40. Michikawa M, Fan Q-W, Isobe I, et al. Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture. *J Neurochem*. 2000; 74: 1008-1016.
 41. Huang ZH, Mazzone T. ApoE-dependent sterol efflux from macrophages is modulated by scavenger receptor class B type I expression. *J Lipid Res*. 2002; 43: 375-382.
 42. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, et al. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol*. 1997; 145: 33-41.
 43. Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, et al. Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann. Neurol*. 1997; 42: 776-82.
 44. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, et al. 2002. Caloric intake and the risk of Alzheimer disease. *Arch. Neurol*. 59: 1258-1263.
 45. Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, et al. Fish, meat, and risk of dementia: cohort study. *BMJ*. 2002; 325: 932-933.
 46. Morris MC, Evans DA, Bienias JL et al. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease *Arch. Neurol*, 2003; 60: 194-200.
 47. Morris MC, A. Evans DA, Bienias JL et al. Consumption of Fish and n-3 Fatty Acids and Risk of Incident Alzheimer Disease. *Arch Neurol*. 2003; 60: 940-946.
 48. Sparks DL, Kuo YM, Roher A, et al. Alterations of Alzheimer's disease in the cholesterol-fed rabbit, including vascular inflammation: preliminary observations. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 903: 335-344.
 49. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al. Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology* 2002 59: 1915-21.
 50. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive functions. *Arch Neurol*, 2004; 61: 661-666.
 51. Gregg EW, Brown A. Cognitive and physical disabilities and Aging-related complications of diabetes. *Clinical Diabetes*, 2003; 21: 113-118.
 52. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1999;53: 1937-1942.
 53. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies. *Diabetes*. 2002; 51: 1256-1262.
 54. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol*. 2001; 154: 635-641.
 55. MacKnight C, Rockwood K, Awatramani E, et al, Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2002; 14: 77-83.
 56. Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? *Arch Intern Med*, 2000; 160: 174-180.
 57. Fontbonne A, Berr C, Ducimetiere P, et al. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Diabetes Care*, 2001; 24: 366-370.
 58. Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. *Diabetologia*. 1996; 39: 1392-1397.
 59. 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: 1256-1262.
 60. Beri MS, Goldbourt U, J. M. Silverman JM, et al. Diabetes mellitus in midlife and the risk of dementia three decades later. *Neurology*, 2004; 63: 1902-1907.
 61. Logroscino G, Kang JH, Grodstein F. Prospective study of type 2 diabetes and cognitive decline in women aged 70-81 years. *BMJ*

- 2004; 328: 548–551.
62. Xu WL, Qiu CX, Wahlin A, et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project A 6-year follow-up study. *Neurology*, 2004;63:1181-1186.
 63. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346: 476-483.
 64. Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurology* 2003; 2: 425–428.
 65. Luchsinger JA, Tang M-X, Shea S, et al. Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease. *Neurology*, 2004; 62: 1972-1976
 66. McCaddon A, Davies G, Hudson P, et al. Total serum homocysteine in senile dementia of Alzheimer type. *Int J Geriatr Psychiatry* 1998; 13: 235–239
 67. McLroy SP, Dynan KB, Lawson JT, et al. Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke*, 2002; 33: 2351–2356.
 68. Wang HX, Wahlin A, Basun H, et al. Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology* 2001; 56: 1188–1194.
 69. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, et al. Folate, vitamin B12, and serum total homocysteine levels in confirmed Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 1998; 55: 1449–1455.
 70. Morris MS, Jacques PF, Rosenberg IH, et al. Hyperhomocysteinemia associated with poor recall in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Clin Nutr* 2001;73:927–933.
 71. Williams JH, Pereira EA, Budge MM, Minimal hippocampal width relates to plasma homocysteine in community-dwelling older people. *Age Ageing* 2002; 31: 440–444.
 72. Wright CB, Lee H-S, Paik MC, et al, Total homocysteine and cognition in a tri-ethnic cohort .The Northern Manhattan Study *Neurology*, 2004;63:254-260.
 73. Schafer JH, Glass AT, Bolla KI, et al, Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults JAGS, 2005; 53:381–388.
 74. Bostom AG, Rosenberg IH, Silbershatz H, et al. Nonfasting plasma total homocysteine levels and stroke incidence in elderly persons: The Framingham Study. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 352–355.
 75. Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. AG. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle-aged British men. *Lancet*. 1995; 346: 1395–1398.
 76. Vermeulen EG, Stehouwer CD, Twisk JW, et al. Effect of homocysteine-lowering treatment with folic acid plus vitamin B6 on progression of subclinical atherosclerosis: a randomised, placebo-controlled trial [comment]. *Lancet*. 2000; 355: 517–522.
 77. Vermeer SE, van Dijk EJ, Koudstaal PJ, et al. Homocysteine, silent brain infarcts, and white matter lesions: The Rotterdam Scan Study [comment]. *Ann Neurol*. 2002; 51: 285–289.
 78. den Heijer T, Vermeer SE, Clarke R, et al. Homocysteine and brain atrophy on MRI of non-demented elderly. *Brain*. 2003; 126: 170–175.
 79. Loscalzo J. Homocysteine and dementias. *N Engl J Med*, 2002; 346:466-468.
 80. Refsum H, Smith AD, Ueland PM et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem* 2004; 50: 3–32.
 81. Prasad KN, Cole WC, and Prasad KC. Risk factors for Alzheimer's disease: Role of multiple antioxidants, non-steroidal anti-inflammatory and cholinergic agents alone or in combination in prevention and treatment. *J Am Coll Nutr*, 2002; 21:506-522.
 82. Jones RW. Inflammation and Alzheimer's disease. *Lancet*, 2001;358;436-437.
 83. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Arch Neurol*. 2004;61:668-672.
 84. Schmidt R, Schmidt H, Curb D, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol*. 2002;52:168
 85. Matsubara E, Hirai S, Amari M, et al. Alpha 1-antichymotrypsin as a possible biochemical marker for Alzheimer-type dementia. *Ann Neurol*. 1990;28:561-567.
 86. Licastro F, Pedrini S, Caputo L, et al. Increased plasma levels of interleukin-1, interleukin-6 and 1-antichymotrypsin in patients with Alzheimer's disease: peripheral inflammation or signals from the brain? *J Neuroimmunol*. 2000;103:97-102.
 87. DeKosky ST, Ikonomic MD, Wang X, et al. Plasma and cerebrospinal fluid alpha1antichymotrypsin levels in Alzheimer's disease: correlation with cognitive impairment. *Ann Neurol*. 2003;53:81-90.
 88. Kaiman J, Juhasz A, Laird G, et al. Serum interleukin-6 levels correlate with the severity of dementia in Down syndrome and in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand*. 1997;96:236-240.
 89. Graves AB, van Duijn CM, Chandra V, et al. Alcohol and tobacco consumption as risk factors for Alzheimer's disease: a collaborative re_analysis of case_control studies. *Int J Epidemiol*, 1991;20(suppl 2):S58_61.
 90. van Duijn CM, Havekes LM, van Broeckhoven C, et al. Apolipoprotein E genotype and association between smoking and early onset Alzheimer's disease. *BMJ* 1995;310:627_631.
 91. Brayne C. Smoking and the brain. *BMJ*, 2000;320:087-1089.
 92. Bishop GM, Robinson SR, Liu Q, et al. Iron: a pathological mediator of Alzheimer disease? *Dev. Neurosci*. 2002; 24:184–87.
 93. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D, et al. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002;97:15–28.
 94. Tyas SL, White LR, Petrovitch H, et al. Mid-life smoking and late-life dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Neurobiol Aging* 2003;24:589–596.
 95. Yamada M, Kasagi F, Sasaki H, et al. Association between dementia and midlife risk factors: the radiation effects research foundation adult health study. *J Am Geriatr Soc* 2003;51:410–414.
 96. Breteler, MMB. Vascular involvement in cognitive decline and dementia: Epidemiologic evidence from the Rotterdam Study and the Rotterdam Scan Study. *Ann N Y Acad Sci*, 2000; 903:457-465.
 97. Ott A, Slioter AJC, Hofman A, et al. Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study: the Rotterdam Study. *Lancet*, 1998; 351: 1840-1843.
 98. Doll R, Peto R, Boreham J, et al. Smoking and dementia in male British doctors: prospective study. *BMJ*; 2000;320:1097–1102.
 99. Merchant C, Tang M-X, Albert S, et al. The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 1999;52:1408–1412.
 100. Ott A, Andersen K, Dewey ME, et al. Effect of smoking on global cognitive function in nondemented elderly. *Neurology*, 2004;62:920-924.
 101. Sabbagh MN, Tyas SL, Emery SC, et al. Smoking affects the phenotype of Alzheimer disease. *Neurology*, 2005;64:1301-1303.
 102. Pastor P, Roe CM, Villegas A, et al. Apolipoprotein E_4 Modifies Alzheimer's Disease Onset in an E280A P51 Kindred. *Ann Neurol*, 2003;54:163–169.
 103. Mayeux R. Apolipoprotein E, Alzheimer disease, and African Americans. *Arch Neurol*, 2003;54:161-163.
 104. Blair K, Folsom AR, Knopman DS, et al. APOE genotype and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Neurology*, 2005;64:268–276.
 105. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, et al. Patterns of brain

- activation in people at risk for Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2000;343:450-456.
106. Qiu C, Winblad B, Fastbom J, et al. Combined effects of APOE genotype, blood pressure, and antihypertensive drug use on incident AD. *Neurology*, 2003;61:655-660.
 107. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*. 1993;261:921-923
 108. Meyer MR, Tschanz JT, Norton MC, et al. APOE genotype predicts when-not whether-one is predisposed to develop Alzheimer disease. *Nat Genet*. 1998; 19:321-322
 109. Juottonen K, Lehtovirta M, Helisalmi S, Riekkinen PJ Sr, Soininen H. Major decrease in the volume of the entorhinal cortex in patients with Alzheimer's disease carrying the apolipoprotein E epsilon4 allele. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:322-327.
 110. Wahlund LO, Julin P, Lannfelt L, Lindqvist J, Svensson L. Inheritance of the ApoE epsilon4 allele increases the rate of brain atrophy in dementia patients. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1999;10:262-268.
 111. Killiany RJ, Gomez-Isla T, Moss M, et al. Use of structural magnetic resonance imaging to predict who will get Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2000;47:430-- 439.
 112. Small BJ, Graves AB, McEvoy CL, Crawford FC, Mullan M, Mortimer JA. Is APOE-- epsilon4 a risk factor for cognitive impairment in normal aging? *Neurology*. 2000; 54:2082-2088.
 113. den Heijer T, Oudkerk M, Launer LJ, et al. Hippocampal, amygdalar, and global brain atrophy in different apolipoprotein E genotypes. *Neurology* 2002;59:746-748.
 114. St George-Hyslop PH. Molecular genetics of Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 2000;47:183-199.
 115. Carter DB, Dunn E, McKinley DD, et al. Human apolipoprotein F4 accelerates betaamyloid deposition in APPsw transgenic mouse brain. *Ann Neurol* 2001;50: 468-475.
 116. Fagan AM, Watson M, Parsadonian M, et al. Human and murine ApoE markedly alters A beta metabolism before and after plaque formation in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*. 2002;9:305- 318.
 117. Kalmijn S, Feskens EJM, Launer LJ, et al. Cerebrovascular disease, the apolipoprotein e4 allele, and cognitive decline in a community-based study of elderly men. *Stroke* 1996;27:2230-2235.
 118. Haan MN, Shemanski L, Jagust WJ, et al. The role of APOE _4 in modulating effects of other risk factors for cognitive decline in elderly persons. *JAMA* 1999;282:40-46.
 119. Carmelli D, DeCarli C, Swan GE, et al. The joint effect of apolipoprotein E 4 and MRI findings on lower-extremity function and decline in cognitive function. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000;55:M103-M109.
 120. Carmelli D, Swan GE, Reed T, et al. Midlife cardiovascular risk factors, ApoE, and cognitive decline in elderly male twins. *Neurology* 1998;50: 1580-1585.
 121. Peila R, White LR, Petrovich H, et al. Joint effect of the APOE gene and midlife systolic blood pressure on late-life cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke* 2001;32:2882-2889.
 122. Hofman A, Ott A, Breteler MMB, et al. Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997;349:151-154.
 123. Honig LS, Kukull W, Mayeux R, et al. Atherosclerosis and AD Analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology*, 2005;64:494-500.
 124. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*, 2005;64:277-281