

---

**UNIVERZITET U BEOGRADU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

*dr Marija Maćešić*

**ANALIZA UTICAJA  
INSULINSKE REZISTENCIJE I  
METABOLIČKIH DETERMINANTI NA  
KOGNITIVNU DISFUNKCIJU U  
BLAGOM KOGNITIVNOM POREMEĆAJU I  
ALCHAJMEROVOJ BOLESTI**

*Doktorska disertacija*

**Beograd, 2016. godine**

---

**UNIVERSITY OF BELGRADE**

**SCHOOL OF MEDICINE**

*dr Marija Macesic*

**ANALYSIS OF INFLUENCE OF  
INSULIN RESISTANCE AND  
METABOLIC DETERMINANTS ON  
COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH  
MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND  
ALZHEIMER'S DISEASE**

*Doctoral Dissertation*

**Belgrade, 2016**

## **Mentor**

Akademik Nebojša M.Lalić  
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Klinički centar Srbije, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## **Komentor**

Akademik Vladimir S.Kostić  
Klinika za neurologiju  
Klinički centar Srbije, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## **Članovi komisije:**

1. Prof.dr Aleksandra Jotić, predsednik  
Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma  
Klinički centar Srbije, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
2. Prof.dr Elka Stefanova  
Klinika za neurologiju  
Klinički centar Srbije, Beograd  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu
3. Prof.dr Miroslava Zamaklar, profesor u penziji  
Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

## Doktorska disertacija

# ANALIZA UTICAJA INSULINSKE REZISTENCIJE I METABOLIČKIH DETERMINANTI NA KOGNITIVNU DISFUNKCIJU U BLAGOM KOGNITIVNOM POREMEĆAJU I ALCHAJMEROVOJ BOLESTI

Marija Maćešić

### Sažetak

**Uvod:** Prethodne studije su ukazale na moguću ulogu snižene insulinske senzitivnosti i sekrecije u patogenezi Alchajmerove bolesti (AB) i blagog kognitivnog poremećaja (BKP), prelaznog stanja između normalnog procesa starenja i AB. Međutim, složeni mehanizmi kojima poremećaji insulinske senzitivnosti mogu ostvarivati svoj uticaj u nastanku kognitivne disfunkcije još uvek nisu do kraja proučeni.

**Cilj:** Cilj rada je ispitivanje povezanosti insulinske rezistencije (IR) i metaboličkih parametara i ispoljavanja kognitivne disfunkcije u BKP i AB.

**Metode:** U ispitivanje je uključeno 62 ispitanika sa AB (*grupa A*), 41 ispitanika sa BKP (*grupa B*) i 40 zdravih ispitanika (*grupa C*). U svakog bolesnika je evaluirano stanje insulinske senzitivnosti metodom hiperinsulinemijskog euglikemijskog klampa i metodom modela homeostaze, kapacitet rane faze insulinske sekrecije metodom intravenskog testa tolerancije glukoze (FPIR i AIR), nivo insulina u serumu RIA metodom, adiponektina ELISA metodom, lipidni parametri, ukupni holesterol (h), HDL-h, LDL-h, trigliceridi metodom hromatografije, apolipoproteini ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a), ApoE metodom nefelometrije.

**Rezultati:** Evaluacijom stanja insulinske senzitivnosti primenom obe metode je pokazan značajno viši nivo insulinske rezistencije (IR) u grupi A u odnosu na grupu B i C, (M vrednost: A:6.22±0.31; B: 7.70±0.42; C:8.25±0.24 mg/min/kg, p<0.001); (HOMA-IR: A:4.59±0.28; B:3.35±0.27; C:1.49±0.15, p<0.001). Istovremeno, oba parametra kapaciteta rane faze insulinske sekrecije, AIR i FPIR su bila značajno niža u grupi A u odnosu na grupu B i C (AIR: A:26.49±2.02; B:49.54±6.26; C:72.05±3.68 mU/l); (FPIR: A:68.90±3.53; B:112.51±7.36; C:147.43±8.86 mU/l, p<0.001). Bazalna insulinemija je bila značajno viša u grupi A u odnosu na grupe B i C (A:18.08±1.54; B:13.77±1.08; C:7.18±0.68 mU/l, p<0.01). Nivo adiponektina u serumu je bio niži u grupu A vs B vs C (A:14.91±0.42; B:16.99±0.91; C:18.63±0.58 ng/ml, A vs B and A vs C p<0.01, B vs C p<0.05), dok je nivo ukupnog h, LDL-h, ApoB and Lp(a) bio značajno niži, a HDL-h i ApoAI značajno niži u grupi A i B vs C. Nivo triglicerida i ApoAII se nije značajno razlikovao među grupama. Binarnom logističkom regresijom je uočena značajan uticaj M vrednosti, insulinemije naše i FPIR sa ispoljavanjem BKP i AD (p=0.006, p=0.06, p=0.01, respektivno).

**Zaključak:** Naši rezultati ukazuju da u bolesnika sa AB i BKP, IR sa sniženim kapacitetom insulinske sekrecije ostvaruje snažan uticaj na ispoljavanje AB i BKP, sa manjim uticajem sniženog nivoa adiponektina i aterogenim lipidnim profilom.

**Ključne reči:** insulinska rezistencija, blagi kognitivni poremećaj, Alchajmerova bolešt

**Naučna oblast:** medicina

**Uža naučna oblast:** endokrinologija

PhD

ANALYSIS OF INFLUENCE OF INSULIN RESISTANCE AND METABOLIC DETERMINANTS  
ON COGNITIVE FUNCTION IN PATIENTS WITH

MILD COGNITIVE IMPAIRMENT AND ALZHEIMER'S DISEASE

Marija Macesic

Abstract

**Introduction:** Previous studies have shown that impairment in insulin sensitivity and insulin secretion can be the essential in pathogenesis of Alzheimer's disease (AD) and mild cognitive impairment (MCI), intermediate state between normal aging and dementia. However, the precise pathogenic mechanisms of influence of decreased insulin sensitivity and insulin secretion capacity on developing cognitive dysfunction has not yet been clarified.

**Aim:** The aim of this study was to evaluate correlation of possible changes in insulin sensitivity and metabolic parameters on the occurrence of cognitive impairment in patients with MCI and AD.

**Methods:** The study included 62 patients with AD (group A), 41 patients with MCI (group B) and 25 healthy controls (group C). Insulin sensitivity was estimated using euglycemic hyperinsulinemic clamp method and homeostasis model assessment. Insulin secretion capacity was analyzed using intravenous glucose tolerance test (FPIR and AIR). Plasma insulin (PI) levels were evaluated using RIA method and adiponectin by ELISA, total cholesterol (Ch), HDL-Ch, LDL-Ch and triglycerides by enzymatic methods, apolipoproteins (Apo) ApoAI, ApoAII, Lp(a), ApoB and ApoE were determined by using nephelometry method.

**Results:** Insulin resistance (IR) were significantly higher in group A compared to groups B and C, (M value: A:6.22+/-0.31; B:7.70+/-0.42; C:8.25+/-0.24mg/min/kg,  $p<0.001$ ); (HOMA-IR: A:4.59+/-0.28; B: 3.35+/-0.27; C:1.49+/-0.15,  $p<0.001$ ). Both parameters of insulin secretion capacity were significantly lower in group A compared to groups B and C, (AIR: A: 26.49+/-2.02; B:49.54+/-6.26; C:72.05+/-3.68 mU/l); (FPIR: A:68.90+/-3.53; B:112.51+/-7.36; C: 147.43+/-8.86mU/l,  $p<0.001$ ). PI levels were higher in group A compared to groups B and C (A:18.08+/-1.54; B:13.77+/-1.08; C:7.18+/-0.68 mU/l,  $p<0.01$ ). Plasma adiponectin levels were lower and in group A vs B vs C (A:14.91+/-0.42; B:16.99+/-0.91; C:18.63+/-0.58 ng/ml, A vs B and A vs C  $p<0.01$ , B vs C  $p<0.05$ ), while the levels of Ch, LDL-Ch, ApoB and Lp(a) were significantly higher and HDL-Ch and ApoAI levels being lower in group A and B vs C. The triglycerides and ApoAII levels did not differ between the groups. Binary logistic regression analysis identified only M value, FPIR and plasma insulin as independent predictors for AD and MCI ( $p=0.006$ ,  $p=0.06$ ,  $p=0.01$ , respectively).

**Conclusion:** These results imply that in AD and MCI, IR with increased plasma insulin and decreased FPIR strongly facilitate the development of AD and MCI, with milder influence of low adiponectin levels and atherogenic lipid profile.

**Key words:** insulin resistance, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease

**Scientific field:** medicine

**Major in:** endocrinology

*Rad na ovoj disertaciji bio je podržan i ohrabren od mnogih izuzetnih osoba koje su mi nesebično pomogle u njenoj izradi.*

*Zahvaljujem se pre svega svojoj porodici i roditeljima na ljubavi, verovanju, svakodnevnom podsticanju i podršci koju su mi pružali svih godina školovanja, oni su zaslužni za sve što danas jesam. Najveću zahvalnost dugujem suprugu, Sveti i deci, Mii i Aleksandru na ljubavi i beskrajnom strpljenju, koji su me iskreno i svakodnevno podržavali, što smatram neprocenjivim i bez kojih rad na ovoj disertaciji ne bi bio tako prijatno iskustvo.*

*Posebnu zahvalnost dugujem svom mentoru, akademiku Nebojši M. Laliću, koji me je strpljivo i s puno energije usmeravao u radu i profesionalnom razvoju svih prethodnih godina, zahvaljujući čijem iskusnom leaderskom stilu sam se zainteresovala za izučavanje insulinske rezistencije i neurodegenerativnih bolesti. Pružio mi je uvid da nekonvencionalno liderstvo, ispunjeno istinskom brigom za svakog zaposlenog, nesvakidašnja ali ubedljiva komunikacija, dovode do izuzetnih rezultata. S obzirom na njegove nepresušne korisne sugestije sa jedne strane i potpune slobode u radu sa druge strane, podsticanju da problem uvek posmatram sa više različitih strana, ali i najboljim rešenjima, smatram da je rad sa njim na ovoj doktorskoj disertaciji bila posebna privilegija.*

*Ogromnu zahvalnost dugujem profesoru dr Aleksandri Jotić, šefu i prijatelju, na izuzetnoj podršci i razumevanju, ukazanom poverenju, strpljenju, originalnim idejama, kao i na nesebičnoj pomoći i ljudskoj podršci iskusnog učitelja u svakom segmentu izrade ove teze.*

*Zahvaljujem se akademiku Vladimiru S. Kostiću, svom komentoru, na razumevanju i podsticaju aktivnosti koje su bile u direktnoj vezi sa izradom teze, koji je svojim profesionalnim pristupom značajno pomogao u interpretaciji urađenog.*

*Profesor dr Elka Stefanova, ulažući svoje znanje i iskustvo bila je bezrezervno angažovana u saradnji kroz koju je ostvarena ova teza, kojoj se zahvaljujem na izdvojenom vremenu i pomoći u pronalaženju subjekata i organizovanju kompletne neurološke dijagnostike u Klinici za neurologiju, KCS.*

*Profesor dr Katarina Lalić, koja je uvek bila tu za korisne stručne sugestije i prijateljske savete u brojnim trenucima kada je to bilo potrebno.*

*Svojim kolegama, lekarima sa Odeljenja za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i čelijsku terapiju u dijabetesu Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, zahvalna sam na svesrdnoj podršci, razumevanju i za divna prijateljstva, koja su obeležila moj profesionalni život.*

*Medicinskim sestrama Odeljenja za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i čelijsku terapiju u dijabetesu i kolegama iz RIA i biohemijske laboratorije Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, zahvaljujem na nesebičnoj pomoći, požrtvovanosti, strpljenju i spretnosti, bez čije pomoći ne bi bilo moguće izvesti i do kraja sprovesti veći deo ključnih laboratorijskih analiza za ovu disertaciju.*

*Kolegama iz Klinike za neurologiju KCS, dugujem posebnu zahvalnost za nesebično pruženu pomoć, spremnost za saradnju, strpljenju, kao i na stručnim savetima prilikom izrade ovog rada.*

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## ABSTRACT

1.0.	UVOD	1
1.1.	Dijabetes i kognitivna funkcija:epidemiološki podaci	2
1.2.	Kognitivna disfunkcija: patogenetski mehanizmi	5
1.3.	Insulinska senzitivnost i kognitivna disfunkcija	12
1.4.	Kognitivna disfunkcija i metabolizam lipoproteina	20
1.5.	Kognitivna disfunkcija i gojaznost	27
2.0.	CILJ RADA	33
3.0.	METODE	36
3.1.	Izbor ispitanika	37
3.2.	Dijagnoza tipa 2 dijabetesa	37
3.3.	Dijagnoza Alchajmerove demencije i blagog kognitivnog poremećaja	37
3.4.	Plan testiranja ispitanika	38
3.5.	Oralni test tolerancije glukoze	39
3.6.	Utvrđivanje stepena insulinske senzitivnosti metodom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa	39
3.7.	Utvrđivanje stepena insulinske senzitivnosti homeostaznim modelom	40
3.8.	Određivanje nivoa rane faze insulinske sekrecije metodom intravenskog testa tolerancije glukoze	40
3.9.	Određivanje nivoa insulina u serumu	41
3.10.	Određivanje nivoa insulina u cerebrospinalnoj tečnosti	41
3.11.	Određivanje nivoa glukoze u serumu	42



3.12.	Određivanje nivoa adiponektina u serumu	42
3.13.	Određivanje nivoa ukupnog holesterola, HDL-h, LDL-h, triglicerida, apolipoproteina ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a), ApoE u serumu	42
3.14.	Određivanje indeksa telesne mase	42
3.15.	Određivanje telesnog sastava	42
3.16.	Određivanje rasporeda masnog tkiva	43
3.17.	Statistička obrada podataka	43
4.0.	REZULTATI	45
4.1.	Analiza promene nivoa insulinske senzitivnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću	46
4.2.	Analiza promene kapaciteta insulinske sekrecije u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću	48
4.3.	Analiza povezanosti promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije i promene nivoa adiponektina u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću	49
4.4.	Analiza povezanosti promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije i insulina u cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću	50
4.5.	Analiza povezanosti promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije i promene nivoa lipidnih parametara u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću	51
4.5.1.	Analiza odnosa nivoa ukupnog holesterola i njegovih subfrakcija, HDL-h, LDL-h, triglicerida i nivoa apolipoproteina (ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a), ApoE) u bolesnika sa BKP, AB i zdravih ispitanika	51
4.5.2.	Ispitivanje povezanosti nivoa ukupnog holesterola i njegovih subfrakcija, LDL-h, HDL-h, nivoa triglicerida i apolipoproteina u serumu (ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a), ApoE) i promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije i nivoa insulina u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa BKP i AB	53
4.6.	Analiza povezanosti promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije i promene stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću	56

4.6.1.	Analiza odnosa stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva u bolesnika sa BKP i AB i zdravih ispitanika	56
4.6.2.	Ispitivanje povezanosti stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva i promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije i nivoa insulina u plazmi i cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa BKP i AB	58
4.7.	Analiza uticaja promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije, nivos insulina u cerebrospinalnoj tečnosti i metaboličkih parametara na pojavu blagog kognitivnog poremećaja i Alchajmerovom bolešću	60
4.7.1.	Analiza uticaja promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije, nivoa insulina u cerebrospinalnoj tečnosti i metaboličkih parametara na pojavu BKP i AB primenom modela stabla odlučivanja	61
5.0.	DISKUSIJA	63
6.0.	ZAKLJUČCI	97
7.0.	LITERATURA	101
8.0.	PRILOZI	124
8.1.	Tabele	125
8.2.	Grafikoni	140
8.3.	Spisak skraćenica	156
8.4.	Biografija	157
8.5.	Izjava o autorstvu	158
8.6.	Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada	159
8.7.	Izjava o korišćenju	160

# **I UVOD**

## UVOD

Alchajmerova bolest (AB) je neurodegenerativno oboljenje i najčešći uzrok nevaskularne demencije koja zahvata regione mozga uključene u kontrolu mišljenja, pamćenja, govora, rasuđivanja i drugih kognitivnih funkcija. AB se obično ispoljava posle 60 godine života i pokazano je da rizik za razvoj bolesti raste s godinama. Progresija bolesti je spora i neumitna, a osim opadanja kognitivne funkcije, prisutni su i poremećaji ponašanja i izmene ličnosti (1).

S druge strane, blagi kognitivni poremećaj (BKP) se definiše kao prelazno stanje između normalnog procesa starenja i AB, odnosno demencije uopšte. U BKP postoje očuvane aktivnosti svakodnevnog života, u odsustvu kriterijuma za dijagnozu demencije, a kognitivno slabljenje je blažeg stepena, koje može biti amnestičko i neamnestičko. Poseban značaj ima amnestički tip BKP, s obzirom na češću progresiju u AB. Naime, nakon nepune tri godine AB se razvija kod oko polovine obolelih od BKP sa amnestičkim tipom, međutim, postoji i znatan broj osoba kod kojih se ne razvija demencija, tako da se BKP ne može isključivo smatrati predvorjem AB (2).

Prethodno je pokazano da se neuroni memorijskih regiona, cerebralnog korteksa i hipokampusa, karakterišu smanjenom sekrecijom ili neadekvatnim odgovorom na dejstvo insulina, što je u osnovi čitavog spektra poremećaja kognitivne funkcije, od veoma blagih do manifestnih neurodegenerativnih oboljenja (3).

Smatra se da insulin ostvaruje veoma važnu ulogu ne samo u perifernom već i u centralnom energetsom metabolizmu i da upravo poremećaj regulacije dejstva insulina može biti u osnovi patogeneze neurodegenerativnih oboljenja, pre svega AB (4,5).

Noviji radovi ukazuju da i u osoba sa rizikom za ispoljavanje dijabetesa, a u uslovima normoglikemije, insulinska rezistencija (IR) sa kompenzatornom hiperinsulinemijom može biti udružena sa poremećajima metabolizma lipoproteina, pojavom gojaznosti, inflamacijom niskog intenziteta, dovodeći pri tome do značajnog povećanja rizika za razvoj kognitivne disfunkcije. U tom smislu, mnogi poremećaji koji se ispoljavaju u okviru metaboličkog sindroma u čijoj je osnovi IR, kao što su abdominalna gojaznost, hipertenzija, dislipidemija i povišene vrednosti glikemije mogu i pojedinačno igrati ulogu u opadanju kognitivne funkcije (6), ali i pored brojnih epidemioloških, kliničkih i eksperimentalnih studija, složeni i precizni mehanizmi povezanosti IR, navedenih faktora rizika i ispoljavanja kognitivne disfunkcije nisu sasvim razjašnjeni.

Rezultati brojnih epidemioloških i kliničkih studija su ukazali na značajnu povezanost pojave AB i tipa 2 dijabetesa (T2D), naročito kod osoba starije životne dobi (7). U tom smislu je pokazano da učestalost T2D u osoba starijih od 65 godina u razvijenim zemljama je oko 8.5%, dok se stopa morbiditeta od AB u osoba starijih od 80 godina procenjuje na oko 30% (8).

U T2D, prema široko prihvaćenom modelu, postoji izražena IR praćena defektom sekretorne sposobnosti pankreasne beta ćelije. Tada i pored maksimalnog pojačanja

insulinske sekrecije u cilju postizanja adekvatnog nivoa insulina u krvi potrebnog da u tim uslovima održi homeostazu glukoze, dolazi do hiperglikemije, odnosno ispoljavanja T2D, ali praćene i kompenzatornom hiperinsulinemijom, iako u nedovoljnom stepenu za postojeći stepen IR (9,10).

U cilju otkrivanja uticaja insulinske senzitivnosti, ali i kapaciteta insulinske sekrecije na kognitivnu funkciju sprovedene su i/ili su još uvek u toku kliničke, epidemiološke, eksperimentalne studije koje pokušavaju da identifikuju faktore rizika kao i patofiziološke mehanizme za ispoljavanje snižene kognitivne funkcije u dijabetesu, kao i mogućnostima terapijske intervencije u randomizovanim kliničkim studijama sekundarne prevencije. Istovremeno, rezultati velikog broja studija impliciraju da je u evaluaciji kognitivne disfunkcije neophodno razmatrati genetske faktore, kao i molekularne mehanizme uz navedene poznate faktore rizika.

U proteklih nekoliko godina došlo se do značajnih otkrića baziranih na rezultatima epidemioloških i kliničkih studija što je rezultiralo opsežnim ispitivanjima uzročne povezanosti ove dve bolesti.

### ***1.1. Dijabetes i kognitivna funkcija: epidemiološki podaci***

Povezanost dijabetesa i kognitivne funkcije je predmet istraživanja već više od 90 godina, od kada su Miles i Root uočili da osobe sa tipom 1 dijabetesa imaju nižu psihomotornu efikasnost, slabije rezultate na memorijskim testovima i u rešavanju jednostavnih matematičkih zadataka u odnosu na zdrave osobe sličnih godina starosti. Potencijalno objašnjenje za navedene rezultate je bila nezadovoljavajuća metabolička kontrola bolesti, u smislu postojanja hronične hiperglikemije, ali i povremenih hipoglikemijskih epizoda, nastalih kao posledica neadekvatne insulinske terapije. Istovremeno, autori su primetili da i osobe sa T2D ostvaruju slične rezultate na testiranju kognitivne funkcije, ali priroda ove povezanosti je ostala nerazjašnjena.

Prevalenca demencije svih uzroka u osoba starosti iznad 65 godina je 6-10%, od toga 60-70% čini AB (11). Procenjeno je da oko 30 miliona ljudi širom sveta danas boluje od AB. Incidenca obolevanja je oko 4.6 miliona ljudi. Broj osoba obolelih od AB se udvostručava svakih pet godina nakon 65 godine života i očekuje se da će do 2050. godine biti preko 100 miliona obolelih. Samo povećanje broja obolelih će biti veće u zemljama u razvoju u odnosu na razvijene regione. Popisom stanovništva sprovedenom u Srbiji 2011. godine je registrovano 17.7% obolelih od demencije (12). Demencija je češća u žena, a navedena predominacija se objašnjava dužim životnim vekom kod žena generalno. Postoje kontraverzni podaci o različitoj distribuciji polova u različitim starosnim grupama, ali se odnos žene-muškarci nakon 65 godine kreće od 1.2:1 do 2:1 nakon 85 godine života (12). Dodatno, prevalenca BKP u populacionim studijama se kreće između 10-20% kod osoba starijih od 65 godina, a pokazano je da 45-50% osoba sa amnestičkim tipom BKP u trogodišnjem praćenju razvije AB (2).

Rezultati velikih epidemioloških prospektivnih studija sprovedenih u poslednje dve decenije su ukazali da osobe sa dijabetesom imaju oko dva puta veći rizik za razvoj kognitivnog oštećenja, u odnosu na osobe bez dijabetesa (13,14,15,16,17). Istovremeno, pokazano je da postoji povišen rizik za razvoj demencije vaskularne etiologije, kao i AB u bolesnika obolelih od T2D, pri čemu značajan uticaj imaju dodatni faktori rizika kao što su povišen krvni pritisak, dislipidemija i ApoE genotip (16,18).

Dijabetes, kao faktor rizika za razvoj aterogeneze, povećava i rizik za pojavu vaskularne, ali i nevaskularne demencije što sugerise na potencijalne zajedničke patogenetske mehanizme navedenih entiteta, dominantno IR, hronične inflamacije i oksidativnog stresa (19). Poznato je da IR, per se, promoviše razvoj ateroskleroze, a koja je u osnovi cerebrovaskularne bolesti, vaskularne demencije i kognitivne disfunkcije (20). Dodatno, uočeno je da oksidativni stres, nastao u uslovima hronične hiperglikemije može dovesti do vaskularnih promena u CNS i akumulacije završnih produkata glikozilacije, a koji su opisani u AB (19). S druge strane, recidivantne hipoglikemijske epizode, uslovljene primenom antihiperglikemijske terapije, prevashodno insulina i preparata sulfonilureje, dovode do smrti neurona i pojačane produkcije faktora koagulacije, što sa svoje strane doprinosi razvoju demencije (20). T2D je takođe povezan sa povišenom ekspresijom IL-6 u CNS, koja zajedno sa oksidativnim stresom uzrokuje hroničnu inflamaciju, koja je važan patogenetski faktor AB (20).

Rezultati Framingamske studije su pokazali da povišen krvni pritisak predstavlja važan faktor rizika za razvoj demencije i lošije rezultate u neurospihološkom i kognitivnom testiranju, kako kod osoba sa dijabetesom, tako i kod nedijabetičara. Dužina trajanja dijabetesa se pokazala odgovornom za lošije rezultate trenutnog i odloženog verbalnog odgovora, kao i apstraktnog mišljenja, ali isključivo u grupi ispitanika sa hipertenzijom (21,22).

Roterdamska studija je prva presečna populaciona studija koja je evaluirala udruženost T2D i demencije. U okviru navedene studije uočena je signifikantna povezanost T2D i kognitivne disfunkcije, kako AB tako i one vaskularne etiologije, a registrovana povezanost je bila izraženija u osoba sa dužim trajanjem i uznapredovalim oblikom dijabetesa (13). Značajan nedostatak ovog istraživanja je bio taj što u okviru njega nisu analizirani stepen obrazovanja ispitanika, navike pušenja, prisustvo gojaznosti, visina krvnog pritiska i uzimanja antihipertenzivne terapije.

U prvoj Azijskoj prospektivnoj epidemiološkoj studiji (Honolulu-Asia Aging Study) sprovedenoj na 8000 ispitanika nije uočena značajna povezanost između AB i dugogodišnjeg trajanja T2D, dijagnostikovanog 15-25 godina pre početka studije na osnovu anamnestičkih podataka. S druge strane, pokazana je jasna povezanost vaskularnog oblika demencije i predijabetesa (23).

U okviru velike Ročester retrospektivne studije ispitivano je 1455 bolesnika sa T2D. Rezultati su ukazali na povećanu incidencu AB u ovih ispitanika, naročito u muškaraca u poređenju sa nedijabetičarima (24). S druge strane, u novijim studijama je nedvosmisleno pokazano da su vaskularne posledice dijabetesa, uključujući i demenciju, izraženije kod žena u odnosu na muškarce (25,26,27). Potencijalno objašnjenje navedenih rezultata je biološka razlika između muškaraca i žena, odnosno uticaj polnih hormona. U tom smislu je pokazano da uticaj smanjenog nivoa estradiola u postmenopazalnih žena, naročito dijabetičarki, povećava rizik za nastanak demencije (28). Dodatno, podaci iz autopsijskih serija idu u prilog

tome da žene sa dijabetesom imaju veći rizik za razvoj vaskularnog oblika demencije usled intenzivnijih patoloških promena na malim krvnim sudovima mozga. Naime, uočena su dva obrasca oštećenja krvnih sudova u demenciji, u zavisnosti od toga da li osoba boluje ili ne boluje od dijabetesa. U osoba bez dijabetesa, demencija je povezana sa naglašenom depozicijom  $\beta$  amiloida, dok u dijabetičara dominiraju promene na malim krvnim sudovima uz prisustvo neuroinflamacije (29). U navedenoj studiji, međutim nije evaluirana dužina trajanja dijabetesa, metabolička kontrola bolesti, kao ni sprovedeno grupisanje u pojedine podtipove demencije, odnosno diferencijalna dijagnoza između AB i demencije vaskularne geneze, što predstavlja njeno značajno ograničenje.

Rezultati prospektivne studije koja je uključila 824 ispitanika su pokazali da je rizik za razvoj AB povećan za čak 65% u dijabetičara u odnosu na nedijabetičare tokom perioda praćenja od 5.5 godina (14). U dijabetičara je relativan rizik za razvoj BKP iznosio 1.6, dok je rizik za razvoj demencije, kao posledice vaskularnih promena i prethodnog moždanog udara procenjen na 3.4.

Brojne studije su pokazale da vaskularni faktori rizika uključujući i T2D imaju potencijalno veću ulogu u razvoju vaskularne demencije nego AB. S druge strane, cerebrovaskularna bolest, može pogoršati AB ili može uticati na razvoj sekundarne kognitivne disfunkcije i maskirati ranu fazu AB, koji kao takav, ostaje neprimećen (16). Pokazano je da su potencijalni faktori rizika za razvoj vaskularne demencije gotovo identični faktorima rizika za pojavu moždanog udara i obuhvataju hipertenziju, T2D, dislipidemiju, gojaznost, stariju životnu dob, muški pol, pušenje i kardiovaskularna oboljenja (6,19,20,30). Slični rezultati su dobijeni u Roterdamskoj studiji, u kojoj je uočeno da su poznati aterosklerotski faktori rizika, uključujući hiperglikemiju, dislipidemiju, hipertenziju i pušenje povezani sa demencijom (31). Postoji rastući broj dokaza koji ukazuju da su podtipovi demencije heterogeniji nego što se ranije mislilo, a čiji su zajednički imenilac zapravo promene na krvnim sudovima (32). Potencijalni problem identifikacije etiologije demencije bi se mogao prevazići uzimanjem u obzir definisanih kriterijuma za postavljanje dijagnoze AB (1) i naglašava neophodnost prethodnog isključenja postojanja cerebrovaskularne bolesti.

Pokazano je da euglikemični bolesnici sa AB ili vaskularnom demencijom imaju viši nivo glikemije našte i bazalne insulinemije (rezultati nisu konzistentni u svim studijama) u odnosu na zdrave ispitanike iste starosne dobi (33). Uzimajući u obzir da je nivo glikemije i insulina obrnuto proporcionalan stepenu insulinse senzitivnosti može se zaključiti da osobe sa demencijom imaju IR, za razliku od osoba bez demencije (34). Iako patogenetski mehanizmi ove povezanosti još nisu u potpunosti razjašnjeni, u dve velike prospektivne studije je pokazano da IR, per se, može redukovati minimalnu količinu precipitiranog amiloida koji je neophodan za ispoljavanje AB, pre svega indukujući promene na malim krvnim sudovima mozga (35). U velikoj autopsijskoj seriji je zapaženo da osobe koje su imale koronarnu bolest (KB) poseduju izražene senilne plakove u mozgu sugerišući na to da patogenezi AB doprinosi i sistemska vaskularna bolest (36).

Devedesetih godina prošlog veka je u više studija pokazano da vaskularni faktori rizika, kao što je hiperglikemija, u interakciji sa Apo $\epsilon$ 4 genotipom predstavljaju rizik za kognitivno deterioraciju i to u značajno većem stepenu od njihovog pojedinačnog uticaja (18,21,23,37). Rezultati kanadske studije su pokazali da postoji povezanost prisustva apoE $\epsilon$ 4 alela i povećanog rizika za razvoj AB (38). Naime, polimorfizam ovog alela je u vezi sa ranijim početkom AB. Gen koji kodira APOE nalazi se na hromozomu 19 i poznato je da homozigoti za apoE $\epsilon$ 4 alel su u 10-11 puta većem riziku, a heterozigoti 2-3 puta većem riziku za razvoj AB (11).

U celini, u evaluaciji kognitivne disfunkcije u starijih osoba, uz poznate kardiovaskularne faktore rizika, neophodno je razmatrati i genetske faktore i molekularne mehanizme.

## **1.2. Kognitivna disfunkcija: patogenetski mehanizmi**

Alois Alzheimer je 1907. godine prvi opisao specifične histološke karakteristike AB kao "zone depozicije specifične supstance široko rasprotranjene po celom korteksu". Navedene promene, danas poznate kao senilni plakovi se formiraju deponovanjem amiloidnih vlakana lokalizovanih ekstracelularno u mozgu i predstavljaju patohistološki marker AB. Dodatno, intracelularni agregati, tzv. neurofibrilarna vlakna, predstavljaju drugu patohistološku karakteristiku AB, koja su detaljnije opisana od strane Kidda i saradnika. Ova vlakna se formiraju od para, tankih filamenata dijametra oko 10 nm, a osnovna proteinska komponenta para heliksnih filamenata (PHF) je sredinom 80-ih godina prethodnog veka identifikovan od strane Wisniewskog i saradnika u SAD (1986) (39) i Briona i saradnika (1986) (40) u Belgiji kao tau protein. Otprilike u isto vreme, Glenner i Wong (1984) su pronašli da su amiloidni depoziti, koje su zapravo 39- i 43- aminokiselinski peptidi od 4-kDa sa dominantnom beta strukturom i nazvali su ga beta amiloid (A $\beta$ ) (41).

A $\beta$  nastaje proteolizom amiloid prekursor proteina (APP). Tri sekretaze  $\alpha$ ,  $\beta$  i  $\gamma$  su uključene u razgradnju APP, koji se razgrađuje u najmanje dva puta. U  $\alpha$  putu, APP se deli uz pomoć  $\alpha$ -sekretaze i produkt ove razgradnje je neuroprotektivni solubilni APP $\alpha$  fragment. U okviru ovog puta nema sinteze A $\beta$ , s obzirom da  $\alpha$ -sekretaza deli APP u okviru beta amiloid sekvence. A $\beta$  se formira u okviru drugog puta, u okviru koga se APP sekvencijalno deli uz pomoć  $\beta$ - a zatim  $\gamma$ - sekretaze i kao produkt nastaje A $\beta$  (1-40) peptid ili A $\beta$  (1-42) izoforma koja ima signifikantno veći kapacitet za samoagregaciju. A $\beta$  može započeti seriju patofizioloških procesa do finalne produkcije senilnih plakova (42). Istovremeno, u familijarnom obliku AB (FAB) sa ranim početkom dolazi do akumulacije A $\beta$  kao rezultat mutacije APP ili presenilin gena PS1 i PS2 koji menjaju dejstvo sekretaza na APP. U tom smislu, pokazana je jasna korelacija između abnormalne depozicije amiloida i patogeneze AB. U celini, prisustvo A $\beta$ 42 depozita u mozgu osoba sa AB, kao i genska alteracija u okviru FAB koja promoviše produkciju A $\beta$ 42, čine osnovu amiloidne kaskadne hipoteze, prema kojoj akumulacija A $\beta$ 42 predstavlja glavni okidač i pokretač patogenetskog procesa u AB (43). Iako je navedena hipoteza nedavno revidirana u smislu da je prepoznata uloga i A $\beta$ 42 i tau oligomera u patogenezi sinaptičke toksičnosti i smrti neurona, njena osnovna pretpostavka i dalje predstavlja osnov istraživanja u AB (44).

APP pripada transmembranskoj porodici glikoproteina tipa 1, koja se ubikvitarno eksprimuje u nekoliko tipova ćelija. N-terminalni kraj APP je lokalizovan u ekstracelularnom domenu ili u lumenu intraćelijskih organela, kao što je endoplazmatski retikulum, Goldžijev aparat i intraćelijski edozomi (42). S druge strane, C-terminalni region leži u citoplazmatskom domenu. Uobičajen scenario u neuronima je da pod dejstvom sekretaza dolazi do produkcije



A $\beta$  fragmenata uz izdvajanje polipeptida sAPP koji korespondira ekstracelularnom domenu APP. Pretpostavlja se da APP ima trofičku ulogu u nervnim ćelijama (43). Gen za APP je lociran na hromozomu 21. Patološka mutacija u sekvenci gena koji kodira A $\beta$  u APP genu rezultira većom produkcijom A $\beta$  ili porastom A $\beta$  samoagregacije i posledičnom depozicijom plakova. A $\beta$  se normalno sekretuje u nervnim ćelijama, ali se može naći u cerebrospinalnoj tečnosti, a i u cirkulaciji, s obzirom da je pokazano da se akumulira u cerebralnim kapilarima, arteriolama i venulama. Istovremeno, A $\beta_{1-42}$  se akumulira u pojedinim regionima CNS, kao što je cerebelum, striatum, talamus što jasno implicira na kliničke simptome AB (45). Poznato je da amiloidni plakovi, koji sadrže agregirane forme A $\beta$  fragmenata se mogu registrovati i u normalnom korteksu starijih osoba. S obzirom na činjenicu da se u signifikantnom procentu starijih osoba mogu detektovati amiloidni depoziti čak i u odsustvu bilo kog oblika demencije, oni predstavljaju samo jedan od brojnih faktora rizika za nastanak demencije (45).

Poslednjih godina, model voćne mušice, *Drosophila melanogaster*, je doprineo boljem razumevanju kompleksnih patogenetskih i molekularnih mehanizama AB (46).

Naime, u poslednjih 20 godina su dodeljene dve Nobelove nagrade naučnicima koji su svoje istraživanje o urođenoj imunosti bazirali na modelu *Drosophile*, što naglašava univerzalnost osnovnih bioloških principa. Uočeno je da tripartitna organizacija mozga *Drosophile* (proto-, deuto- i tritocerebelum) pokazuje analogiju sa humanim “prednjim, srednjim i zadnjim” mozgom (47). Ovaj ekperimentalni model je pronašao široku primenu u laboratorijama širom sveta u poslednjih 100 godina iz više razloga, pre svega postojanja kompaktnog genoma koji je smešten u 4 hromozoma, brzog sazrevanja (potrebno je 10 dana od oplođenog genoma do odrasle jedinke), kao i mogućnosti izuzetne preciznosti u manipulaciji ekspresije pojedinih gena. *Drosophila* ima sličnu osnovnu strukturu kao i humani APP (48). Posедуje sve sekretaze potrebne za razgradnju APPL (APP like), uključujući i PS i dBACE ( $\beta$ -site APP-cleaving Enzyme) (49,50). Ekspresija sekretovane A $\beta_{42}$  indukuje uznapredovalu smrt neurona kod *Drosophile*, što je ključna karakteristika AB, a što čini ovaj model pogodnim za analizu unutrašnjih i spoljašnjih faktora koji posreduju u neurotoksičnosti A $\beta_{42}$ .

Funkcionisnje APP/APPL sistema je upravo otkriven kod *Drosophila*. Naime, osnovna funkcija APP/APPL je transport specifičnih vezikula duž aksona. Ove vezikule prenose krucijalne sinaptičke proteine, prevashodno neurotransmitere, ali i preuzimaju proteine neophodne za ćelijsku signalizaciju i resintezu. APP/APPL funkcionalno deluju zajedno sa aksonalnom transportnom mašinerijom, čiju glavnu komponentu čine kinein i dinein proteinski kompleksi. Direktna interakcija APP/APPL i kinezina objašnjava senzitivnost i finu uređenost aksonalnog transporta, pre svega na nivou modulacije ekspresije APP/APPL. Dodatno, APP/APPL ostvaruje i interakciju sa tau, što povezuje APP sa mikrotubulima i sugerise na potencijalne nove patogenetske mehanizme u AB. Istovremeno, osim uloge u transportu vezikula, APP reguliše signalne puteve u sinaptičkom prostoru, koji kontrolišu funkciju aksona. APP/APPL mogu biti razgrađeni u nekoliko fragmenata, uključujući toksični A $\beta_{42}$  i neuroprotektivni solubilni sAPP, koji reguliše aktinski citoskelet i aktivnost K<sup>+</sup> kanala. Monomeri A $\beta_{42}$  formiraju solubilne oligomere, koji se u daljem toku mogu akumulirati i agregirati u nesolubilna vlakna A $\beta_{42}$  imaju višestruku štetnu aktivnost u sinapsama, gliji, a mogu penetrirati u ćelije i aktivnim i pasivnim transportom. Agregati A $\beta_{42}$  indukuju stres na nivou endoplazmatskog retikuluma, aktiviraju JNK signalni put (c-Jun amino terminalna kinaza), koji posledično dovodi do ćelijske smrti, blokade klirensa autofagnih vezikula, indukcije tau fosforilacije, blokiranje aksonalnog transporta, što rezultuje

degradacijom  $K^+$  kanala. U samoj sinapsi, A $\beta$ 42 oligomeri redukuju broj mitohondrija i sinaptičkih vezikula, što dovodi do prekida signalne kaskade i smanjenja aktivnosti sinaptičke transmisije. U gliji, nakupine A $\beta$ 42 aktiviraju Tol receptore i pokreću antiinflamatorni odgovor. U tom smislu pronađeni su pojedini terapijski agensi, koji upravo deluju na nivou smanjenja A $\beta$ 42 i obuhvataju proteaze kao što su neprilizin, a i selektivne vezujuće agense A $\beta$ 42, kao što su jednolančana antitela na A $\beta$ 42 (49,50).

Tau je nedvosmisleno najzagonetniji deo patogenetske slagalice u AB. S jedne strane, pokazano je da je prepoznavanje tau u obliku neurofibrilarnih vlakana presudna za konačnu dijagnozu AB, a istovremeno, tau patologija bolje korelira sa kognitivnim opadanjem u odnosu na A $\beta$ 42, ali, s druge strane, mutacija tau ne uzrokuje AB (51). Dodatno, tau patologija je prisutna u više različitih oboljenja, koje se zajedničkim imenom nazivaju taupatije, ali mutacije tau su pronađene jedino u ne-AB demencijama, uključujući frontotemporalnu demenciju, parkinsonizam povezan za hromozomom 17 (FTDP-17) i Pikovu bolest (52). Tau je dominantno, ali ne isključivo, neuronalni protein povezan sa mikrotubulima (microtubule associated protein- MAP) i njegova ekspresija je razvojno regulisana, npr. samo je najkraća izoforma prisutna u humanom fetalnom mozgu. Jedna od glavnih funkcija tau je da stabilizuje mikrotubule aksona i promoviše njihovu depolarozaciju (53). Ostale funkcije obuhvataju njihovu interakciju sa aktinskim citoskeletom, plazma membranom, posredovanje u intraćelijskom transportu vezikula, ojačavanju pojedinih enzima, kao što su protein kinaze, fosfataze itd (54). Ono što je ineteresantno je da animalni modeli sa deficitom tau nemaju razvojne abnormalnosti (55), što najverovatnije govori u prilog tome da neki drugi MAP protein kompenzuje funkciju tau. Prema amiloidnoj hipotezi, depozicija A $\beta$ 42 u mozgu pokreće brojne ćelijske perturbacije, uključujući odvajanje tau od mikrotubula, tau agregaciju i posledično formiranje para heliksnih filamenata, koja se spajaju u neurofibrilarna vlakna (56). Svakako, nekoliko krucijalnih radova potvrđuju da je patologija A $\beta$ 42 primarna u odnosu na tau u patogenezi AB, i da kao takva, sekundarno dovodi do konverzije tau u neurotoksično stanje (57,58,59,60). Dodatno, novije studije su ukazale da patologija tau ostvaruje važnu ulogu u toksičnosti A $\beta$ 42 negativnom povratnom spregom, posebno naglašavajući značajnost tau karike u ovom patogenetskom procesu (60,61,62). Ipak, uprkos velikim otkrićima i novim saznanjima o tau strukturi i agregaciji, fosforilaciji, interakciji sa mikrotubulima, precizni mehanizmi trigerovanja tau neruopatologije još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni.

Tau funkcija i toksičnost je opisana na modelu Drosophile (46). Tau se vezuje za mikrotubule, gde ostvaruje važnu ulogu u njihovoj stabilizaciji. Tau fosforilacija dovodi do konformacionih promena i oligomerizacije, koja smanjuje njihovo vezivanje za mikrotubule, rezultujući destabilizacijom mikrotubula, kao i prekidom aksonalnog transporta. U zdravom mozgu, postoji ekvilibrijum između fosforilacije i defosforilacije tau, koja modulira stabilnost citoskeleta i posledično morfologiju aksona. Najranija promena registrovana u mozgu bolesnika sa AB izgrađena od hiperfosforilisanih tau proteina dejstvom različitih protein kinaza i fosfataza dovodi do strukturnih i konformacionih promena tau proteina i utiče na promene u vezivanju sa tubulinom i posledično izmenjenim kapacitetom izgradnje mikrotubula (52). Dugogodišnji rad na modelu Drosophila je ukazao na hijerarhijsku aktivnost kinaza, sa dominantnom ulogom Par-1 (MAPK) na poziciji Ser 262 and 356. Navedena aktivnost je krucijalna za aktivnost drugih kinaza, naročito glikogen sintaza kinaze-3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ). Tau je takođe supstrat za druge kinaze ciklin-zavisna protein kinaza (CDK5), JNK,

Chk2 i MAPK, iako hijerarhija i funkcionalna interakcija ovih kinaza i dalje nije u potpunosti razjašnjena.

Najvažnija protein kinaza uključena u modifikaciju tau i neurofibrilarnu degeneraciju je GSK3 $\beta$  i CDK5, kinaza koja formira aktivni kompleks sa p53 i njegovim produktom razgradnje, p25. CDK5 je uključena u tau fosforilaciju i povezana je sa normalnom neurogenezom, procesom koji zavisi od aktivacije laminina. Naime, ova promena u uobičajenom obrascu CDK5 je konkomitantna smrti neurona u hipokampalnoj regiji i hiperfosforilaciji tau. Zaštita neurona od neurotoksičnih efekata A $\beta$  sugerise da alteracija CDK5 igra ključnu ulogu u sekvenci događaja na molekularnom nivou koje determinišu neurofibrilarnu degeneraciju u ćelijama hipokampusa. Uopšteno, disregulacija navedenih protein kinaza je direktno uključena u sekvencijalni niz događaja koji vode neurodegeneraciji. Poremećaj ekvilibrijuma utiče na izmenu statusa tau fosforilacije koja je neophodna za modulatornu ulogu ovog proteina u dinamici mikrotubula kao i organizaciji citoskeleta (52,53,54). Današnji stavovi su da je inicijalni događaj u neurodegenerativnom putu fosforilacija tau proteina od strane CDK5, koja dalje stimuliše modifikaciju GSK3 $\beta$ , što posledično prevenira inkorporaciju tau u mikrotubule. U AB, proces depozicije amiloida je jedan od okidača kaskade promena na molekularnom nivou koji konačno dovodi do degeneracije neurofibrila. Ipak, senilni plakovi izolovano nisu jedini odgovorni za smrt neurona. Pojedini autori smatraju da razgradnja p53 do p25 sa posledičnim oslobađanjem aktivatora p25 odgovorna za aktivaciju protein kinaze tokom procesa neurodegeneracije neurofibrila. U kontekstu prethodno navedenih informacija, logično je razmišljati da su reakcije koje vode smrti neurona u ovom oboljenju deo integrisanog procesa koji uključuje ekstra i intracelularne promene u normalnoj neuronalnoj mašineriji, u kojoj depozicija A $\beta$  predstavlja promotivni faktor. Rezultati prethodnih studija su pokazali da protein kinaza CDK5 igra glavnu ulogu u molekularnom putu koji vodi neurodegenerativnom procesu započetom depozicijom amiloidnih vlakana u neuronima, ali i u diferencijaciji neurona, kao i u apoptozi humanih ćelija glije (63).

Rezultati prethodnih istraživanja su rasvetlili mehanizme ćelijske smrti u AB, u čijem fokusu je aktivnost caspaza (68). Apoptoza predstavlja programiranu ćelijsku smrt koja menja čitavu kaskadu ćelijskih događaja uključujući aktivaciju caspaze koja aktivno ubija ćeliju. Caspaze pripadaju familiji proteaza, koji moraju podleći razgradnji u cilju sopstvene aktivacije, sa sposobnošću da iniciraju kaskadu intraćelijskih dešavanja koje konačno dovode do sprovođenja karakterističnih procesa apoptoze, kao što je razgradnja DNA, kondenzacija nukleusa ili dezintegracija plazma membrane. U CNS-u, naročito tokom razvoja, apoptoza je obično inicirana deprivacijom trofičkih faktora. Nedostatak aktivacije trofičkih faktora dovodi do aktivacije caspaza kompleksnim mehanizmima. Presenilini verovatno igraju ulogu u modulaciji apoptoze neurona, a mutacija presenilina rezultuje povećanom vulnerabilnošću neurona na apoptozu. Uprkos dokazima, pojedini autori koji proučavaju toksičnost A $\beta$  peptida smatraju da nekrotski mehanizmi imaju dominantnu ulogu naspram caspaza-zavisne apoptoze. Ovo mišljenje je podržano time da A $\beta$  peptid indukuje oslobađanje slobodnih radikala i poremećaj homeostaze kalcijuma, stanja koja preferiraju gubitak integriteta plazma membrane. Ipak, najverovatnije je da u AB u smrti neurona imaju ulogu kako apoptoza tako i nekroza kroz niz kompleksnih mehanizama.

U novije vreme, pažnja je pomerena sa analiziranja efekta amiloidnih plakova na ispitivanje kakve efekte postižu mali agregati koji su još solubilni. Pokazano je da preagregirani oligomeri, još nazvani ADDLs, imaju efekte na neuronsku transmisiju,

memorisanje i ćelijsko preživljavanje (41,42). Ovi efekti mogu biti reverzibilni i predstavljati prvi stadijum u kaskadi koja eventualno može dovesti do reverzibilnog oštećenja i ćelijskog gubitka. Najači dokaz koji ide u prilog hipotezi A $\beta$  kaskade potiče od analize familijarne AB. Tri različita gena su povezana sa familijarnom AB i dovode do abnormalne produkcije i agregacije A $\beta$ . Specifična tačkasta mutacija APP gena vodi u procesovanje APP A $\beta$ - putem, na pr. redukovanjem afiniteta za  $\alpha$ - sekretazu ili povećavajući turnover  $\beta$ -sekretaze (42). Činjenica da tako jednostavna tačkasta mutacija veoma ubrzava razvoj AB podržava koncept da A $\beta$  predstavlja glavni uzrok nastanka AB. A $\beta$  akumulacija se vizualizuje samo u bolesnika obolelih od AB u velikom stepenu, dok se u manjem broju može detektovati i u zdravih osoba slične starosne dobi, što sugeriše da postoje neki patološki faktori koji ubrzavaju proces agregacije A $\beta$  u AB.

FAB sa jasnim autozomno dominantnim nasleđivanjem je zastupljen u 2.5-5% osoba obolelih od AB (monogenske forme) i karakteriše se ranom menifestacijom demencije, u pojedinim bolesnika i pre 40 godine života (12). Tipično se AB javlja u najmanje tri člana porodice u dve ili više generacije za redom, od čega su najmanje dve osobe prvostepeni rođaci. Geni koji su odgovorni za nastanak AB su geni za APP, presenilin 1 i 2, alfa-2 makroglobulin i apoE. Polimorfizam alfa-2 makroglobulina se smatra rizikom za razvoj AB (64), imajući u vidu da on posreduje u klirensu i degradaciji A $\beta$  peptida. APP gen je lociran na hromozomu 21, sa 33 poznate mutacije i interesantno je to što je uočeno da bolesnici sa Down-ovim sindromom imaju A $\beta$  depozite i neuronalnu degeneraciju (65). Mutacija gena koji kodira presenilin je lociran na hromozomu 14 i registrovana u bolesnika u tridesetim godinama života. Opisano je ukupno 185 mutacija ovog gena. PS1 je uključen u normalno procesovanje APP, stoga se mutacija ovog gena na različitim lokalitetima smatra odgovornom za abnormalnu deobu APP i generaciju A $\beta$ 42, najagresivnijom formom senilnih plakova u ljudskom mozgu. Istovremeno, PS1 interreaguje sa GSK3 $\beta$ , povećavajući stepen tau hiperfosforilacije na mestima gde se tau transformiše u protein koji gubi sposobnost da se asocira sa citoskeletom i generiše PHF. Opisano je 13 mutacija gena za presenilin-2, na hromozomu 1.

Postoji i klasičan oblik AB, u okviru kojeg postoji familijarno grupisanje slučajeva sa kasnim početkom bolesti i učestalošću oko 15-25% (12). U toku su istraživanja koja imaju za cilj detektovanje novih genskih polimorfizama, odnosno njihovih mutacija koji leže u osnovi FAB. Do sada su identifikovani TREM2, Clusterin (CLU) gen, Phosphatidylinositol-binding clathrin assembly protein (PICALM) gen, Complement receptor 1 (CR1) gen, ATP-binding cassette sub-family A member 7 gen (ABCA7), Membranespanning gene cluster (MS4A6A/MS4A4E), Ephrin receptor A1 (EPHA1), CD33, CD2AP (66,67).

Poznavanje molekularnih patogenetskih mehanizma otvara mogućnost za identifikaciju biomarkera za ranu dijagnozu demencije, što ima mnogo prednosti kako za same bolesnike, tako i za lekare i članove porodice bolesnika. Imajući u vidu dugačak prodromalni stadijum AB, rano otkrivanje bolesti u presimptomatskoj fazi i prodromalnom periodu, bi se uz primenu adekvatnih mera moglo prolongirati i na više od decenije. Međutim, uprkos velikim naporima, još uvek nije detektovan pojedinačni marker, ili neurovizualizaciona metoda, koji bi sam po sebi bio dovoljani za postavljanje dijagnoze AB. Za sada, biomarkeri neophodni za dijagnostikovanje, ali i procenu uznapredovalosti AB se prevashodno odnose na merenje A $\beta$ 42, tau i fosforilisanog tau u CST (69). Promene u nivou, tau i fosforilisanom tau se koriste za predikciju progresije BKP u demenciju, ili kao dodatna potvrda dijagnoze AB (70). U pojedinim studijama je pokazana senzitivnost i specifičnost

navedenih biomarkera u dijagnostici BKP, ali i diferencijalnoj dijagnozi BKP i AB oko 85% (71,72). Međutim, varijabilnost rezultata među različitim laboratorijama, i nestandardizacija metodologije i referentnih vrednosti ograničavaju široku upotrebu ovih markera (73).

Pokazano je da je snižen nivo A $\beta$ 42 u CST u osoba sa BKP indikativan pokazatelj ranog stadijuma AB, kao i prediktor brze progresije u AB (74). U novijem istraživanju identifikovano je autoantitelo, koje se može koristiti kao neinvazivni i efikasan marker iz krvi za ranu dijagnozu AB, sa visokom specifičnošću i senzitivnošću metode. Ovaj biomarker može da diferentuje osobe obolele od BKP i nekih drugih neuroloških oboljenja (npr. Parkinsonova bolest, Multipla skleroza) ili ne-neuroloških oboljenja (npr. karcinom dojke) sa visokom preciznošću. Međutim, navedeni biomarker nije koristan u razlikovanju BKP koji je povezan sa AB u odnosu na neku drugu etiologiju BKP, kao što je cerebrovaskularna bolest, depresija, ekscesivan unos alkohola, neželjeno dejstvo pojedinih lekova, i sl. (75).

### **1.3. *Insulinska senzitivnost i kognitivna disfunkcija***

Pokazano je da je periferna IR povezana sa razvojem različitog stepena kognitivne disfunkcije, BKP i AB (76). Uzimajući u obzir da su IR i kompenzatorna hiperinsulinemija poremećaji koji se javljaju rano u patogenezi T2D, povezanost IR i ispoljavanje kognitivne disfunkcije postala je predmet opsežnih istraživanja.

Detaljna ispitivanja nastanka T2D proteklih godina, dovela su do saznanja da je u osnovi patogeneze T2D genetski uslovljena IR praćena defektom sekretorne sposobnosti pankreasne beta ćelije. IR sa kompenzatornom hiperinsulinemijom, međutim, nije detektovana samo u T2D, već, kako je pokazano naročito poslednjih godina, i u nizu drugih oboljenja, prvenstveno u gojaznosti, esencijalnoj hipertenziji i poremećajima metabolizma lipida (77).

Otkriće radioimunoesej tehnike omogućilo je 1960. godine direktno merenje nivoa insulina u krvi (78). Tada je prvi put primećeno da u starijih osoba sa dijabetesom može postojati viši nivo insulina u krvi nego u nedijabetičara, što je bilo suprotno dotadašnjem shvatanju dijabetesa kao bolesti usled nedostatka insulina. Iz ovakvih nalaza proistekla je i prva ideja da u takvih bolesnika može postojati relativna rezistencija tkiva na insulin. Za potvrdu ovakve, u suštini jednostavne ideje, trebalo je da prođe još nekoliko godina ekstenzivnih proučavanja do razvoja metoda za detekciju insulinskog receptora (IRp) 70-tih godina. Tada je pokazano da je IRp, prisutan u raznim ćelijskim sistemima, subjekt intenzivne i dinamične regulacije, sa dominantnom "down"-regulacijom od strane insulina. Ubrzo potom, izučavanja u in vivo uslovima na animalnom modelu pokazala su da je stanje IR posledica poremećaja na nivou IRp delom indukovano i stanjem hiperinsulinemije (79). Nakon toga sledila su opsežna istraživanja, a razvijena je i kvantitativna metoda ispitivanja stanja IR u ljudi (euglikemijski hiperinsulinemijski klamp) (80).

IR, po definiciji, je stanje ćelije, tkiva, sistema ili tela u kome je potrebna veća-od-normalne količina insulina za postizanje kvantitativno normalnog odgovora (81). To znači, da je za održavanje euglikemije u stanjima IR, neophodna znatno veća količina insulina kojom će se kompenzovati, odnosno prevladati postojeća rezistencija. Međutim, brojni radovi i

istraživanja proteklih godina ukazuju da dugotrajno postojanje povišenog nivoa insulina nije bez posledica i izgleda da može imati značajnu ulogu u razvoju hipertenzije, poremećaju metabolizma lipoproteina i razvoju ateroskleroze u ovih osoba.

Inače, do sada je razvijeno nekoliko, prilično složenih metoda merenja in vivo IR, od kojih je najvažnija metoda hiperinsulinemijskog euglikemijskog klampa (80). Metoda omogućava dosta precizno merenje periferne utilizacije glukoze (prvenstveno u mišićnom tkivu), a kombinovana sa indirektnom kalorimetrijom (82) ili obeleženom glukozom prilično je rasvetlila mehanizme delovanja insulina na nivou perifernih tkiva, ali i jetre (83).

S obzirom da je navedeni test za ispitivanje IR dosta komplikovan i u tom smislu nije pogodan za ispitivanje većeg broja bolesnika, naročito za epidemiološke studije, te se u proteklih nekoliko godina veliki broj istraživača bavio istraživanjima jednostavnijeg markera IR (84). Pokazano je da homeostazni model (HOMA-IR) izračunat iz bazalnih vrednosti nivoa insulinemije i glikemije može predstavljati upravo takav marker (85) s obzirom da dobro korelira sa metodom klampa (84). Međutim, pokazano je da HOMA-IR, s obzirom da se izračunava iz bazalnih vrednosti insulinemija i glikemija, odražava u suštini hepatičku IR, odnosno većim delom zavisi od hepatičke produkcije glukoze (86), dok klamp bolje odražava perifernu utilizaciju glukoze zavisnu od insulina (odnosno perifernu IR).

Pokazano je da postoji dobra korelacija između HOMA-IR i primene klamp metode u proceni IR u bolesnika sa različitim stepenom tolerancije na glukozu (87).

U proteklih 20-ak godina veliki broj populacionih, epidemioloških i kliničkih studija ukazuje na prediktivni značaj IR, kao faktora rizika za razvoj BKP i AB, kako u bolesnika sa T2D, tako i u nedijabetičara. Naime, pokazano je da periferna IR može promovisati nastanak kognitivne disfunkcije i neurodegeneraciju, posredstvom kompenzatorne hiperinsulinemije, hiperglikemije, nakupljanjem produkata glikozilacije, oksidativnog stresa, produkcije proinflammatoryh citokina i oštećenja cerebralne mikrocirkulacije (88). Neurovizualizacione metode, prevashodno MR, su pokazale da među starijim osobama, rizik za razvoj lakuna i atrofije medijalnog temporalnog lobusa (hipokampus i amigdala), koji su inače patognomonično mesto za razvoj specifičnih patohistoloških lezija u AB, se povećava sa dužinom trajanja dijabetesa, kao i sa nezadovoljavajućom metaboličkom kontrolom bolesti (89). Istovremeno, u velikim autopsijskim serijama je pokazano da osobe sa AB imaju praktično jednake promene na molekularnom, biohemijskom i signalnom nivou kao i osobe sa T1D i T2D (90). Dodatno, uočeno je da T2D indukuje mikrovaskularne promene u CNS, koje, s jedne strane, predstavljaju okidač za razvoj karakterističnih neuropatoloških lezija za AB tokom niza godina, a s druge strane, ubrzavaju njihovu dalju progresiju (91).

HbA1c je prepoznat kao dodatni faktor rizika za razvoj uznapredovale atrofije mozga. Enziger i saradnici su u svom istraživanju pratili promene na mozgu uz pomoć MR u ispitanika tokom 6 godina (92). Rezultati ove studije su pokazali da su najveće promene volumena mozga imale upravo one osobe sa višim nivoom HbA1c, odnosno sa nezadovoljavajućom metaboličkom kontrolom dijabetesa. Istovremeno, pokazana je inverzna korelacija vrednosti HbA1c i sposobnosti memorisanja, egzekutivne funkcije, učenja i izvođenja kompleksnih psihomotornih aktivnosti, što dodatno govori u prilog tome da nezadovoljavajuća glikoregulacija i metabolička kontrola bolesti pogoršavaju kognitivnu sposobnost (93).

S druge strane, u novijoj studiji je uočeno da su pokazatelji periferne IR značajno povišeni u osoba sa AB, a koje ne boluju od dijabetesa (94). Poznato je da i u normalnom procesu starenja dolazi do opadanja insulinske senzitivnosti, koja može progredirati u IR, zavisno od prisustva drugih poznatih faktora rizika, pre svega gojaznosti i smanjenog intenziteta fizičke aktivnosti (93). Mozak tokom starenja podleže brojnim toksičnim efektima indukovanim hiperglikemijom, kao što je oksidativni stres, akumulacija završnih produkata glikozilacije i mikroangiopatija.

Sličan uticaj IR na kognitivno opadanje ostvaruje se i u nedijabetičara sa BKP, što je i pokazano u novijoj studiji, u kojoj je uočena značajna negativna korelacija između HOMA-IR, pokazatelja IR na nivou jetre i kognitivnog opadanja, ali je ova povezanost detektovana samo kod nosioca APOE ε4 alela (94).

Pokazano je da i osobe sa predijabetesom, dva puta češće razvijaju BKP i atrofične promene mozga u odnosu na normoglikemične osobe (95). Istovremeno, predijabetes doprinosi višoj stopi progresije BKP u AB, oko 24% godišnje, u odnosu na euglikemične osobe, kod kojih se navedena progresija dešava u oko 16% bolesnika godišnje. Nekoliko faktora mogu doprineti navedenoj kognitivnoj deterioraciji, a pre svega postojanje IR, udružene sa hiperglikemijom, inflamacijom i oksidativnim stresom (96,97). Istovremeno, uočeno je da oni bolesnici koji progrediraju od BKP ka AB u periodu od oko 2 godine, su najčešće nosioci APOE ε4 alela, nezvano da prisustvo predijabetesa. U novijoj studiji, osobe sa predijabetesom su imale niži indeks insulinske senzitivnosti QUICKI, ali u odsustvu povišenog nivoa insulina (95). Inače, pokazano je da nivo insulina raste kompenzatorno, zbog povišene glikemije u ranom stadijumu dijabetesa, ali u daljem toku bolesti, opada. Insulin je veoma važan za ćelijski rast i opstanak, te povišen nivo insulina može biti koristan u ranom stadijumu AB (98).

Insulin se vezuje za IRp, koji su široko rasprostranjeni u CNS i na taj način ostvaruje značajnu ulogu u kognitivnoj funkciji, nezavisno od promena glikemije na periferiji (99). Vezivanje insulina za ove receptore ne reguliše samo glikoregulaciju, već je poznato da insulin ima ulogu faktora rasta, kao i da učestvuje u diferencijaciji neurona, proliferaciji stem i progenitorskih ćelija, kao i u mehanizmima ćelijske reparacije. Osim navedenih, insulin ostvaruje i neuromodulatornu ulogu u regulaciji unosa hrane i telesne težine, učestvuje u homeostazi telesne energije, poboljšava učenje i memorisanje što dodatno utiče na oslobađanje i preuzimanje neurotransmitera. Istovremeno, insulin svojim dejstvom može modulirati i nivoe neurotransmitera, acetilholina i norepinefrina, što indirektno može uticati na kognitivnu funkciju (100). On aktivira ekscitatorne i inhibitorne receptore i inicira signalnu transdukciju kaskadu koja ima ulogu u konsolidaciji dugotrajnog memorisanja. Deterioracija insulinskih receptorskih signala je uključena u degeneraciju mozga u procesu starenja kao što je AB i kognitivna disfunkcija u bolesnika sa T2D (101).

Međutim, pokazano je da se IRp locirani u CNS razlikuju od onih na periferiji (102). Glukoza je jedini nutrijent u mozgu sisara čiji se nivo modulira u zavisnosti od dejstva insulina u mozgu i vezivanja za sopstvene receptore u CNS. S druge strane, metabolizam glukoze je zadužen za produkciju brojnih medijatora, esencijalnih za normalno funkcionisanje i organizaciju neurona. Stoga, neurodegenerativni procesi i kognitivna disfunkcija u T2D i AB mogu da započnu upravo kao posledica izmene IRp i insulinskih signalnih puteva (102). Pokazano je da je disfunkcija IRp ili stanje IR zajednički imenilac, a ujedno i glavni faktor rizika za razvoj navedenih oboljenja. Kada se uporedi ekspresija insulina i IRp u neokorteksu

bolesnika sa AB u odnosu na kontrolnu grupu odgovarajuće starosne dobi, gustina insulinskih receptora je znatno snižena u AB (103). Desenzitizacija insulinskih receptora u mozgu bolesnika sa AB se još naziva „Tip 3 dijabetesa“ (Lester-Coll i saradnici, 2006) (104), ili „insulin-rezistentno stanje mozga“ (105). Postoji rastući broj dokaza da je AB zapravo oblik dijabetesnog stanja mozga i povezana je sa centralnom IR i u odsustvu T2D, gojaznosti i periferne IR (106,107).

Insulin se manjim delom proizvodi u CNS, ali dominantno dolazi u CNS sa periferije, prelazeći KBB (108). Navedeni transport je regulisan nivoom NO, glikemije, triglicerida, a zavisi i od postojanja gojaznosti, inflamacije i dijabetesa. U CNS, osnovna uloga insulina je u preuzimanje glukoze preko glukoznih transportera (GLUT 1-8) (109). Glukoza je neophodna za sintezu niza neurotransmitera, uključujući acetilholin, dopamin, GABA, glutamat, koji imaju važnu ulogu u sinaptičkom plasticitetu i kognitivnoj funkciji. Pokazano je da i u normalnom procesu starenja postoji redukcija energetske procesa u CNS, ali je u AB ta izmenjena energetska homeostaza posebno naglašena.

Mitohondrijalna disfunkcija i oksidativni stres igraju važnu ulogu u patogenezi, kako T2D, tako i AB, što predstavlja potencijalni zajednički imenilac za ova dva oboljenja (110). Naime, u T2D postoji povišen oksidativni stres, sa smanjenim antioksidativnim kapacitetom, što dovodi do mitohondrijalne disfunkcije i neuronalnog oštećenja (111). Mitohondrije u normalnim uslovima obezbeđuju oko 90% ATP neophodnog za funkcionisanje neurona. Mitohondrijalna disfunkcija dovodi do gubitka metaboličke kontrole i posledične neurodegeneracije, a imajući u vidu da funkcija CNS isključivo zavisi od generisanja ATP.

U CNS, pored insulina, IGF-1 i IGF-2 signalni putevi ostvaruju dominantnu ulogu u regulisanju i održavanju kognitivne funkcije (112). Njihovi receptori su dominantno locirani u neuronima i ćelijama glije širom CNS, a njihova ekspresija je značajno izmenjena u neurodegenerativnim oboljenjima (113). Vezivanjem insulina i IGF za sopstvene receptore, dolazi do fosforilacije i aktivacije tirozin kinaze. Posledična interakcija između fosforilisanog receptora i receptorskog supstrata dovodi do nishodne regulacije signala, koji inhibira apoptozu, sa jedne, a stimuliše rast, preživljavanje neurona i njihovu metaboličku aktivnost, s druge strane. Istovremeno, insulin modifikuje sinaptički plasticitet endocitozom AMPA (3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionska kiselina) receptora, što dovodi do dugotrajne depresije sinaptičkog transporta ekscitatornih neurotransmitera na nivou hipokampusa i cerebeluma.

Aktiviranjem tirozin kinaze, pokreće se intracelularni signal i aktivacija fosfatidilinozitol-3-kinaznog puta (PI3K), koji čuva integritet mitohondrijalne membrane i inhibira produkciju slobodnih radikala, uslovljavajući oštećenje mitohondrijalne DNK i posledičnu mitohondrijalnu disfunkciju. Stoga, oštećenje insulinskog i IGF signalnog puta usled insulinske/IGF rezitencije dovodi do poremećaja energetske homeostaze, permeabilnosti membrane i fundamentalnih procesa, neophodnih za održavanje integriteta sinapsi, a koje su veoma važni u procesu učenja i memorisanja (113).

Aktivacija IRp stimuliše dva glavna signalna puta: MAPK (mitogen aktivirajuća protein kinaza) i PI3K/Akt. Akt inhibira glikogen sintaza kinazu-3 $\beta$  (GSK-3 $\beta$ ), jedan od ključnih signalnih molekula, koji igra važnu ulogu u glukoneogenezi. Međutim, u uslovima IR, GSK-3 $\beta$  je defosforilisana, što posledično dovodi do tau hiperfosforilacije (114), ali i inhibicije PI3K signalnog puta, što dovodi do porasta agregacije A $\beta$  oligomera. S druge strane, A $\beta$  utiče na insulinski signalni put, najpre kroz smanjenje afiniteta vezivanja insulina



za sopstvene receptore, zatim inhibicijom fosforilacije IRp i posledične aktivacije PI3K/Akt. Stoga, molekularni putevi koji su u osnovi T2D i AB se međusobno preklapaju i smatra se da PI3K/Akt signalni put ima ključnu ulogu u patogenezi AB (115). Istovremeno, smanjena senzitivnost IRp, pokazana kako na animalnom modelu, tako i u ljudi, može doprineti nastanku A $\beta$  plakova i formiranju tau vlakana (116).

Povišena produkcija insulina može biti kompenzovana izmenom signalnih puteva, ali dominantno biva razgrađena od strane insulin-razgrađujućeg enzima (IRE) (117). IRE je neophodan za degradaciju i insulina i A $\beta$  u neuronima i mikrogliji. Povišen nivo insulina u T2D indukuje A $\beta$  akumulaciju, kao posledica kompeticije za dejstvo IRE u uslovima hiperinsulinemije (118). U histopatološkim studijama hipokampusu u bolesnika obolelih od AB pokazana je značajna redukcija ekspresije IRE i nivoa mRNA za IRE u poređenju sa zdravom kontrolom (119). Interesantno je da se ova redukovana ekspresija javlja u bolesnika sa AB nosiocima APOE $\epsilon$ 4 alela, poznatog faktora rizika za AB u T2D.

Inflamacija je još jedna zajednička patogenetska karakteristika T2D i AB (120). Analogni inflamatorni procesi se odvijaju kako u mozgu, tako i na periferiji (121). U nekoliko studija je pokazano prisustvo inflamatornih markera, citokina i hemokina u AB, koje proizvodi mikroglija kao odgovor na prisustvo A $\beta$  (122). Sa druge strane, pokazano je da naglašena ekspresija citokina, a dominantno IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$  promovira produkciju A $\beta$ , odnosno formiranje plakova, što amplifikuje inflamatorni odgovor (123). Nasuprot tome, aktivacija makrofaga u adipocitima i produkcija proinflamatornih citokina predstavlja osnovnu patofiziološku karakteristiku metaboličkog poremećaja na periferiji u uslovima IR. Stoga, hronična inflamacija, na nivou CNS, ali i na periferiji, dovodi do progresivnog oštećenja tkiva i neurodegeneracije.

Hronična hiperglikemija, takođe, može indukovati inflamatorni proces i precipitirati IR. Proinflamatorni medijatori, TNF- $\alpha$ , IL1- $\beta$  i IL-6 kreiraju inflamatorni milje u kojem postoji redukcija insulinske senzitivnosti, usled nishodne ekspresije insulinskih receptora, mitohondrijalne disfunkcije i posledičnog oksidativnog stresa, koji dodatno promovira inflamatorni odgovor (124). Ovakva hronična inflamatorna sredina može povećati aktivnost NF $\kappa$ -B-indukujuće kinaze (nuklearni faktor kapa B indukujuća kinaza - NIK), koja nezavisno kompromituje mitohondrijalnu funkciju i pogoršava stepen IR (125,126). Neuroinflamacija je precipitirana udruženim perifernim imunološkim odgovorom i proinflamatornim citokinima, koji se sekretuju kao odgovor na stanje hronične hiperglikemije i prolaze KMB, s jedne strane i inflamatornim medijatorima produkovanim u mozgu, od strane urođenog imunog sistema, s druge (127).

Adiponektin je proteinski hormon i adipocitokin koji se sekretuje u masnom tkivu i ostvaruje važnu ulogu u regulaciji metaboličkih i inflamatornih procesa, a noviji podaci ukazuju da učestvuje i u patofiziološkoj modulaciji neurodegenerativnih oboljenja (128). Dejstvo ostvaruje vezujući se za dva tipa receptora, tip 1 i 2, koji su ekspresivani u skeletnim mišićima, jetri, hipotalamusu, vaskularnom endotelu u CNS (129). Kao što je već rečeno, T2D, metabolički sindrom (MS), ateroskleroza, gojaznost i kardiovaskularna oboljenja su nezavisni faktori rizika za razvoj demencije i AB, a zajednički imenilac svih navedenih oboljenja je IR i snižen nivo adiponektina (130).

Pokazano je da adiponektin modulira moždani metabolizam, insulinsku senzitivnost (131), kognitivnu funkciju i proces memorisanja (132), ali i proces inflamacije, koji je opisan u osoba sa BKP i AB (133). Naime, pokazano je da adiponektin povećava nivo insulina u

plazmi, a ne i glikemiju u AB (134). Insulinska disregulacija u AB doprinosi njenoj patofiziologiji, pre svega kroz smanjenu iskoristljivost glukoze na nivou mozga, preko formiranja neurofibrilarnih vlakana do agregacije  $\beta$  amiloida pod uticajem IRE (135). Akumulacija  $\beta$  amiloida indukuje oksidativni stres i mitohondrijalnu disfunkciju, koje indukuju AB patogenezu (136), dok je uočeno da adiponektin ima protektivnu ulogu u neurotoksičnosti  $\beta$  amiloida, te posledično utiče na poboljšanje kognitivne sposobnosti (137). Istovremeno, adiponektin ostvaruje još jednu protektivnu ulogu u ispoljavanju kognitivne disfunkcije, preko poboljšanja insulinske senzitivnosti (138).

Adiponektin je najrasprostranjeniji antiinflamatorni adipocitokin i pokazano je da smanjuje ekspresiju inflamatornih citokina, prevashodno aktivaciju TNF $\alpha$  i NF- $\kappa$ B (139), a indukuje i produkciju drugih antiinflamatornih molekula, kao što su IL-10 i antagonista receptora IL-1 (140). S druge strane, povišen nivo TNF $\alpha$  i IL-6 može inhibirati transkripciju adiponektina na adipocitima (141). Međutim, moguće je da niži nivoi adiponektina mogu ostvarivati dvostruku ulogu u patofiziologiji AB, kroz stimulaciju proinflamatorne kaskade, s jedne strane i inhibicije antiinflamatorne kaskade, s druge, što sveukupno favorizuje stanje sa hroničnim niskim stepenom inflamacije, a koje je opisano u BKP i AB u više radova (142,143,144). Dodatno, s obzirom da adiponektin reguliše nivo insulinske senzitivnost i metabolizam mozga generalno (145), njegova redukcija može doprineti nezadovoljavajućoj glikoregulaciji i mitohondrijalnoj disfunkciji, opisanoj u AB (145).

U novijoj studiji je uočena povezanost sniženog nivoa adiponektina sa ispoljavanjem BKP i AB, a navedena povezanost je bila nezavisna od pola, prisustva APOE $\epsilon$ 4 alela, a bila je obrnuto proporcionalna stepenu gojaznosti, odnosno ITM. Dodatno, adiponektin se nije izdvojio kao jasan prediktor progresije BKP u AB, već je smatran surogatnim pokazateljem kognitivnog opadanja u osoba starije životne dobi, što bi mogao biti potencijalni terapijski cilj u kognitivnoj disfunkciji (146). Navedeni podaci su u koliziji sa rezultatima prethodnih studija, u kojima je pokazan viši nivo adiponektina, ili bez signifikantne razlike u odnosu na zdrave ispitanike (147,148,149). Razlike u broju ispitanika, stepenu kognitivne disfunkcije, prisustvu komorbiditeta, ali i heterogenost u patofiziološkim karakteristikama u prekliničkim stadijumima demencije i AB bi mogli biti potencijalna objašnjenja za dobijene diskrepantne rezultate u navedenim kliničkim istraživanjima (150).

U Mayo Kliničkoj studiji o starenju ispitivano je 535 osoba starijih od 70 godina bez demencije i u njoj je analizirana korelacija između nivoa adiponektina u plazmi sa volumenom hipokampusa, debljinom cerebralnog korteksa, merenim neurovizualizacionim metodama, ali i ispoljavanjem BKP. Dobijeni rezultati su ukazali na nedvosmislen uticaj adiponektina na kognitivno opadanje i neurovizualizacione promene na mozgu, a potrebno je longitudinalno praćenje kako bi se doneo zaključak o uticaju adiponektina na neurodegeneraciju generalno (151).

Danas je poznato da se adiponektin nalazi u CST (147), kao i da ima ulogu u modulaciji insulinske senzitivnosti u CNS (152). U AB, disfunkcija insulinskog metabolizma je jedan od odgovornih faktora za kognitivno opadanje, a upravo je adiponektin jedan od potencijalnih imenilaca navedenih entiteta. Testiranje CST je potrebno za detektovanje IR mozga, dok je analiza periferne krvi neophodna za potvrdu IR na periferiji, prevashodno analiza glikemija, insulinemije, glukoze tolerancije, produkata glikozilacije, parametara inflamacije i oksidativnog stresa (153). Naime, pokazano je da u AB postoji snižen nivo insulina u CST, dok je u pojedinim studijama nivo insulina bio povišen (153,154,155,156). Dok je snižen nivo insulina u CST najverovatnije pokazatelj insulinske deficijencije, povišen

nivo insulina u CST nastaje kao posledica hiperglikemije u osoba sa AB, što sugerise da je IR karakteristika AB.

Potencijalna uloga antihiperglikemijskih agenasa u terapiji AB se bazira na više činjenica, pre svega da je AB povezana sa stanjem centralne IR i insulinske deficijencije (snižen nivo insulina u CST) u prisustvu ili odsustvu IR na periferiji i T2D; zatim da dijabetičari sa zadovoljavajućom metaboličkom kontrolom bolesti poboljšavaju proces memorisanja i usporavaju progresiju AB; insulinska terapija poboljšava memoriju i kogniciju kod osoba sa AB, a insulinom stimulirana kognicija je povezana sa porastom norepinefrina, kako u CST, tako i u plazmi (157); adekvatno lečene starije osobe sa dijabetesom imaju AB lezije manjeg denziteta u odnosu na nedijabetičare; hiperinsulinemijski euglikemijski klamp poboljšava kogniciju i pažnju u bolesnika sa AB; u ekperimentalnim studijama je pokazano da insulinska terapija poboljšava kogniciju, memoriju, funkciju neurotransmitera, kao i evocirane moždane potencijale (158). Ipak, potrebno je naglasiti da efikasnost insulinske terapije zavisi od nivoa glikemije, ali i da nema potpuni terapijski efekat u poboljšanju memorije (159).

Postoje noviji trendovi intranazalne aplikacije insulina koja ima prednosti s obzirom da efikasno i bezbedno podiže nivo insulina u CNS, poboljšava memorisanje, pažnju i A $\beta$ PP-A $\beta$ 40/42 odnos u CST (160). Međutim, u kliničkim studijama je pokazano da samo osobe sa negativnim ApoE- $\epsilon$ 4 alelom mogu imati benefit od terapije intranazalnim insulinom, u smislu poboljšanja kognicije (161).

Alternativa insulinu je inkretinska terapija, GLP-1 (glucagon-like peptide-1) agonisti i DPP-4 (dipeptidyl peptidase-4) inhibitori. GLP-1 je insulinotropni peptid, koga proizvode L-ćelije tankog creva nakon obroka. GLP-1 ima veoma kratak poluzivot, s obzirom da se nakon par minuta razlaže uz pomoć DPP-4. GLP-1 stimuliše insulinsku gensku ekspresiju i sekreciju, i suprimira dejstvo glukogona, poboljšava insulinsku senzitivnost. Istovremeno, pokazana je njegova neuroprotektivna uloga, u smislu da redukuje glutamatom posredovanu toksičnost, oksidativni stres, ćelijsku smrt (162). Dodatno, na animalnom modelu je pokazano da DPP-4 inhibitori, razgrađujući GLP-1, redukuju oksidativni stres, inflamaciju, oštećenje memorije, depoziciju A $\beta$  (163). Važno je napomenuti da GLP-1 prolaze KMB i na taj način smanjuju moždani A $\beta$  (162). Međutim, dugoročne kliničke randomizovane studije u kojima je ispitivana efikasnost inkretina još uvek nisu završene.

Insulinski senzitivatori mogu da poboljšaju aktivnost insulinskih signalnih puteva, kao i da smanje nivo insulina, koji je u kompeticiji sa A $\beta$  za degradaciju IRE. Metformin, antihiperglikemijski agens iz grupe bigvanida, dominantno deluje na nivou suprimiranja glukoneogeneze u jetri i preuzimanju glukoze na periferiji, poboljšavajući insulinsku senzitivnost. Rezultati kliničkih studija su pokazali da metformin redukuje neurološke komplikacije T2D, uključujući kognitivno opadanje i cerebrovaskularnu bolest (164). S druge strane, uprkos tome što je registrovano da metformin povećava nivo i intra i ekstracelularnog A $\beta$ , usled naglašene ekspresije  $\beta$ -sekretaze 1 (BACE1), kada se daje u kombinaciji sa insulinom, metformin ostvaruje značajnu neuroprotektivnu ulogu, te navedena terapija može biti terapija izbora u ranom stadijumu AB, a u cilju poboljšanja kognitivne sposobnosti i usporavanja neurodegeneracije.

Druga grupa insulinskih senzitivatora, iz grupe PPAR- $\gamma$  agonista, tiazolidindioni, dominantno utiču na smanjenje IR, ali modulišu i metabolizam lipida, stimulišući mitohondrijalnu funkciju i ostvarujući antiinflamatorne efekte, što je pokazano na animalnom modelu (165), ali i u humanoј populaciji (166,167,168). Roziglitazon, slično metforminu, povećava ekspresiju glukoznog transportera, GLUT 4 i metabolizam glukoze, generalno. Stoga, terapija tiazolidindionima pojačava terapijske efekte metformina i insulina (169).

Poznato je da depozicija amiloida u  $\beta$  ćelijama pankreasa smatra patohistološkim markerom T2D. Kao ključna komponenta amiloidnih depozita izolovan je peptid amilin

(170). Uprkos činjenici da su i amilin i beta amiloid ćelijski sekretorni produkti i da oba proteina imaju predispoziciju da u određenim uslovima formiraju insolubilna amiloidna vlakna koja su toksična za ćelije domaćina, ovi polipeptidi se u potpunosti razlikuju. Iako je uloga ovih molekula u primarnoj patogenezi AB i dijabetesu još uvek nerazjašnjena, pretpostavlja se da ključni mehanizam u oba oboljenja poremećaj deobe proteina koji vodi njihovoj agregaciji u amiloidne depozite. Johnson i saradnici su u svojem istraživanju registrovali da u bolesnika sa AB postoji povećana učestalost depozicije amiloida u ćelijama pankreasa u poređenju sa zdravim ispitanicima (171). Amilin se kosekretuje sa insulinom, ali njegova fiziološka uloga još uvek nije dovoljno poznata. Zna se da amilin antagonizuje insulinom posredovanu sintezu glikogena u dijabetičara. Pokazano je da terapija metforminom ili insulinom snižava nivo amiloid proteina, dok preparati sulfonilureje povećavaju nivo ovog proteina u bolesnika sa T2D. U tom smislu, u terapiji T2D u bolesnika sa AB daje se prednost metforminu.

U kliničkim studijama je pokazano da redovna fizička aktivnost može biti protektivna kod strajjih ljudi u smislu kognitivnog opadanja (172).

#### **1.4. Kognitivna disfunkcija i metabolizam lipoproteina**

Mozak je organ sa najvećim sadržajem holesterola u organizmu. Procenjuje se da sadrži oko 25% ukupnog holesterola, iako čini svega 2% ukupne mase tela (173). Veći deo moždanog holesterola je u neesterifikovanom obliku (>99.5 %) (174), i ulazi dominantno u sastav mijelinskih membrana, a manjim delom se nalazu u neuronima i gliji. Poznato je da se holesterol može sintetisati u mozgu, i da je homeostaza holesterola u CNS nezavisna od one na periferiji (175). U prilog ovome govori i činjenica da dijetetski unos masti ima značajan uticaj na *de novo* sintezu holesterola na periferiji, dok na njegovu sintezu i metabolizam u CNS-u, praktično nema uticaja (175).

Funkcionalno, holesterol igra važnu ulogu u razvoju neurona, održavanju sinaptičkog plasticiteta, kao i formiranju sinapsi, transportu sinaptičkih vezikula i regulaciji oslobađanja neurotransmitera (176). Kao esencijalna komponenta ćelijske membrane, holesterol je involviran u elektrolitnu homeostazu, procese endocitoze i intraćelijske signalne mehanizme. Dodatno, holesterol je bitan prekursor sinteze steroidnih hormona, vitamina D i oksisterola (177,178). Imajući u vidu navedeno funkcionalno plejotropno dejstvo holesterola, evidentno je da predstavlja jedan od glavnih regulatora neuronalne aktivnosti, kao i da se svaki disbalans u nivou moždanog holesterola može odraziti na funkciju CNS. Stoga se moždana holesterolska homeostaza održava zahvaljujući dinamičkom ekvilibrijumu između njegove *de novo* sinteze, transporta, skladištenja i eliminacije.

S obzirom da neuroni i glijalne ćelije nemaju mogućnosti da razgrade holesterol, oni transportuju holesterol na periferiju do jetre i žučnih puteva i na taj način održavaju ravnotežu nivoa holesterola u mozgu. Poznata su dva različita mehanizma eliminacije holesterola iz mozga. Osnovni put eliminacije je konverzija u 24-hidroksiholesterol, oksidovani lipoflni metabolit holesterola, koji slobodno pasira KMB (179). Konverzija slobodnog holesterola u

24-hidroksiholesterol je posredovana citohromom P450, kodiran Cyp46a1 genom, koji se selektivno eksprimira u CNS (180). Visok nivo ovog enzima je detektovan u pojedinim nervnim ćelijama, pre svega u hipokampusu, korteksu, kao i u Purkinjeovim ćelijama cerebeluma i talamusa (181). Procenjeno je da se oko 40% klirensa holesterola odvija preko 24-hidroksilaze (180). On je solubilniji od holesterola, te se stoga lakše transportuje iz mozga, i u bolesnika sa AB je registrovan njegov povišen nivo, kako u CST, tako i na periferiji, čak i u početnim stadijumima demencije. To se može interpretirati kao neuroprotektivni efekat, s obzirom da je pokazan neurotoksični efekat ovog holesterola u in vitro uslovima (175). Postoje istraživanja čiji su rezultati ukazali da polimorfizam CYP46 gena ima značajnu ulogu u patogenezi AB (182), međutim, rezultati drugih studija ovo ne potvrđuju (183,184).

Imajući u vidu da se 24S-OH hol sintetiše isključivo u mozgu, postavljena je hipoteza da on predstavlja indikator neurodegeneracije na periferiji, odnosno rani marker AB. Naime, rezultati brojnih studija su pokazali da u bolesnika sa AB i vaskularnim oblikom demencije postoji značajno viša koncentracija 24S-OH hol u poređenju sa zdravom kontrolom i osoba sa depresijom (185). To je posledica povišenog fluksa 24S-OH hol iz mozga uzrokovanog oslobađanjem holesterola iz membrana usled degradacije ćelija, izmenjenim intraćelijskim metabolizmom holesterola, povišenom enzimskom aktivnošću ili povišenom sintezom holesterola u pojedinim regionima mozga (186). Kao i svi oksisteroli, 24S-OH hol se efikasno konvertuje u žučne kiseline ili ekskretuje putem žuči u vidu sulfata ili glukuronida (187). U zdravih osoba, oko 6 mg ovog oksisterola se transportuje iz mozga u cirkulaciju tokom 24h (187). Nivo 24S-OH hol u cirkulaciji opada s godinama u dece, dok je odraslih ovaj nivo prilično stabilan (185). Kao što je već navedeno, osobe obolele od AB i vaskularnog oblika demencije imaju viši nivo cirkulišućeg 24S-OH hol što je u vezi sa ApoE genotipom. Ovaj podatak je konzistentan sa centralnim neurodegenerativnim procesom ili poremećajem homeostaze holesterola u CNS-u. Signifikantna negativna korelacija između 24S-OH hol u plazmi i stepena uznapredovalosti AB i vaskularne demencije podržava hipotezu da 24S-OH hol nastaje kao posledica degeneracije neurona i objašnjava visok nivo 24S-OH hol u ranom stadijumu demencije, kada je neurodegeneracija uznapredovala, a atrofija CNS-a minimalna (185). Međutim, važno je naglasiti da se stepen elevacije 24S-OH hol može vremenom promeniti u različitim bolesnika. Stoga je neophodna dalja evaluacija o mogućnosti korišćenja 24S-OH hol kao pouzdanog biohemijskog markera za ranu detekciju AD, kao i njene progresije.

Drugi mehanizam eliminacije holesterola se zove reverzni holesterolski transport, koji uključuje translokaciju moždanog holesterola preko transportnog proteina, ABCA1 (adenosine triphosphate-binding cassette (ABC) transporters) (188,189). Aktivnost ovog proteina je delimično regulisana nivoom 24-hidroksiholesterola, koji utiče na transkripciju receptora X u jetri (LXR), važnog modulatora holesterolskog metabolizma (190).

Kao što je već navedeno, holesterol je osnovna komponenta ćelijske membrane, a poznato je da se razlaganje APP u A $\beta$  upravo događa na membrani (191,192). Interakcija između holesterola i APP je esencijalna za produkciju A $\beta$ , kao i njegov klirens. Na animalnom modelu je pokazano da ishrana bogata mastima povećava produkciju A $\beta$ , dok primena hipolipemika smanjuje nivo A $\beta$  za oko dva puta. (193,194). Jedan od najizučavanijih A $\beta$  receptora je LRP1 (protein koji je u vezi sa lipoproteinskim receptorom). LRP1 je veliki receptor za više od 40 liganda, uključujući i ApoE,  $\alpha$ 2-makroglobulin i A $\beta$ . Rezultati in vitro i in vivo istraživanja su ukazali na veliki značaj LRP1 u klirensu A $\beta$ . LRP1 je eksprimovan

brojnim ćelijama mozga, uključujući astrocite, neurone, mikrogliju, endotelijalne ćelije i glatke mišiće vaskularnih zidova i ostvaruje važnu funkciju u održavanju moždane homeostaze i kontroli metabolisanja A $\beta$ . LRP1 posredovana endocitoza reguliše ćelijsko preuzimanje A $\beta$ , direktnim ili indirektnim vezivanjem za koreceptore ili ligande. Istovremeno, LRP1 reguliše nekoliko signalnih puteva koji takođe utiču na endocitozu A $\beta$  (195). ApoE je uključen u klirens A $\beta$ , vezujući se preko LRP-1 receptora, međutim pokazano je da ovu funkciju ima samo ApoE  $\epsilon$ 2 i ApoE  $\epsilon$ 3 alel, ali ne i ApoE  $\epsilon$ 4. Uloga ApoE u metabolizmu A $\beta$  nije ograničena samo na uklanjanje i degradaciju. Postoje i studije na animalnim modelima čiji rezultati idu u prilog da ApoE zapravo ubrzava formiranje A $\beta$  (174). Međutim, prava uloga ApoE u A $\beta$  klirensu nije još u potpunosti razjašnjena.

A $\beta$  se dominantno generiše u neuronima i sekretuje se u CST. Osnovni način razgradnje A $\beta$  je proteolitička degradacija uz pomoć endopeptidaza, dominantno neprilizina ili IRE. Ćelijska degradacija A $\beta$  je takođe važna, u kojoj LRP1 ostvaruje ulogu u regulaciji endocitoze. U moždanom parenhimu, neuronima, astrocitima i mikrogliji, klirens A $\beta$  se odvija u lizozomima. S druge strane, CST se drenira duž cele vaskulature mozga, te se razgradnja A $\beta$  dešava u vaskularnim ćelijama. Jedan deo A $\beta$  može biti transportovan na periferiju, preko KMB i upravo oštećenje ovog puta dovodi do akumulacije A $\beta$  i njegove depozicije u plakove. LRP1 reguliše internalizaciju A $\beta$  na površini ćelije kroz nekoliko različitih mehanizama endocitoze. Veći deo endocitovanog A $\beta$  biva razgrađen od strane lizozoma, dok jedan manji deo može biti recikliran. U nekim uslovima, A $\beta$  se egzocitozom u vezikulama izbacuje iz ćelija i u daljem toku može indukovati stvaranje A $\beta$  agregata. Kada akumulacija A $\beta$  prevazilazi kapacitete razgradnje, može doći i do ageracije A $\beta$  lizozomima (195).

U CST, najznačajniji apolipoproteini su apoE i apoA i oni su prisutni na lipoproteinima sekretovanim od strane astrocita, koji imaju denzitet sličan HDL-h u plazmi (196). ApoE je neophodan za preuzimanje lipoproteina preko LDL receptora i LRP-1 u CNS-u, najverovatnije u cilju posredovanja preuzimanja i redistribucije lipida i holesterola u samom CNS-a, analogno dešavanjima na periferiji. ApoE dobijen postranslacionom obradom u CNS se razlikuje od onog u plazmi.

Razlikuju se tri osnovne izoforme apoE u ljudi,  $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 i  $\epsilon$ 4 na osnovu zamene aminokiselina arginina ili cisteina na poziciji 112 i 158, usled čega su funkcionalno različite. Sve izoforme su kodirane APOE genom na hromozomu 19q13.2 (196).

Još od 1993. godine, poznato je da je lokus u okviru apolipoprotein gena na hromozomu 19 prepoznat faktor rizika za AB. Implicirano je da se ApoE, s obzirom da ja upravo on registrovan u plakovima i neurofibrilarnim vlaknima, vezuje za A $\beta$  peptid, a ujedno predstavlja i najčešći apolipoprotein u CNS. Kasnije je demonstrirana uska povezanost AB i ApoE  $\epsilon$ 4 alela (197).

Istovremeno, pokazano je da različiti aleli APOE gena predstavljaju faktor rizika za pojavu kardiovaskularnih bolesti, a naročito ishemijske bolesti srca i to delujući na lipidni profil. ApoE  $\epsilon$ 4 alel je povezan sa višim nivoom ukupnog i LDL-holesterola u odnosu na prosečne vrednosti, dok ApoE  $\epsilon$ 2 alel utiče na sniženu vrednost navedenih lipidnih parametara (198). Povišen unos masti u ishrani ljudi u razvijenim zemljama se smatra odgovornim za povišen rizik za pojavu AB u vezi sa ApoE  $\epsilon$ 4 alelom (199). Nasuprot tome, ApoE  $\epsilon$ 2 alel izgleda ima protektivnu ulogu u razvoju AB, imajući u vidu da je signifikantno manje zastupljen u onim populacijama gde je visoka prevalenca obolevanja od AB. Takođe, u više studija je pokazano da je upravo ova izoforma APOE gena odgovorna za reparaciju

komponenti membrane oštećenih ćelija (154). Približno 14% populacije ima bar jedan ApoE  $\epsilon 4$  alel. Osobe sa jednim  $\epsilon 4$  alelom su u 2.7-3.2 puta većem riziku za razvoj AB od osoba sa  $\epsilon 3/ \epsilon 3$  genotipom, dok osobe nosioci oba  $\epsilon 4$  alela, 12,5-12,9 puta češće obolevaju od AB osoba sa ApoE  $\epsilon 3/ \epsilon 3$  genotipom (197).

Osobe sa APOE $\epsilon 4$  genotipom imaju niži nivo APOE u plazmi, najverovatnije usled izmenjene kinetike i transporta na periferiji (197). Već je navedena uska povezanost ApoE $\epsilon 4$  alela i kognitivne disfunkcije. U tom smislu je uočeno da su pol i starosna dob važni modulatori ove povezanosti, odnosno da najčešće razvijaju BKP upravo osobe ženskog pola starije od 65 godina, nosioci APOE $\epsilon 4$  (21). S druge strane, prisustvo APOE $\epsilon 4$  alela ima manji značaj u kognitivnoj disfunkciji sa ranim početkom, odnosno u FAB (200).

Devedesetih godina prošlog veka, istraživanjem na velikoj autopsijskoj seriji su pronađeni amiloidni plakovi u mozgu 75% nedementnih ispitanika sa KB, dok je u svega 12% ispitanika koja nisu imale ishemijsku bolest srca registrovana ova promena moždanih struktura (201). Danas je poznato da osobe obolele od koronarne bolesti (KB) često imaju registrovane depozite A $\beta$  u mozgu, nalik onim u AB (201), kao i da je cerebrovaskularna bolest visoko povezana sa pojavom neuritičnih plakova (202). Kako je KB povezana sa promenama u lipidnom profilu, sve veći broj studija ima za cilj da identifikuje mehanizme relacije između metabolizma lipida, KB i AB. Postoji rastući broj epidemioloških dokaza koji govore u prilog povezanosti pojedinačnih komponenti MS (povišena glikemija naše, centripetalna gojaznost, hipertenzija, hipertrigliceridemija i snižen nivo HDL-h) i kognitivnog opadanja, odnosno razvoja BKP i AB. Stoga, pojedini autori, navedenu udruženost MS i kognitivne disfunkcije, vaskularne ili neurodegenerativne etiologije, nazivaju "metaboličko-kognitivni sindrom" (203).

Novije studije koje su detaljnije ispitivale ove relacije su pokazale da bolesnici oboleli od AB imaju signifikantno niži nivo HDL-h i viši LDL-h u odnosu na zdrave ispitanike, što je uobičajen lipidni profil i u osoba sa MS (204). Istovremeno nivo apolipoproteina AI (ApoAI) u serumu je bio značajno niži u ispitanika sa AB i visoko je korelirao sa kognitivnom deterioracijom (205). Interesantno je da je upravo navedeni profil lipidnih parametara (nizak HDL-h, povišen LDL-h, kao i niži nivo ApoAI) predstavlja dobro poznate faktore rizika za nastanak KB, kako u dijabetičara, tako i u nedijabetičara (206). Međutim, iako je poznato da dislipidemija predstavlja kardiovaskularni faktor rizika, u više studija je pokazano da ostvaruje i značajnu ulogu u etiopatogenezi kognitivne disfunkcije i demencije (207,208).

Dislipidemija se u većini studija izdvojila kao jasan prediktor razvoja kognitivne disfunkcije. U većini presečnih studija u kojima su evaluirane osobe starije od 75 godina je pokazano da je viši nivoa HDL-h bio u vezi sa boljim rezultatima na kognitivnim testiranjem (208,209,210). Dodatno, uočena je povezanost niskih vrednosti HDL-h i ispoljavanja BKP (207,211,212). Povišen nivo HDL-h značajno snižava rizik za razvoj demencije, nezavisno od APOE genotipa i drugih kofaktora (213). S druge strane, u nekim većim populacionim studijama praćenja, nije uočena signifikantna povezanost nivoa HDL-h i incidence demencije, kako AB, tako i vaskularne etiologije (214,215). Međutim, pojedini autori su pokazali da osobe sa AB imaju niži nivo HDL-h u serumu i CST u odnosu na osobe bez kognitivne disfunkcije (216), kao i da je stepen sniženja nivoa HDL-h u vezi sa stepenom uznapređovalosti AB (205). Važno je naglasiti da u CST se nalazi samo HDL-h, ali ne i LDL-h, ili VLDL (217). Prethodne studije su ukazale na jasnu korelaciju između HDL-h u CST i serumu, za razliku od LDL-h, gde nije uočena navedena linearna povezanost (218), iz čega

proizilazi da je snižen nivo HDL-h u CST, povezan sa nižim vrednostima HDL-h na periferiji, a da zajedno predstavljaju prediktore kognitivne deterioracije. U saglasnosti sa navedenim zaključkom su i rezultati studije u okviru koje je uočeno da u beloj masi mozga obolelih od AB posoji visok nivo A $\beta$ , a snižen nivo holesterola, što sugeriše da niske vrednosti holesterola mogu biti jedna od uzročnika neurodegenerativnog procesa (219).

Interesantno je da je, s druge strane, uočeno da deficit u snadbevanju neurona holesterolom inhibira rast dendrita, sinaptogenezu, kao i da indukuje neurodegeneraciju i taupatije (220). Dodatno, pokazano je da je snižen nivo holesterola u okviru patognomoničnih nakupina lipida odgovoran za nastanak tau fosforilacije (221), indikujući da je navedeni proces moduliran ne ukupnim nivoom holesterola, već specifičnim ćelijskim kompartmentima kao što su nakupine lipida, koje su u osnovi alteracije ćelijskih signala. Snižen nivo HDL-h dovodi do redukcije LDL/HDL-h odnosa, koji je veoma važan za stabilnost ćelijske membrane. U tom kontekstu, važno je istaći da su oligomeri A $\beta$  odgovorni za alteraciju celularnog metabolizma holesterola (222) generisanjem konglomerata A $\beta$ -holesterola, gustine identične HDL-h, a koje se ne mogu internalizovati u ćelije. Navedena zapažanja ukazuju da je holesterol jedan od centralnih igrača u amiloidnoj kaskadi. Naime, ovaj amiloidni put započinje povećanjem nivoa A $\beta$  oligomera, koji menjaju metabolizam ćelijskog holesterola, dovodeći do smanjenja nivoa holesterola u neuronima, što sa svoje strane utiče na započinjanje procesa hiperfosforilacije tau, alteracije sinaptičkog plasticiteta i konačno neurodegeneracije. U celini, moguće je da nivo A $\beta$  oligomera, koji raste starenjem, menja homesostazu holesterola, koja se može delimično kompenzovati APOE posredovanim preuzimanjem HDL-h iz astrocita. Smanjena sposobnost APOE da obezbedi generisanje HDL-h, može rezultirati ranijim poremećajem homeostaze holesterola u neuronima, i posledičnog razvoja taupatije (220).

Nivo triglicerida takođe predstavlja značajan faktor rizika za ispoljavanje kognitivne disfunkcije kako u T2D (223), tako i u osoba bez dijabetesa. Uočena je jasna korelacija između povišenih vrednosti triglicerida i kognitivnog opadanja i razvoja demencije (224). Homeostaza triglicerida zavisi od balansa između sekrecije triglicerida i lipolize, koja je izmenjena u MS i odogovorna je za ubrzavanje razvoja neurodegeneracije. Navedene promene u nivou lipida mogu biti u osnovi patogeneze AB, ali je opisano da i u FAB izmene u lipidogramu mogu prethoditi kognitivnim i neuopatološkim promenama (225). Međutim, precizni mehanizmi kojima A $\beta$  utiče na sekreciju VLDL i triglicerida nije u potpunosti rasvetljen. Moguće je da potencijalnu ulogu igra APOE, budući da se vezuje za A $\beta$  u mozgu, kao i da je sastavni deo pojedinih lipoproteina u serumu. Svakako, važno je naglasiti da je APOE neophodan za preuzimanje A $\beta$  od strane jetre (226), kao i da je jasno povezan sa sekrecijom VLDL-tgc u dozno-zavisnom odnosu. Na eksperimentalnom modelu je pokazano da dodavanje A $\beta$  VLDL partikulama dovodi do oštećenja intraćelijskog metabolizma i to u smislu da umesto njihove razgradnje u lizozomima nakon endocitoze posredovane LRP1 u fibroblastima i ćelijama hipokampusu, A $\beta$ -VLDL partikule se dominantno resekretnu u medijum analizirane kulture ćelija (227). Ovi nalazi sugerišu da bi hepatičko preuzimanje A $\beta$ -lipoproteinskih kompleksa, rezultovalo naglašenom sekrecijom VLDL partikula i posledičnim porastom triglicerida u serumu, koja prethodni depoziciji A $\beta$  (225).

Kao što je već navedeno, hipertrigliceridemija je sama po sebi, prepoznata kao jedan od igrača u patogenezi demencije (228), a jedan od potencijalnih patogenetskih mehanizama ove povezanosti je da lipoliza trigliceridima bogatih lipoproteina indukuje nastanak oksidativnog stresa i slobodnih radikala, naročito superoksidnog anjona, koji dovodi do



endotelne disfunkcije (229). Još jedan dokaz o uticaju hipertrigliceridemije na kognitivno opadanje dolazi od istraživanja na animalnom modelu, gde je pokazano da trigliceridi dovode do smanjenog transporta leptina u mozak, vezujući se za njega direktno u cirkulaciji ili dejstvom preko leptinskih receptora lokalizovanih na KMB. Moguće je da leptinski transporter poseduje regulatorno mesto koje je kontrolisano trigliceridima (230).

Rezultati novijih epidemioloških studija su pokazali da postoji niža prevalenca obolevanja od AB i vaskularne demencije u onih bolesnika sa hiperholesterolemijom, koji su na terapiji statinima (231,232). Statini su inhibitori enzima 3-hidroksi-3metilglutaril koenzima A (3-HMG CoA), ograničavajućeg enzima u sintezi holesterola. Takođe, dovode do ushodne regulacije LDL receptora i samim tim do sniženja nivoa LDL-h (231,232).

Rezultati prethodnih studija su pokazali da osobe strarije od 60 godina koje uzimaju lovastatin ili pravastatin, ređe obolevaju od AB u odnosu na bolesnike koji nisu na terapiji statinima (233). Mehanizmi kojima terapija statinima redukuje kognitivno opadanje još uvek nisu u potpunosti razjašnjeni, iako se zna da statini smanjuju amiloidogenezu, redukcijom nivoa cerebralnog holesterola. Lovastatin 50 puta više prolazi KMB u odnosu na pravastatin. U Roterdamskoj studiji je takođe potvrđena protektivna uloga statina u razvoju demencije (234). Dodatno, u opservacionoj studiji sprovedenoj u postmenopauzalnih žena sa koronarnom bolešću je uočen manji rizik od demencije i to nezavisno od nivoa lipidnih parametara u serumu (211). Međutim, nije u svim studijama registrovana protektivna uloga statina. Naime, u nekoliko studija, nije uočena značajna relacija između upotrebe statina i pojave demencije (235,236,237), iako je terapija statinima bila povezana sa manjom depozicijom A $\beta$  (237). Istovremeno, benefit statina nije potvrđen ni u dve velike randomizovane interventne studije u kojima su ispitanici bili na terapiji pravastatinom, PROSPER studija (238) i simvastatinom (MCR/BHF Heart Protection Study) (239). S druge strane, u studiji Sparksa i saradnika je pokazana protektivna uloga atorvastatina (240), a što nije kasnije potvrđeno u LEADe studiji (241).

PCSK9 (proprotein konvertaza subtilizin/kexin tip) je enzim koji je kodiran PCSK9 genom, vezuje se za receptor za LDL-h, razgrađujući ga, što posledično dovodi do porasta LDL-h u serumu (242). Noviji hipolipemijski agensi, inhibitori PCSK9, su monoklonska antitela, koji imaju za cilj da inaktiviraju protein PCSK9 u jetri, čime se dramatično redukuje nivo LDL-h u serumu. Pokazano je da PCSK9 može regulisati neuronalnu apoptozu, održavajući je na niskom nivou i ograničavajući porast njene incidence (243), što je jedan od mehanizama koji precipitiraju razvoj AB. Ekspresija PCSK9 je povezana sa nivoom BACE1, koji je jedan od ključnih gena u produkciji A $\beta$ . Pokazano je da PCSK9 može da razgradi neuronalni BACE1, čime redukuje hidrolizu APP i posledičnu produkciju A $\beta$  (242). Imajući sve navedeno u vidu, inhibitori PCSK9 bi potencijalno mogli imati efekta u smanjenju rizika za razvoj demencije, kao i usporenju njene progresije. Međutim, za sada u dostupnoj literaturi ne postoje podaci o efektima inhibitora PCSK9 na razvoj i progresiju kognitivne disfunkcije.

## **1.5. Kognitivna disfunkcija i gojaznost**

Predmet novijih istraživanja su udruženost gojaznosti i ispoljavanje kognitivne disfunkcije, uzimajući u obzir poznatu povezanost gojaznosti i ateroskleroze, ali i sve više dokaza koji ukazuju na korelaciju gojaznosti i drugih vaskularnih faktora rizika sa AB.

Gojaznost je hronična bolest koju karakteriše prekomerno uvećanje masnih depoa i obuhvata 25-30% odrasle populacije u razvijenim zemljama (244). U Srbiji više od polovine odraslog stanovništva (54 %) ima problem prekomerne uhranjenosti (predgojaznost i gojaznost), pri čemu je 36.7 % odraslih predgojazno, dok je 17.3% gojazno (245).

Indeks telesne mase (ITM) je široko prihvaćen pokazatelj stepena ukupne gojaznosti, i poznato je da su njegove visoke, ali i niske vrednosti povezane sa većim stepenom morbiditeta i mortaliteta u većini populacija (246,247). Svetska Zdravstvena Organizacija (WHO - the World Health Organization) je definisala normalan ITM u opsegu 18.5–24.9 kg/m<sup>2</sup>, za koji je pokazano da ne povećava značajno morbiditet u zdravih odraslih osoba (247).

Epidemiološke studije su pokazale da je gojaznost značajno povezana sa povišenim mortalitetom i morbiditetom kada se radi o kardiovaskularnoj bolesti, ali ovako jasna udruženost nije pokazana u odnosu na pojavu demencije. Rezultati novijih studija ukazuju da gojaznost u srednjem životnom dobu, kao i vaskularni faktori rizika, povišen sistolni krvni pritisak i povišen nivo ukupnog holesterola predstavljaju značajne faktore rizika za razvoj demencije i svaki pojedini faktor povećava ovaj rizik za oko dva puta (248).

Povezanost ITM i kognitivne funkcije je kompleksna i predmet je opsežnih istraživanja. Uočeno je da u mlađem životnom dobu, viši ITM češće dovodi do razvoja demencije u kasnijim godinama, dok je kod starijih osoba, viši ITM zapravo protektivan i u vezi je sa boljim kognitivnim sposobnostima i nižom stopom mortaliteta. Međutim, uočeno je da ITM, u opsegu prekomerne uhranjenosti prema WHO (25–29.9 kg/m<sup>2</sup>), ima čak najnižu stopu mortaliteta među mlađim odraslim osobama (249-252). Termin “paradoks gojaznosti” se odnosi na prethodno uočen fenomen da osobe mlađe i starije životne dobi sa većom telesnom težinom imaju niži stepen mortaliteta, u odnosu na normalno uhranjene osobe (253). Stoga, u dostupnoj literaturi ne postoji dovoljno podataka o tzv. idealnom, odnosno preporučenom ITM, koji bi bio u vezi sa boljim kvalitetom života i nižim stepenom mortaliteta u osoba koje već boluju od demencije. Pojedini autori preporučuju da se za starije osobe koriste više granične vrednosti ITM (254).

Rezultati studija sprovedenih poslednjih 20-ak godina su ukazali na dvosmernu inerciju gojaznosti i demencije. U tom smislu je pokazano da progresija demencije uzrokuje gubitak u telesnoj težini, tako da osobe sa kognitivnim slabljenjem imaju niže vrednosti ITM u odnosu na svoje vršnjake (255,256). S druge strane, smanjenje ITM je povezano sa većim rizikom za razvoj demencije (257), a ovakav gubitak telesne težine može čak i 10 godina prethoditi dijagnozi demencije (258,259). Nizak ITM je loš prediktor i dovodi se u vezu sa višim stepenom mortaliteta (260). Kao i u starijih osoba, i u osoba sa demencijom se preporučuje da ITM bude u okvirima prekomerne uhranjenosti. U tom smislu, primena

adekvatnog higijensko-dijetetskog režima sa pojačanjem energetske unosa, uz suplementaciju, bi mogla potencijalno pozitivno uticati na produženje životnog veka (260).

Postoji kompleksna međuigra između telesne težine, kognitivnog statusa i kvaliteta života i navedeni odnos ima svoju prirodnu evoluciju tokom procesa starenja.

U mlađim godinama, je viši ITM povezan sa većim morbiditetom i mortalitetom (261), ali i sa strukturnom promenama u mozgu i kognitivnim slabljenjem (262). U novijoj studiji je pokazano da "metabolički zdrave" gojazne osobe imaju tanji korteks u pojedinim regijama frontalnog lobusa, kao i manji volumen ventralnog diencefalona i moždanog stabla (263). Dodatno, uočeno je da mlađe gojazne osobe imaju manje uspeha na kognitivnom testiranju, pre svega egzekutivnom funkcionisanju, pažnji, i memorisanju.

U srednjim godinama, viši ITM povećava rizik od razvoja demencije u kasnijem životnom dobu (248,253,264-266). U pojedinim studijama je uočena povezanost isključivo gojaznosti i demencije (248), dok je u drugim pokazan povećan rizik za kognitivno slabljenje i u osoba koje su prekomerne telesne težine (264). U novijem istraživanju, gojaznost u srednjim godinama se izdvojila kao jasan prediktor vakularnog oblika demencije, dok je oboljevanje od AB bilo čak i ređe kod ovih osoba. Međutim, s druge strane, uočena je korelacija niskog ITM, kao i gubitka u telesnoj težini u srednjem životnom dobu i kognitivnog opadanja, kao i rizika za nastanak demencije (265,267,268). Potencijalni razlog navedenih diskrepantnih rezultata je različiti broj uključenih ispitanika, dužina perioda praćenja, kao i starosna dob koja se značajno razlikovala od studije do studije (38-60 godina), a što značajno umanjuje njihovu kompatibilnost. Međutim, u većini studija je odnos ITM u srednjim godinama, i rizik za razvoj demencije u kasnijim godinama prikazan U-krivom, prema kojoj normalno uhranjene osobe imaju minimalni rizik od oboljevanja.

Nakon srednjeg doba, rizik za nastanak demencije, prema različitim studijama je nekonzistentan i promena telesne težine ima različite obrasce ponašanja. U tom smislu, u studiji koja je obuhvatila žene srednjih godina na početku praćenja, a koje su razvile demenciju u kasnijim godinama, pokazan je potpuno drugačiji trend promene telesne težine i ITM u odnosu na njihove vršnjakinje koje su bile kognitivno očuvane. Naime, one su imale jedno usporenje rasta ITM u dobi između 38 i 70 godine, a koje je uočeno u kontrolnoj grupi, a nakon toga su obe grupe žena imale paralelan pad ITM, bez uočenog ubrzanja opadanja telesne težine u periodu pred postavljanje dijagnoze demencije (269). U drugoj studiji nije registrovana značajna razlika u ITM između žena sa demencijom i kontrolne grupe u periodu od 30 godina praćenja pre početka demencije, ali su ipak uočene nešto niže vrednosti ITM u onih žena, koje su kasnije razvile demenciju i to u periodu koji je 11-20 godina prethodio njenoj dijagnozi (259). U studijama koje su sprovedene u muškaraca, uočeno je da su oni kod kojih je kasnije dijagnostikovana demencija, imali značajan gubitak u telesnoj težini oko 6 godina pre postavljanja dijagnoze (258). Stoga, se viši ITM u kasnijim godinama smatra protektivnim faktorom (253,270,271). U tom smislu je i pokazano da prekomerno uhranjene i gojazne osobe starije od 65 godina ostvaruju bolji uspeh u pojedinim kognitivnim domenima u odnosu na normalno uhranjene osobe iste starosne dobi (272).

Nakon postavljanja dijagnoze demencije, dalji trend promene telesne težine je ponovo nepredvidiv. Gotovo četvrtina bolesnika sa AB gubi oko 4% telesne težine godišnje (273). Pokazano je da gubitak u telesnoj težini prethodi kliničkom početku AB, ali u daljem toku može imati različite obrasce kretanja, u zavisnosti od ITM pre dijagnoze demencije. Ukoliko je on u tom trenutku bio viši, te osobe su u daljem toku bolesti gubile, dok su one koje su

prethodno bile mršavije, uglavnom dobijale u telesnoj težini (274). Ipak, u uznapredovalim oblicima demencije, zapaženo je da oboleli gube u telesnoj težini, a u osnovi navedenog gubitka može biti otežano gutanje i hranjenje. Ipak, smatra se da su uzroci smanjenja telesne težine u ovih bolesnika multifaktorijalni: gubitak sposobnosti pripreme hrane, ili samostalnog hranjenja, hronična proteinska malnutricija, poremećaji olfaktorne funkcije, ili promene čula ukusa, povećanje energetske potrošnje zbog bihejvioralnih problema, kao što su agitacija, uznemiranost, sklonost lutanju, ali i prisustvo komorbiditeta. Pokazano je da je preživljavanje manje kod osoba sa ITM nižim od 14 kg/m<sup>2</sup>. S druge strane, primena antipsihotika, koja je česta terapija u AB, može da dovede do dobijanja u telesnoj težini (275).

Međutim, izgleda da uticaj telesne težine na razvoj demencije nije podjednak kod osoba koje su "konstitutivno gojazne", odnosno imaju visok ITM od mlađeg uzrasta i u onih osoba koje su dobile u telesnoj težini u toku srednjeg životnog doba. Dodatno, teško je napraviti distinkciju između uticaja ITM, per se, na ispoljavanje demencije, s jedne strane i promene u telesnoj težini, s druge, koje mogu prethoditi dijagnozi demencije, i koji su deo njene prekliničke faze (276).

Postoje različita objašnjenja za potencijalni uticaj ITM na povećanje rizika za razvoj demencije (277,269,272,278). Najpre, IR, kako je već navedeno, može biti u osnovi patogeneze AB s jedne strane, a istovremeno je poznato da je detektovana u gojaznosti (279,280) i stoga, gojaznost indirektno, može delimično doprineti razvoju demencije (281). Ipak, potvrđeno je da je samo prisustvo centripetalne gojaznosti, nezavisno od prisustva T2D i kardiovaskularnog komorbiditeta u osnovi navedene povezanosti (282). U prethodnim studijama je pokazano da je OS, pokazatelj abdominalne gojaznosti, bolji prediktor neželjenih kardiovaskularnih ishoda, ali i gojaznosti u poređenju sa ITM (283). Abdominalna gojaznost je komponenta MS, a takođe reflektuje stanje sistemske inflamacije, koje samo po sebi povećava rizik za nastanak demencije (284,285). Marker inflamacije, CRP je povišen u gojaznih osoba (286), ali je takođe u korelaciji sa kognitivnim opadanjem (287) i demencijom (284). Infalancija je, kao što je već navedeno, zajednički imenilac gojaznosti i demencije (288).

Poslednjih godina je pokazano da masno tkivo sekretuje veliki broj hormona, citokina i faktora rasta, koji imaju važnu ulogu u regulaciji metabolizma, reprodukciji, funkciji imunog, kao i kardiovaskularnog sistema (289). Otkriveno je više od 50 različitih molekula koji se nazivaju adipocitokini, a ostvaruju važnu ulogu u brojim fiziološkim procesima, pre svega homeostazi lipidnog metabolizma, inhibitora aktivatora plazminogena (PAI-1), regulaciji krvnog pritiska, insulinskoj senzitivnosti i angiogenezi. Postoji rastući broj dokaza da adiponektin i leptin ostvaruju protektivnu ulogu u razvoju AB (290,141,147,151,152). Leptin se vezuje za sopstvene receptore u hipokampusu i modulira ekscitabilnost neurona, povećavajući neuorgenezu, sinaptogenezu i prevenira smrt ćelija indukovanu A $\beta$  (291-294). S druge strane, adiponektin nema samo esencijalnu funkciju u održavanju sveukupne energetske homeostaze, već indirektno utiče na smanjenje rizika za ispoljavanje AB kroz redukciju poznatih metaboličkih faktora rizika za nastanak ove bolesti, IR, T2D, gojaznosti, ateroskleroze. Istovremeno, on ostvaruje protektivnu ulogu u neurotoksičnosti posredovanoj A $\beta$  (128). Međutim, kao što je već navedeno u prethodnom tekstu, kliničke studije u kojima je evaluiran uticaj adiponektina i leptina na razvoj AB su dali nekonzistentne i konfliktne rezultate (146,147,295).

Novija istraživanja su pokazala da centripetalna gojaznost, kao i povišen ITM, kao mere gojaznosti su u vezi sa cerebralnom atrofijom, kao i sa lezijama bele mase mozga

(296,297). Naime, atrofija medijalnog temporalnog lobusa je u korelaciji sa nižom telesnom težinom u bolesnika sa AD (298). S jedne strane, pokazano je da razvojem bolesti dolazi do atrofije moždanog tkiva što posledično vodi u smanjenje telesne težine kroz izmenu ponašanja, dok s druge strane, ekcesivan gubitak u telesnoj težini može ubrzati moždanu atrofiju. Istovremeno, uz pomoć MR vizualizovan je snižen volumen hipokampusa, kao i registrovan hiperdenzitet bele mase mozga, što se smatra karakteristikama kognitivnog oštećenja i demencije. Iako se snižen volumen hipokampusa može vizualizovati i kod drugih oboljenja, on je u velikoj meri povezan sa AB (299). Istovremeno, uprkos činjenici da hiperdenzitet bele mase nije visoko specifičan, najčešće je ipak u vezi sa cerebrovaskularnim faktorima rizika i kognitivnom disfunkcijom (300). Istovremeno, pokazano je da gojaznost u srednjem životnom dobu predstavlja i prediktor nastanka Parkinsonove bolesti, što implicira da potencijalno postoje zajednički patogenetski mehanizmi koji povezuju gojaznost i process neurodegeneracije (301).

ITM, iako je najšire korišćen pokazatelj gojaznosti, daje malo podataka o telesnom sastavu osobe, koji je determinisan polom, uzrastom i rasnom pripadnošću (302,303). U starijih osoba, ITM može da potceni pravi procenat masnog tkiva imajući u vidu da se procesom starenja bezmasna masa tela (FFM) zamenjuje masnom (FM) (259). Smanjenje FFM je uobičajena u starijih osoba, dominantno usled gubitka mišićne mase na terenu manjeg intenziteta fizičke aktivnosti (258), a u većini slučajeva ostaje neprimećena dok se ne registruje smanjenje nivoa visceralnih proteina, pre svega serumskih albumina. Na promenu telesnog sastava kod starijih osoba dodatno utiče demineralizacija koštane mase, deplecija mišićne mase, promene u hidraciji tkiva, a koje sveukupno dovode do redukcije FFM. Stoga, u cilju adekvatne procene promene telesnog sastava, neophodno je primeniti metodu bioelektrične impedance, kao zlatni standard, a što bi trebalo uvrstiti u rutinske procedure fizikalnog pregleda u gerijatrijskog kliničkoj praksi. Svakako, bilo bi idealno da se dobijeni rezultati koriguju primenom adekvatne jednačine, razvijene i validirane u populacijama sa sličnim biološkim i kliničkim karakteristikama. Međutim, za sada ne postoje ovakve jednačine, koje bi se mogle primeniti u populaciji starijih osoba sa demencijom.

Pokazano je da pušenje može biti još jedan od faktora rizika za razvoj demencije. Poznato je da su pušači nižeg ITM. Stoga, rezultati kohorti su pokazali da su pušači u većem riziku da obole od demencije od normalno uhranjenih ispitanika, kao i onih sa povišenim ITM. Ipak, u većini studija status bivšeg pušača nije bio u vezi sa rizikom za razvoj demencije (12).

Mediteranska ishrana ima protektivnu ulogu u nastanku demencije, ali i progresiji BKP u AB, prema rezultatima kliničkih i epidemioloških studija (303). S druge strane, suplementacija vitaminima, B1, B6, C, E D, nije uočeno da smanjuje rizik od pojave AB, te se stoga, u tom smislu i ne preporučuje (149,258). Prema rezultatima studija metanalize, pokazano je da aerobno vežbanje i redovna fizička aktivnost, 20-30 min tri do pet puta nedeljno, kod starijih ljudi povezano sa poboljšanjem kognitivne funkcije (304).

## **II CILJ RADA**

## II CILJ RADA

Polazeći od navedenih saznanja, cilj ovog rada je bio da se analizira:

- (a) uticaj povezanosti insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije na ispoljavanje kognitivne disfunkcije u bolesnika sa BKP i AB;
- (b) uticaj povezanosti promene metaboličkih parametara na ispoljavanje kognitivne disfunkcije u bolesnika sa BKP i AB;
- (c) povezanost promene nivoa insulinske senzitivnosti, kao i kapaciteta insulinske sekrecije i stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB.

Radi ostvarenja navedenog cilja, u ovom radu su postavljeni sledeći zadaci:

1. analizirati promenu nivoa insulinske senzitivnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB;
2. analizirati promenu kapaciteta insulinske sekrecije u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB;
3. analizirati povezanost promene nivoa insulinske senzitivnosti, kao i kapaciteta insulinske sekrecije i promene nivoa adiponektina u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom u BKP i AB;
4. analizirati povezanost promene nivoa insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije i insulina u cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom u BKP i AB;
5. analizirati povezanost promene insulinske senzitivnosti, kao i kapaciteta insulinske sekrecije i promene vrednosti lipidnih parametara u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB;
6. ispitati povezanost promene insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije i promene stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB;

7. analizirati uticaj promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije, nivoa insulina u cerebrospinalnoj tečnosti i metaboličkih parametara na pojavu kognitivne disfunkcije.



## **III METODE**

## III METODE

### 3.1. Izbor ispitanika

U ispitivanje u okviru ovog rada je uključeno ukupno 143 ispitanika, oba pola, starosti 60-90 godina, koji su svrstani u sledeće grupe: 62 ispitanika sa Alchajmerovom bolešću (AB) (*grupa A*), 41 ispitanik sa blagim kognitivnim poremećajem (BKP) (*grupa B*), 40 zdravi ispitanik sa očuvanim kognitivnim statusom (*grupa C*).

U studiju su uključeni ispitanici, regrutovani iz Klinike za neurologiju KCS u kojih je verifikovano postojanje AB i BKPna osnovu kliničke slike, neuropsihološkog testiranja i nalaza neurovizuelizacionih metoda kompjuterizovane tomografije mozga i/ili nuklearne magnetene rezonance. Iz studije su isključeni bolesnici sa drugim bolestima centralnog nervnog sistema i sistemskim bolestima u kojima postoje progresivni poremećaji u kogniciji i memoriji. Takođe u ispitivanje su uključeni ispitanici sa očuvanim kognitivnim statusom, vrednostima arterijskog pritiska do 140/90 mmHg bez, odnosno pre terapije, bez hipolipemijske terapije i bez manifestne ishemijske bolesti srca i drugih arterioskleroznih vaskularnih oboljenja, kao i bez drugih oboljenja koja indirektno odražavaju promenu insulinske senzitivnosti.

Postupak uključivanja ispitanika je kompletiran na Odeljenju za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i ćelijsku terapiju u dijabetesu, Klinike za endokrinologiju, KCS u Beogradu, gde je na osnovu dijagnostičkih postupaka određivano stanje tolerancije glukoze i sprovedeno kompletno metaboličko testiranje. Iz studije su isključeni svi ispitanici sa poremećajem glukoze tolerancije (povišena glikemija našte i intolerancija glukoze) i dijagnostikovanim tipom 2 dijabetesa.

### 3.2. Dijagnoza tipa 2 dijabetesa

Postojanje dijabetesa je utvrđeno na osnovu dve uzastopno utvrđene vrednosti glikemije našte  $> 7.0$  ili na osnovu vrednosti glikemije  $> 11.1$  mmol/l 2h posle unosa 75g glukoze u oralnom testu tolerancije glukoze (OGTT).

### 3.3. Dijagnoza Alchajmerove bolesti (AB) i blagog kognitivnog poremećaja (BKP)

Dijagnoza AB i BKP je postavljena je na osnovu detaljnih ispitivanja koja su sprovedena u Klinici za neurologiju KCS od strane neurologa, a utvrđena je na osnovu karakterističnih anamnestičkih podataka, kliničke slike (progresivan gubitak pamćenja, oštećenje kognitivnih, verbalnih i motornih funkcija, promene raspoloženja i ličnosti), neuropsihološkog testiranja korišćenjem baterije testova u cilju procene orijentacije bolesnika u prostoru, vremenu, prema ličnostima i ispitivanja pamćenja, verbalne i matematičke sposobnosti, prosuđivanja i zaključivanja i nalaza neurovizuelizacionih metoda kompjuterizovane tomografije mozga i/ili nuklearne magnetene rezonance (12).

### ***3.4. Plan testiranja ispitanika***

Sva navedena metabolička testiranja obavljena su na Odeljenju za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i ćelijsku terapiju u dijabetesu, Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KCS u Beogradu.

Pre započinjanja ispitivanja svakom ispitaniku direktno je objašnjeno predviđeno ispitivanje i dobijen je informisani pristanak za učešće u ispitivanju u skladu sa Deklaracijom iz Helsinkija (revizija Edinburg 2000). Pre testiranja ispitanici su bili u stanju 12-časovnog gladovanja. Istovremeno, svi bolesnici, 12h pre testiranja insulinske senzitivnosti nisu konzumirali kafu li proizvode sa kofeinom, kao i nisu imali fizičku aktivnost neposredno pre, kao i jaču fizičku aktivnost 48h pre testiranja.

U svakog ispitanika, nivo insulinske senzitivnosti je evaluiran korišćenjem dve metode merenja insulinske senzitivnosti: (a) metodom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa, izračunavanje ukupnog preuzimanja glukoze, izraženog kao M vrednost, koja dominantno odražava insulinsku senzitivnost na periferiji (80,305) (b) metodom modela homeostaze, tj. određivanjem bazalnih vrednosti insulinemije i glikemije i izračunanjem indeksa korišćenjem odgovarajuće formule radi dobijanja parametra insulinske rezistencije HOMA-IR, koji je prvenstveno odražavao hepatičku komponentu insulinske senzitivnosti (85). Korišćenje dve komplementarne metode u istog ispitanika je primenjeno zbog sveobuhvatnosti evaluacije insulinske senzitivnosti. Takođe, u svakog ispitanika sprovedeno je testiranje oralnim testom tolerancije glukoze u cilju utvrđivanja poremećaja glukozne tolerancije, kao i određivan nivo insulinske sekrecije metodom intravenskog testa tolerancije glukoze, nivo insulina na periferiji i u cerebrospinalnoj tečnosti (CST). Istovremeno, u svakog ispitanika određivan je nivo ukupnog, HDL- i LDL-holesterola i triglicerida, nivo apolipoproteina (ApoAI, Apo AII, ApoB, Lp(a), ApoE), adiponektina u serumu. U svih ispitanika, određivan je indeks telesne mase, telesni sastav, kao i raspored masnog tkiva.

U Klinici za neurologiju KCS u svakog bolesnika uziman je uzorak cerebrospinalne tečnosti u periodu između 8 i 10 h nakon 12 h gladovanja, lumbalnom punkcijom, nakon čega su adekvatno skladišteni do izrade analiza. Analiza uzoraka obavljena je u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Kliničkog centra Srbije.

### **3.5. Oralni test tolerancije glukoze (OGTT)**

U pripremi za test ispitanicima je objašnjeno da tri dana pre testiranja budu na normalnoj ishrani sa unošenjem 150 gr ugljenih hidrata dnevno, a test je obavljen našte, nakon 12h gladovanja, uz izostavljanje jutarnje terapije.

Stimulacija glukozom je obavljena peroralnom ingestijom 75 gr glukoze u obliku 50% rastvora u periodu od 3 minuta. Uzorci venske krvi za određivanje nivoa glikemije i insulinemije u plazmi uzimani su u bazalnim uslovima neposredno pre stimulacije glukozom (0 minut) i posle stimulacije u 30., 60., 90. i 120. minutu testa.

Euglikemijski hiperinsulinemijski klamp je sproveden najmanje 48h nakon 2hOGTT.

### **3.6. Utvrđivanje stepena insulinske senzitivnosti metodom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa**

Insulinska senzitivnost evaluirana je testom 2h euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa.

Euglikemijski hiperinsulinemijski klamp je primenjen prema modifikovanoj originalnoj metodi De Fronza i saradnika (80,305).

Priprema za testiranje obuhvatila je postavljanje dva venska pristupa, jednog na dorzalnoj strani podlaktice ili šake za uzimanje uzoraka i drugog u kubitalnu venu sa iste strane radi ubrizgavanja insulina i glukoze. Mesto postavljanja kanile venskog pristupa za uzimanje uzoraka je zagrevano pomoću električnog jastučeta na temperaturi 55<sup>0</sup>-60<sup>0</sup>C radi postizanja arterijalizacije venske krvi čime se obezbeđuju pouzdaniji rezultati za preračunavanje u okviru ove metode.

Ispitanik sve vreme testiranja ostaje u sedećem, odnosno ležećem položaju. Neposredno pred testiranje ispitaniku su iz braunile na dorzalnoj strani podlaktice ili šake urađene 3 glikemije našte u razmaku od po 5 min, prosečna vrednost ovako dobijenih glikemija je uzimana za baznu vrednost glikemije, a zatim je započinjana kontinuirana intravenska infuzija insulina brzinom od 15 ml/h. Infuzija insulina je prethodno pripremljena u 47 ml 0,9% sol NaCl, i doza je preračunavana prema telesnoj površini (40 mU/min/m<sup>2</sup>). Telesna površina (BSA) se izražava u m<sup>2</sup> i izračunava prema formuli

$$S=T^{0.425} \times V^{0.725} \times 71.84 \times 10^{-4}$$

S – telesna površina (cm)

T – telesna težina (kg)

V – telesna visina (cm)

Infuzija insulina korigovana u toku prvih 7 minuta prema sledećem algoritmu

- 1) 4 x konstantna infuzija insulina (60 ml/h od 0-4 min testa)
- 2) 2 x konstantna infuzija insulina (30 ml/h od 4-7 min testa)
- 3) konstantna infuzija insulina (15 ml/h od 7-120 min testa)

Istovremena infuzija 20% glukoze je započinjana od 4. minuta trajanja infuzije insulina ukoliko je bazna glikemija  $\leq 5.5$  mmol/l, a u slučaju bazne glikemije iznad 5.5 mmol/l, infuzija glukoze je započinjana tek po redukciji glikemije do 5.5 mmol/l. Brzina infuzije glukoze je podešavana manuelno na osnovu vrednosti glikemije određivane svakih 5 minuta iz arterijalizovane venske krvi. Pritom, 1 mg glukoze po kg telesne težine u minuti je moralo da korespondira sa jedinicama na infuzoru (20% glukoza = 200 mg/ml). Uzorci za određivanje insulina i c-peptida u plazmi uzimani su iz istog venskog pristupa u intervalima od 20 min.

Insulinska senzitivnost, M vrednost, je izračunavana iz glukozne potrošnje u periodu posle uspostavljanja stabilnog stanja euglikemije, od 80-120 min (prosečna vrednost glikemija je održavana u intervalu od 0.8 mmol/l ( $\pm 15\%$ ) od ciljne vrednosti).

U 120. min završavan je euglikemijski klamp, infuzija glukoze i insulina je nastavljena do kraja testa za određivanje nivoa rane faze insulinske sekrecije.

### **3.7. Utvrđivanje stepena insulinske senzitivnosti homeostaznim modelom HOMA-IR**

Insulinska senzitivnost evaluirana je i homeostaznim modelom HOMA-IR na osnovu vrednosti glikemije i insulinemije u bazalnim uslovima (85,87). Vrednost HOMA-IR izračunata je po sledećoj formuli:

$$\text{HOMA-IR} = \text{insulinemija (mU/l)} \times \text{glikemija (mmol/l)} / 22.5$$

### **3.8 Određivanje nivoa rane faze insulinske sekrecije metodom intravenskog testa tolerancije glukoze (IVGTT)**

Intravenskim testom tolerancije glukoze je meren akutni odgovor insulina (AIR), kao i prva faza insulinskog odgovora (FPIR) na intravenski datu glukozu, kao parametri rane faze insulinske sekrecije (305).

Stimulacija glukozom je obavljena intravenskom aplikacijom 50% glukoze (0.3 g/kg telesne težine) u periodu od 1 min u antekubitalnu venu. Sat je restartovan na početku aplikacije glukoze. Uzorci za određivanje insulina i c-peptida su uzimani tačno u +2 min, +4 min, +6 min i +8 min nakon započinjanja davanja glukoze. Uzorci za određivanje glikemije su uzimani u +2 min, +4 min, +6 min i +8 min. Po završetku uzimanja uzoraka, stopirana je infuzija insulina, dok je nastavljena infuzija glukoze, čija je brzina postepeno smanjivana i ispitaniku je dat obrok, uz monitoring glikemija. Glikemija nije smela biti niža od 5 mmol/l, a takođe je morala biti stabilna 30 min po prestanku davanja infuzije glukoze.

Nivo prve faze insulinskog odgovora (FPIR) je izračunat po sledećoj formuli

$$\text{FPIR} = \text{insulinemija u +2 min (mU/l)} + \text{insulinemija u +4 min (mU/l)}$$

Istovremeno, određivan je i nivo akutnog insulinskog odgovora (AIR), koji predstavlja prosečan porast insulinemije u odnosu na bazalnu vrednost u prvih 8 min IVGTT izračunat je po sledećoj formuli

$$\text{AIR} = ((\text{insulinemija u +2 min (mU/L)} - \text{insulinemija u 0 min (mU/L)}) + (\text{insulinemija u +4 min (mU/L)} - \text{insulinemija u 0 min (mU/L)}) + (\text{insulinemija u +6 min (mU/L)} - \text{insulinemija u 0 min (mU/L)}) + ((\text{insulinemija u +8 min (mU/L)} - \text{insulinemija u 0 min (mU/L)})) / 4$$

### ***3.9. Određivanje nivoa insulina u serumu***

Vrednost nivoa insulina u serumu određena je metodom radioimunoeseja (pribor INEP Zemun).

### ***3.10. Određivanje nivoa insulina u cerebrospinalnoj tečnosti***

Uzorak cerebrospinalne tečnosti u bolesnika sa AB i BKP je uziman u periodu između 8 i 10 h nakon 12 h gladovanja, lumbalnom punkcijom. 2 ml likvora je zamrznuto na -20°C, uzorci su zaštićeni od svetlosti aluminijumskom folijom do izrade analiza. Nivo insulina u cerebrospinalnoj tečnosti određen je metodom radioimunoeseja (pribor Ultrasensitive Human Insulin RIA kit, Linco Research Inc.), sa nivoom senzitivnosti od 0,2 µU/ml ( uzorak veličine 100 µl) i intraesejnim i interesejnim koeficijentom varijacije nižim od 10%. Nivo insulina je izražen u µU/ml.

### **3.11. Određivanje nivoa glukoze u serumu**

Vrednost nivoa glukoze u serumu određena je metodom korišćenja enzima glikozo-oksidge (pribor Beckman).

### **3.12. Određivanje nivoa adiponektina u serumu**

Uzorak krvi u svih ispitanika je uziman u periodu između 8 i 10 h nakon 12 h gladovanja. Nakon centrifugiranja na 3500 obrtaja u trajanju od 5 min izdvajan je serum koji je zamrzavan na  $-80^{\circ}\text{C}$  do izrade analiza. Nivo adiponektina u serumu je određen metodom ELISA (pribor AviBion Human Adiponectin ELISA, Orgenium Lab.), sa nivoom senzitivnosti od 3 ng/ml, intraesejnim koeficijentom varijacije nižim od 10% i interesejnim koeficijentom varijacije nižim od 12%. Nivo adiponektina je izražen u ng/ml.

### **3.13. Određivanje nivoa ukupnog holesterola (h), HDL-h, LDL-h, triglicerida, apolipoproteina ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a), ApoE u serumu**

Vrednost nivoa ukupnog holesterola, njegovih subfrakcija, HDL-h, LDL-h, i triglicerida u serumu određena je našte, nakon 12h gladovanja, metodom hromatografije (pribor Boehringer Mannheim).

Vrednost nivoa apolipoproteina ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a), ApoEu serumu određena je našte, nakon 12h gladovanja, metodom nefelometrije (pribor Boehringer Mannheim).

### **3.14. Određivanje stepena ukupne gojaznosti**

U svakog ispitanika obavljeno je merenje telesne težine (TT) i telesne visine (TV) i na osnovu toga izračunat ITM, pokazatelja stepena ukupne gojaznosti, prema sledećoj formuli:

$$\text{ITM (kg/m}^2\text{)} = \text{TT (kg)} / \text{TV (m)}^2$$

### ***3.15. Određivanje telesnog sastava***

U svakog ispitanika određivan je telesni sastav metodom bioimpedance. Korišćen je analizator telesnog sastava Tanita TBF-300, kojim je u svakog ispitanika određivana masa masnog tkiva, bezmasna telesna masa, procenat telesnih masti, ukupna telesna tečnost, nivo bazalnog metabolizma.

Pre testiranja ispitanici su bili u stanju 12-časovnog gladovanja.

### ***3.16. Određivanje rasporeda masnog tkiva***

U svakog ispitanika, u stojećem položaju, obavljeno je merenje obima struka, pokazatelja rasporeda masnog tkiva, na nivou umbilikusa.

### ***3.17. Statistička obrada podataka***

Rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlika ispitivana je Studentovim t-testom, jednosmernom analizom varijanse, neparametrijskim testovima ili drugim metodama čija primena je naglašena u tekstu.

Značajnost korelacija između varijabli ispitivana je Pearsonovim testom linearne korelacije, binarnom logističkom regresionom analizom i modelom stabla.

Stabla odlučivanja predstavljaju neparametarsku metodu klasifikacije ispitanika u grupe i predstavlja veoma moćnu i popularnu tehniku za klasifikacijske i predikcijske probleme. Predstavlja se klasifikacijskim algoritmom u obliku razgranatog stabla s čvorovima. Kod stabla odlučivanja postoje dve vrste čvorova:

- krajnji čvor (njime se završava određena grana stabla);
- čvor odluke (definiše određeni kriterijum u obliku vrednosti varijable iz kojeg izlaze grane, koje zadovoljavaju određene vrednosti te varijable).

Cilj formiranja modela stabla odlučivanja je identifikacija onih varijabli koje su ključne za predikciju dijagnoze kognitivne disfunkcije. Algoritam počinje čvorom koji sadrži uzorke svih ispitanika, nakon čega se pronalaze svi mogući ishodi s ciljem dobijanja



najkorisnijeg atributa  $x$  i odgovarajuće granične vrijednosti  $c$  koja najbolje vrši razdvajanje uzoraka ispitanika prema kognitivnom statusu. Podaci se dele prema svim mogućim kriterijima u dve grane. Pri tome se odabira kriterijum koji podatke deli u podgrupe koje su više homogene od početne grupe podatka. Procedura se ponavlja sve dok podatke nije moguće dalje deliti u podgrupe koje su homogenije od početnih podataka.

Za testiranje svakog pojedinog razdvajanja i merenje homogenosti podataka koriste se Kolmogorov-Smirnovljeva statistika, indeks diverzifikacije, Ginijev koeficijent i indeks entropije. Osnovne prednosti metode stabla odlučivanja su: mogućnost generisanja razumljivih modela, jasna važnost pojedinih varijabli za konkretni problem, te široka dostupnost softverskih rešenja. Nedostatak stabala odlučivanja je njihova nestabilnost jer male fluktuacije u uzorku podataka mogu rezultirati velikim varijacijama u dodeljenim klasifikacijama.

U ovom istraživanju primenjena je iscrpna hi-kvadrat automatizovana interakcijska detekcija (eng. *exhaustive chi-squared automatic interaction detection* (CHAID)). Kod CHAID algoritma u svakom se koraku odabira nezavisna varijabla koja ima najjaču interakciju sa zavisnom varijablom. Ako se, s obzirom na zavisnu varijablu značajno ne razlikuju, modaliteti svakog prediktora se spajaju. Iscrpni CHAID algoritam predstavlja modifikaciju izvorne metode u kojoj se ispituju sva moguća razdvajanja svakoga prediktora.

Sva ispitivanja urađena su uz pomoć kompjuterskog programskog paketa SPSS Windows, verzija 16.0, Microsoft.

## **IV REZULTATI**

## IV REZULTATI

Ispitivanje je obavljeno u 62 bolesnika sa AB (*grupa A*), 41 ispitanika sa BKP (*grupa B*) i 40 zdravih ispitanika sa očuvanim kognitivnim statusom (*grupa C*). Karakteristike navedenih grupa prikazane su u *Tabeli 1,2,3,4*.

Prema postavljenim ciljevima i zadacima istraživanja, a primenom navedenih metoda u radu su dobijeni sledeći rezultati:

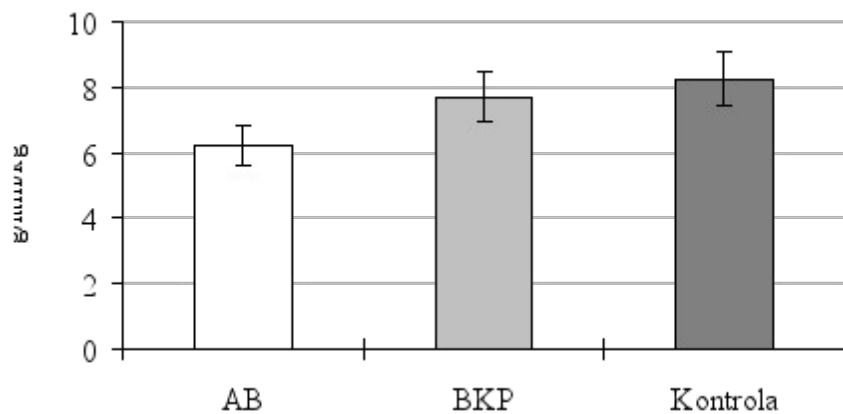
### ***4.1. Analiza promene nivoa insulinske senzitivnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću***

U prethodnim studijama je pokazano da osobe sa blagim kognitivnim poremećajem (BKP) i Alchajmerovom bolešću (AB) imaju snižen nivo insulinske senzitivnosti i viši nivo insulinemije u bazalnim uslovima u poređenju sa zdravim ispitanicima odgovarajuće starosne dobi, kao i da snižena insulinska senzitivnost, odnosno insulinska rezistencija per se može uticati na povećanje rizika za nastanak kognitivne disfunkcije (94,95,100). Istovremeno pokazano je da je broj insulinskih receptora u mozgu obolelih od BKP i AB značajno manji upravo u uslovima najverovatnije kompenzatorne hiperinsulinemije (105,106,107), a da hronična hiperinsulinemija i insulinska rezistencija ostvaruju negativan efekat na memoriju u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom. Poremećaj cerebralnog insulinskog signalnog puta može biti u osnovi kognitivnog slabljenja.

Istovremeno, nije razjašnjeno u kojoj meri poremećaji insulinske senzitivnosti, odnosno insulinska rezistencija, kao i ostalih faktora rizika utiču na ispoljavanje kognitivne disfunkcije.

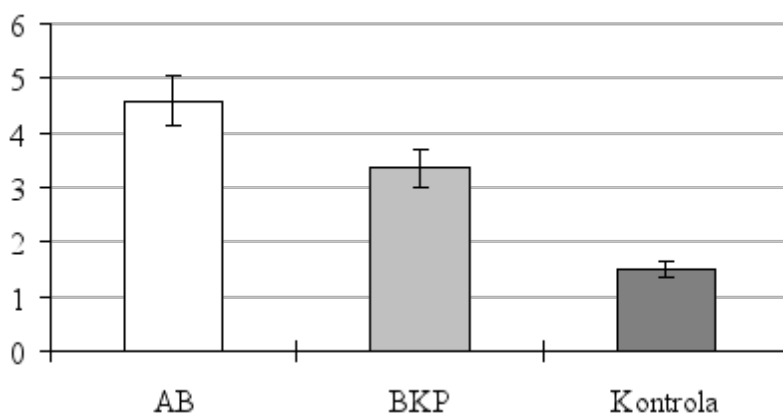
U nameri da se ispita povezanost promene insulinske senzitivnosti, odnosno stepen insulinske rezistencije u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, analiziran je nivo insulinske senzitivnosti u ovih bolesnika istovremeno sa određivanjem nivoa insulina u plazmi. Nivo insulinske senzitivnosti je detektovan metodom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa i metodom modela homeostaze, izračunatim iz vrednosti glikemije i insulinemije u bazalnim uslovima. Nivo insulina u plazmi određen je metodom radioimunoeseja.

Insulinska senzitivnost ispitivana metodom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa, M vrednost, je bila značajno niža, odnosno insulinska rezistencija je bila značajno viša u grupi A u poređenju sa grupom B, kao i u grupi B u odnosu na grupu C (*Tabela 2,3,4; Grafikon 1*).



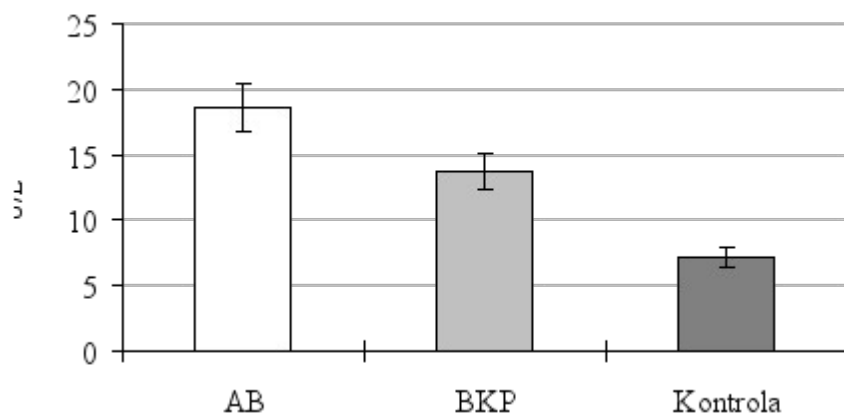
Grafikon 1. Parametar insulinske senzitivnosti, M vrednost

Sa druge strane, slični rezultati ispitivanja insulinske senzitivnosti dobijeni su i metodom HOMA-IR. Naime, nivo HOMA-IR bio je značajno viši (veći stepen insulinske rezistencije) u grupi A u poređenju sa grupom B, kao i u grupi B u odnosu na grupu C. (Tabela 2,3,4; Grafikon 2).



Grafikon 2. Parametar insulinske senzitivnosti, HOMA-IR

Nivo insulinemije u bazalnim uslovima u grupi A je bio značajno viši u poređenju sa grupama B i C, a istovremeno je insulinemija bila viša u grupi B u poređenju sa grupom C (Tabela 2,3,4; Grafikon 3).



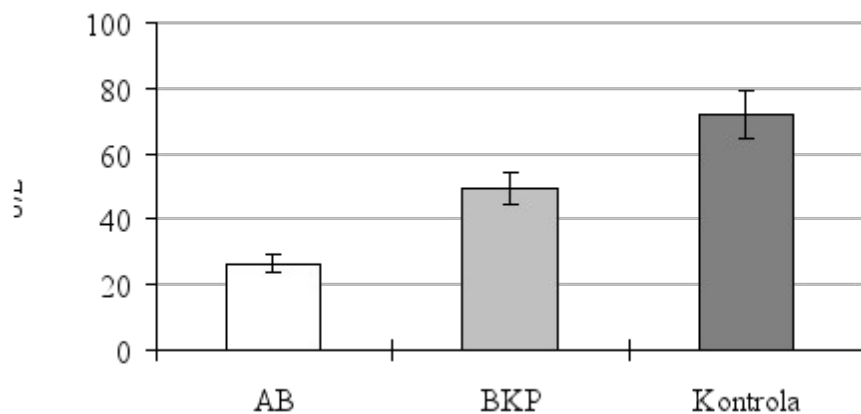
Grafikon 3. Nivo insulina u serumu

#### 4.2. *Analiza promene kapaciteta insulinske sekrecije u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću*

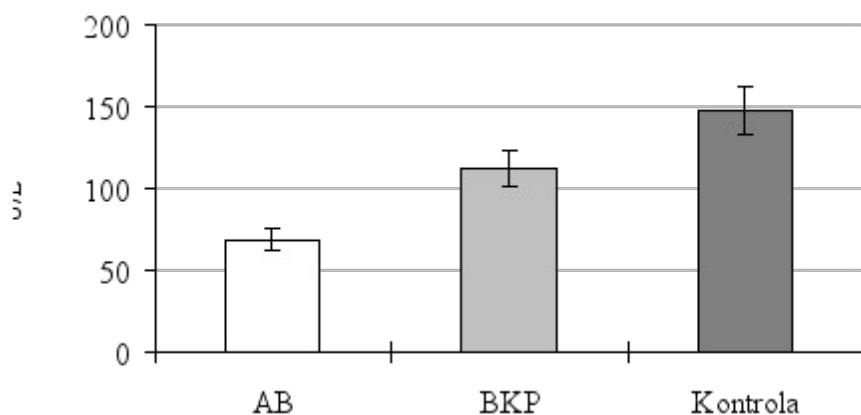
Rezultati longitudinalnih studija su ukazali da oštećen akutni insulinski odgovor povećava rizik za pojavu AB, sugerišući na uzročnu vezu između metabolizma insulina i patogeneze AB.

Kapacitet insulinske sekrecije u bolesnika sa BKP, AB i zdravih ispitanika određivana je metodom intravenskog testa tolerancije glukoze i u svih ispitanika određivan je nivo akutnog insulinskog odgovora (AIR), kao i nivo prve faze insulinske sekrecije (FPIR). Oba pokazatelja

rane faze insulinske sekrecije su bila značajno niža u bolesnika sa AB u odnosu na BKP i zdrave ispitanike, kao i u bolesnika sa BKP u poređenju sa kontrolnom grupom (*Tabela 2 i 3; Grafikon 4 i 5*).



Grafikon 4. Parametar rane faze insulinske sekrecije, AIR



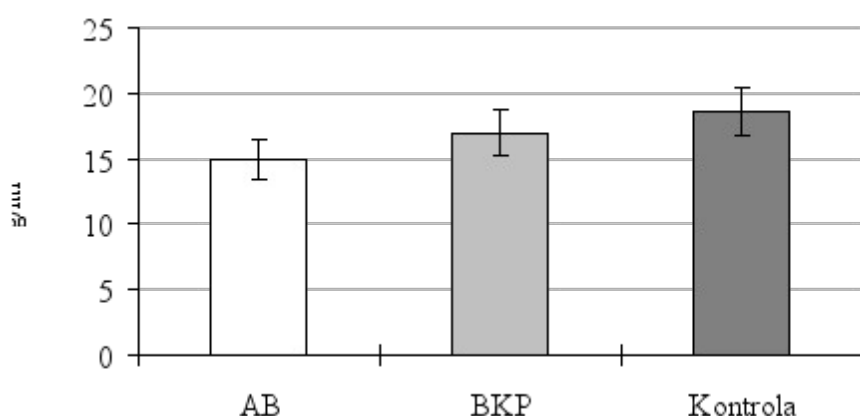
Grafikon 5. Parametar rane faze insulinske sekrecije, FPIR

#### ***4.3. Analiza povezanosti promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije i promene nivoa adiponektina u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću***

U ispitivanih bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB određivan je i nivo adiponektina u serumu, zbog pokazane značajne povezanosti vrednosti adiponektina sa nivoom insulinske senzitivnosti. Nivo adiponektina u serumu je određivan ELISA metodom.

Nivo adiponektina u grupi A je bio značajno niži u poređenju sa grupom B i grupom C ( $p < 0.01$ ), dok je statistički značajna razlika uočena između grupe B i grupe C bila manje izražena ( $p < 0.05$ ) (Tabela 2,3,4; Grafikon 7).

Grafikon 6. Nivo adiponektina u serumu



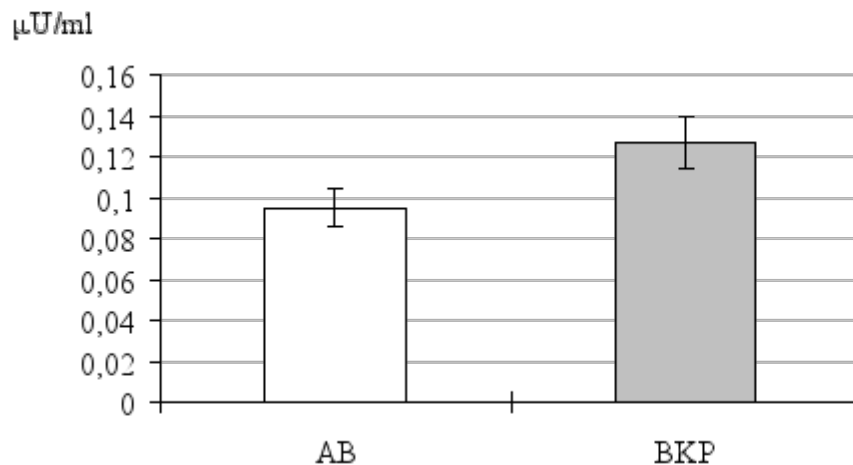
Metodom linearne korelacije je registrovana značajna povezanost vrednosti adiponektina i parametra insulinske senzitivnosti, M vrednost, ali ne i sa HOMA-IR, pokazateljem dominantno insulinske rezistencije na nivou jetre, u bolesnika sa BKP i AB

(Tabela 7,8). Istovremeno, nije uočena značajna povezanost vrednosti adiponektina i insulina u serumu u bolesnika sa BKP i AB (Tabela 7,8). Dodatno, nije zabeležena značajna korelacija nivoa adiponektina i pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, AIR i FPIR, u bolesnika sa različitim stepenom kognitivne disfunkcije, BKP i AB (Tabela 9,10).

#### **4.4. Analiza povezanosti promene nivoa insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije i insulina u cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću**

Pokazano je da bolesnici sa AB osim povišene insulinemije mogu imati i snižen nivo insulina u cerebrospinalnoj tečnosti (CST), odnosno snižen cerebrospinalna tečnost/plazma odnos insulina (100). U nameri da se ispita povezanost promene insulinske senzitivnosti, odnosno stepen insulinske rezistencije i promene nivoa insulina u CST u bolesnika sa BKP i AB, analiziran je nivo insulinske senzitivnosti u ovih bolesnika istovremeno sa detekcijom insulina u CST. Nivo insulina u CST određen je metodom radioimunoseja. Lumbalna punkcija nije rađena zdravim ispitanicima iz etičkih razloga.

Nivo insulina u CST se nije statistički značajno razlikovao kod bolesnika sa BKP i AB (Grafikon 8).



Grafikon 8. Nivo insulina u CST

Metodom linearne korelacije uočena je značajna povezanost oba pokazatelja insulinske senzitivnosti i nivoa insulina u CST u bolesnika sa BKP, dok je u ispitanika sa AB zapažena samo korelacija sa pokazateljem periferne insulinske senzitivnosti, M vrednost (Tabela 5,6). Istovremeno, registrovana je značajna korelacija između nivoa insulina na periferiji i nivoa insulina u CST, kako u bolesnika sa BKP, tako i sa AB (Tabela 5,6). Međutim, nije uočena značajna povezanost oba parametra kapaciteta rane faze insulinske sekrecije, AIR i FPIR, i nivoa insulina u CST, u bolesnika sa BKP i AB (Tabela 5,6).

Dodatno, nije uočena značajna korelacija nivoa adiponektina i nivoa insulina u CST, u bolesnika sa različitim stepenom kognitivne disfunkcije (*Tabela 11,12*).

#### ***4.5. Analiza povezanosti promene nivoa insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije i promene nivoa lipidnih parametara u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću***

Dosadašnja ispitivanja su pokazala da u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom postoji poremećaj nivoa frakcija lipoproteina, u smislu povišenog nivoa LDL-h i sniženog nivoa HDL-h u poređenju sa zdravim ispitanicima odgovarajuće starosne dobi (164,249). Istovremeno, nivo ApoAI u serumu je značajno niži u bolesnika sa AB (125).

Prethodno opisanim metodama određivan je nivo ukupnog holesterola (h), HDL-h, LDL-h, triglicerida i apolipoproteina ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a) i ApoE u serumu u bazalnim uslovima u navedenim grupama ispitanika.

##### *4.5.1. Analiza odnosa nivoa ukupnog holesterola i njegovih subfrakcija, HDL-h, LDL-h, triglicerida i nivoa apolipoproteina (ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a), ApoE) u bolesnika sa BKP, AB i zdravih ispitanika*

Nivo ukupnog holesterola je bio značajno viši u grupi A u odnosu na grupu B i C, ali i u grupi B u poređenju sa zdravim ispitanicima (*Tabela 2,3,4; Grafikon 9*).

Poredeći grupe A, B i C, nivo HDL-h je bio značajno niži u grupi A u odnosu na grupe B i C, a takođe je bio niži u grupi B u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (*Tabela 2,3,4; Grafikon 9*).

Takođe, nivo LDL-h je bio značajno viši u grupi A u poređenju sa grupom B i C, ali i u grupi ispitanika sa BKP u odnosu na kontrolu (*Tabele 2,3,4; Grafikon 9*).

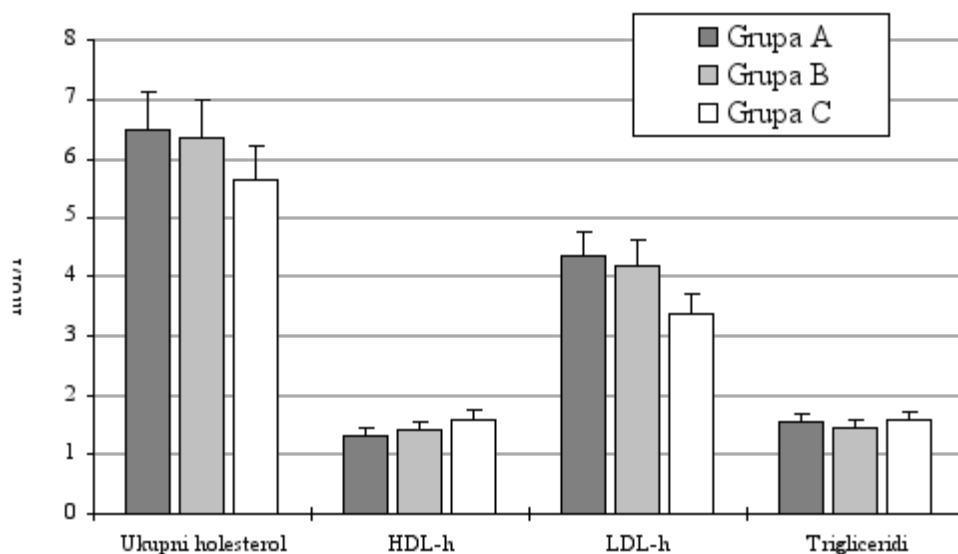
S druge strane, poredeći grupe A, B i C nije nađena značajna razlika u nivou triglicerida (*Tabela 2,3,4; Grafikon 9*).

Nivo ApoAI u serumu je bio značajno niži u grupi bolesnika sa BKP i AB u odnosu na zdrave ispitanike, ali ne i između grupe A i B (*Tabela 2,3,4; Grafikon 10*).

Nivo ApoAII u serumu se nije razlikovao između grupa A, B i C (*Tabela 2,3,4; Grafikon 10*).

S druge strane, nivo ApoB u serumu je bio najviši u grupi bolesnika sa BKP i nije se statistički značajno razlikovao od AB, ali je uočena značajna razlika između grupa A i C, kao i B i C (*Tabela 2,3,4; Grafikon 10*).

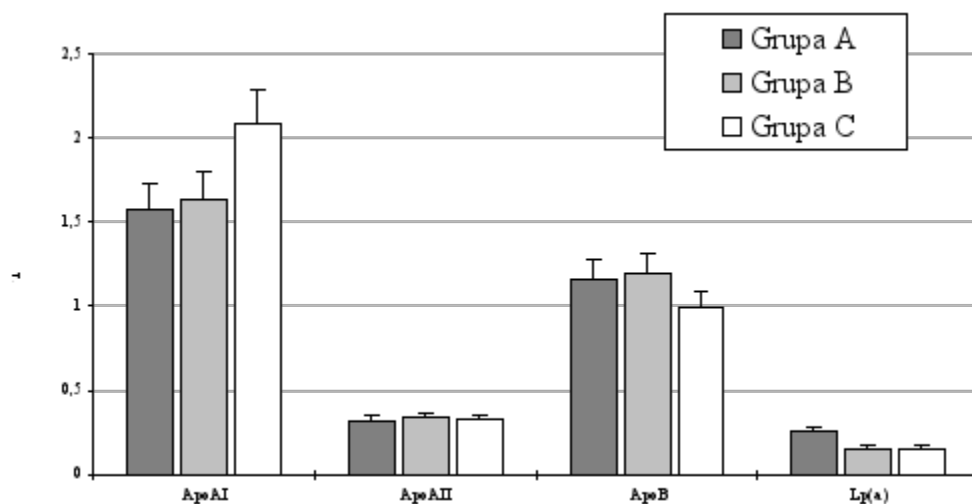




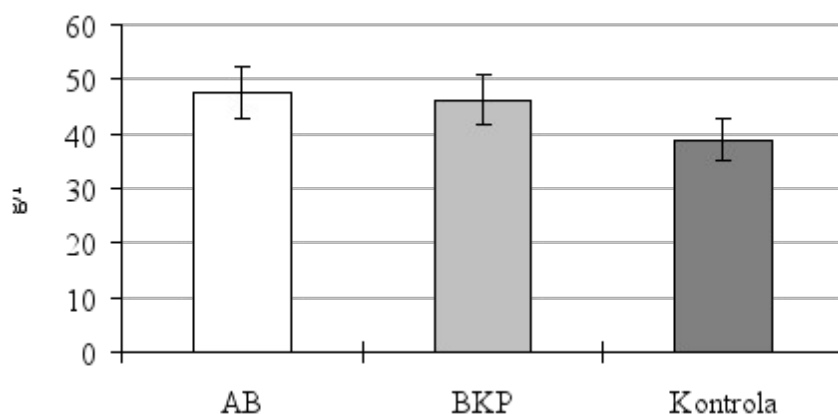
Grafikon 9. Nivo lipidnih parametara, ukupni holesterol, HDL-h, LDL-h i trigliceridi

Istovremeno, registrovane su značajno više vrednosti Lp(a) u grupi A u odnosu na grupu B, dok nije uočena značajna razlika između grupe A i C, kao i B i C (Tabela 2,3,4; Grafikon 10).

Nivo ApoE u serumu je bio značajno viši u grupi bolesnika sa BKP i AB u odnosu na zdrave ispitanike, ali ne i između grupe A i B (Tabela 2,3,4; Grafikon 11).



Grafikon 10. Nivo apolipoproteina, ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a)



Grafikon 11. Nivo apolipoproteina, ApoE

4.5.2. *Ispitivanje povezanosti nivoa ukupnog holesterola i njegovih subfrakcija, LDL-h, HDL-h, nivoa triglicerida i apolipoproteina u serumu (ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a), ApoE) i promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije i nivoa insulina u serumu i cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa BKP i AB*

Metodom korelacije je uočena značajna povezanost nivoa ukupnog holesterola i M vrednosti u grupi bolesnika sa AB, ali ne i sa drugim parametrom insulinske senzitivnosti, HOMA-IR (Tabela 7). U grupi bolesnika sa BKP nije uočena značajna korelacija nivoa ukupnog holesterola i oba pokazatelja insulinske senzitivnosti (Tabela 8).

Analizirajući povezanost nivoa insulinemije i nivoa holesterola u bolesnika sa BKP i AB nije registrovana značajna korelacija između ukupnog holesterola i nivoa insulinemije (Tabela 7,8).

Istovremeno, metodom korelacije nije zabeležena značajna povezanost nivoa ukupnog holesterola i pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR i AIR, u bolesnika sa BKP i AB (Tabela 9,10).

S druge strane, metodom linearne korelacije uočena je značajna povezanost nivoa ukupnog holesterola i nivoa insulina u CST u bolesnika sa BKP ali ne i u ispitanika sa AB (Tabela 11,12).

U grupi bolesnika sa AB, metodom korelacije, uočena je signifikantna povezanost HDL-h i indeksom insulinske senzitivnosti, M vrednost, ali ne i HOMA-IR (Tabela 7,8). U grupi bolesnika sa BKP, navedena povezanost nije uočena ni sa jednim parametrom insulinske senzitivnosti (Tabela 7,8).

Analizirajući povezanost nivoa HDL-h i bazalne insulinemije u bolesnika sa AB i BKP, takođe nije uočena značajna korelacija (Tabela 7,8).

Istovremeno, metodom korelacije nije zabeležena značajna povezanost nivoa HDL-h i oba pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR i AIR, u bolesnika sa BKP i AB (Tabela 9,10).

Istovremeno, u bolesnika sa BKP i AB, metodom korelacije nije registrovana značajna povezanost nivoa HDL-h i nivoa insulina u CST (*Tabela 11,12*).

U grupi bolesnika sa AB metodom korelacije uočena je signifikantna povezanost LDL-h i indeksa insulinske senzitivnosti, M vrednost, ali ne i HOMA-IR (*Tabela 7,8*). Nije uočena značajna korelacija LDL-h i oba pokazatelja insulinske senzitivnosti u bolesnika sa BKP (*Tabela 7,8*).

Analizirajući povezanost nivoa LDL-h i bazalne insulinemije nije uočena značajna korelacija u obe grupe bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom (*Tabela 7,8*).

Takođe, metodom korelacije nije zabeležena značajna povezanost nivoa LDL-h i oba pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR i AIR, u bolesnika sa BKP i AB (*Tabela 9,10*).

S druge strane, u bolesnika sa BKP, metodom linearne korelacije, registrovana je značajna povezanost LDL-h i nivoa insulina u CST, ali navedena korelacija nije uočena u bolesnika sa AB (*Tabela 11,12*).

U ispitanika sa BKP i AB, metodom korelacije nije uočena povezanost triglicerida i indeksa insulinske senzitivnosti, M vrednost i HOMA-IR (*Tabela 7,8*).

Istovremeno, analizirajući povezanost nivoa insulinemije i nivoa triglicerida u bolesnika sa BKP i AB, nije uočena povezanost triglicerida sa nivoom insulinemije (*Tabela 7,8*).

Dodatno, metodom linearne korelacije nije zabeležena značajna povezanost nivoa triglicerida i pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR i AIR, u ispitanikasaBKP i AB (*Tabela 9,10*).

Metodom korelacije nije registrovana značajna povezanost nivoa triglicerida i nivoa insulina u CST u bolesnika sa BKP i AB (*Tabela 11,12*).

U grupi bolesnika sa AB metodom korelacije uočena je signifikantna povezanost ApoAI parametrom insulinske senzitivnosti, M vrednost, ali ne i HOMA-IR (*Tabela 7,8*). S druge strane, nije uočena značajna korelacija ApoAI i oba pokazatelja insulinske senzitivnosti u bolesnika sa BKP (*Tabela 7,8*).

Analizirajući povezanost nivoa ApoAI i bazalne insulinemije u bolesnika sa BKP i AB, takođe nije uočena značajna korelacija (*Tabela 7,8*).

Takođe, metodom korelacije nije zabeležena značajna povezanost nivoa ApoAI i oba pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR i AIR, u bolesnika sa BKP i AB (*Tabela 9,10*).

Istovremeno, u bolesnika sa BKP i AB, metodom korelacije, nije registrovana značajna povezanost nivoa ApoAI i nivoa insulina u CST (*Tabela 11,12*).

U bolesnika sa BKP i AB, metodom korelacije nije uočena povezanost nivoa ApoAII i ispitivanih indeksa insulinske senzitivnosti, M vrednost i HOMA-IR (*Tabela 7,8*).

Analizirajući povezanost nivoa insulinemije i nivoa ApoAII u bolesnika sa BKP i AB nije nađena značajna korelacija (*Tabela 7,8*).

S druge strane, metodom linearne korelacije zabeležena je značajna povezanost nivoa ApoAII i pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR, ali ne i AIR, u bolesnika sa BKP. U bolesnika sa AB nije uočena navedena povezanost (*Tabela 9,10*).

Metodom korelacije, u bolesnika sa BKP i AB, niregistrovana je značajna povezanost nivoa ApoAII i nivoa insulina u CST (*Tabela 11,12*).

U bolesnika sa BKP i AB, metodom korelacije nije uočena povezanost nivoa ApoB i ispitivanih indeksa insulinske senzitivnosti, M vrednost i HOMA-IR (*Tabela 7,8*).

Analizirajući povezanost nivoa insulinemije i nivoa ApoB u bolesnika sa BKP i AB nije nađena korelacija ApoB sa nivoom insulinemije (*Tabela 7,8*).

Takođe, metodom linearne korelacije nije zabeležena značajna povezanost nivoa ApoB i pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR i AIR, u bolesnika sa BKP i AB (*Tabela 9,10*).

Metodom korelacije, u bolesnika sa BKP registrovana je značajna povezanost nivoa ApoB i nivoa insulina u CST, ali ne i u bolesnika sa AB (*Tabela 10,11*).

U grupi A, metodom korelacije nije uočena povezanost nivoa Lp(a) i ispitivanih indeksa insulinske senzitivnosti, M vrednost i HOMA-IR u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom (*Tabela 7,8*).

Analizirajući povezanost nivoa insulinemije i nivoa Lp(a) u bolesnika sa BKP i AB nije nađena korelacija Lp(a) sa nivoom insulinemije (*Tabela 7,8*).

Takođe, metodom korelacije nije zabeležena značajna povezanost nivoa Lp(a) i oba parametra kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR i AIR, u bolesnika sa BKP i AB (*Tabela 9,10*).

Metodom linearne korelacije nije registrovana značajna povezanost nivoa Lp(a) i nivoa insulina u CST u bolesnika sa BKP i AB (*Tabela 11,12*).

U grupi bolesnika sa BKP i AB metodom korelacije nije uočena signifikantna povezanost ApoE i oba indeksa insulinske senzitivnosti, M vrednost i HOMA-IR (*Tabela 7,8*).

Analizirajući povezanost nivoa ApoE i bazalne insulinemije u bolesnika sa BKP i AB, takođe nije uočena značajna korelacija (*Tabela 7,8*).

S druge strane, metodom korelacije nije zabeležena značajna povezanost nivoa ApoE i pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, AIR, ali ne i FPIR, u bolesnika sa BKP. U bolesnika sa AB, navedena korelacija nije uočena (*Tabela 9,10*).

Istovremeno, u bolesnika sa BKP i AB, metodom korelacije, nije registrovana značajna povezanost nivoa ApoE i nivoa insulina u CST (Tabela 11,12).

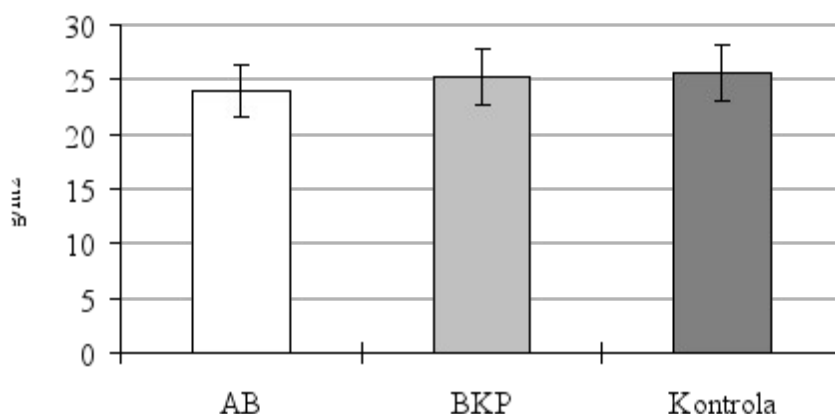
#### **4.6. Analiza povezanosti promene nivoa insulinske senzitivnosti i insulinske sekrecije i promene stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, blagim kognitivnim poremećajem i Alchajmerovom bolešću**

Postojanje povezanosti gojaznosti i demencije pokazano je u više studija (250,251), ali poslednjih godina, više je proučavan poremećaj rasporeda masnog tkiva i telesnog sastava i njihova povezanost sa kognitivnom disfunkcijom (237).

Prema prethodno opisanoj metodi, u svih ispitanika izračunat je indeks telesne mase (ITM), pokazatelj stepena ukupne gojaznosti, iz vrednosti telesne težine i visine, određen telesni sastav, dok je obim struka korišćen kao pokazatelj prisustva abdominalne gojaznosti.

##### **4.6.1. Analiza odnosa stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva u bolesnika sa BKP i AB i zdravih ispitanika**

Poredeći obe grupe (grupa A, B i C) nije nađena razlika u vrednosti ITM (Tabela 2,3,4; Grafikon 12).

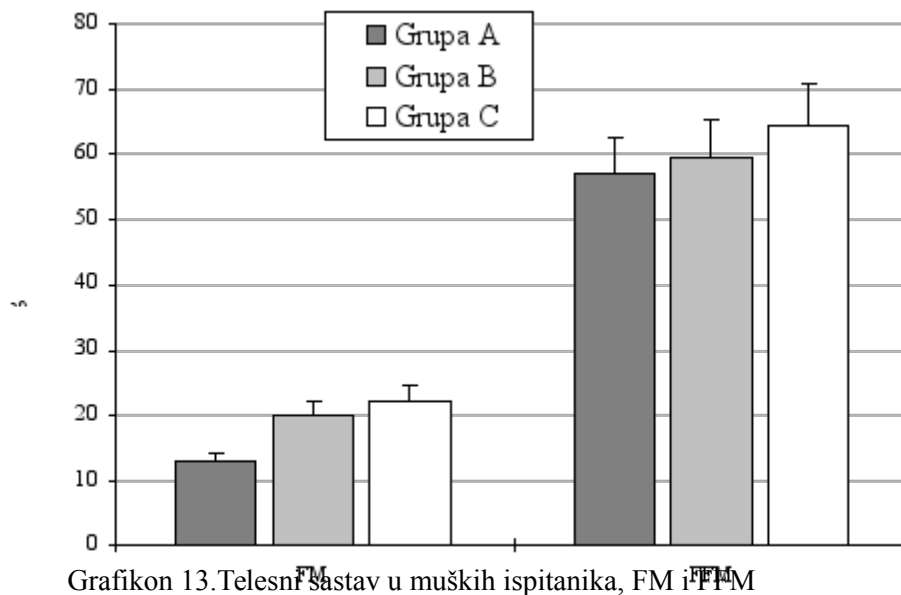


Grafikon 12. Indeks telesne mase, ITM

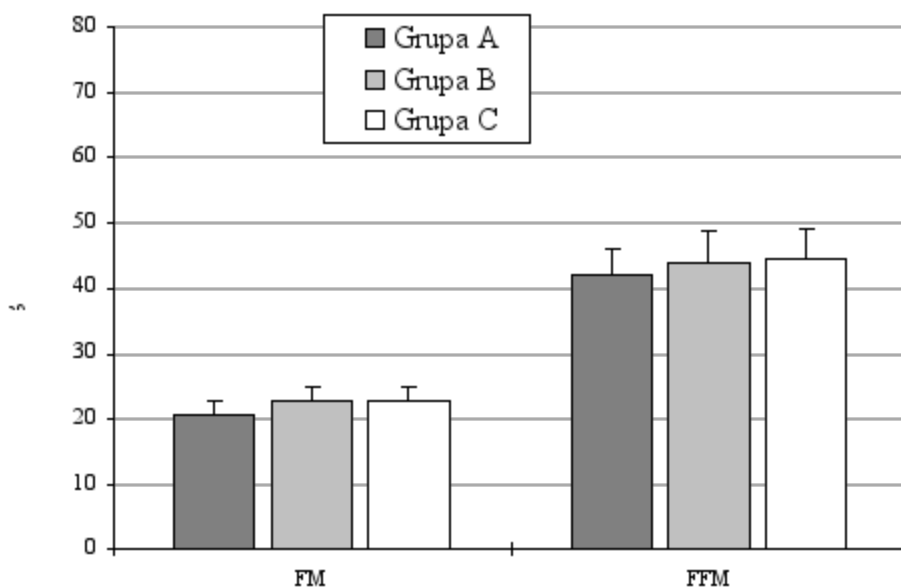
Masa masnog tkiva (FM) se nije značajno razlikovala u grupi bolesnika sa BKP i AB ženskog pola u odnosu na zdrave ispitanice, dok je u muških ispitanika masa masnog tkiva

bila značajna manja u bolesnika sa AB u poređenju sa bolesnicima sa BKP i zdravim ispitanicima, dok nije uočena razlika u bezmasnoj telesnoj masi (FFM) između grupe B i C (Tabela 2,3,4; Grafikon 13 i 14).

FFM je bila značajno viša u grupi zdravih ispitanika u odnosu na bolesnike sa AB muškog pola, dok ova razlika nije pokazana između bolesnika sa BKP i AB, kao ni između grupe B i C. Bolesnice se nisu značajno razlikovale među grupama A,B i C u količini FFM (Tabela 2,3,4; Grafikon 13 i 14).



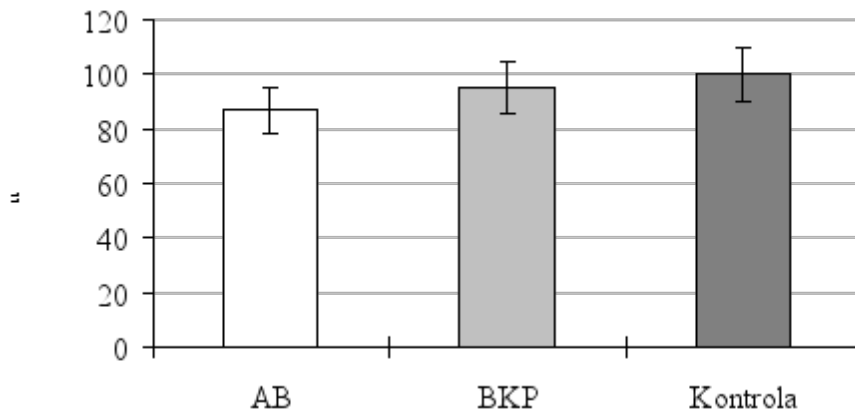
Grafikon 13. Telesni sastav u muških ispitanika, FM i FFM



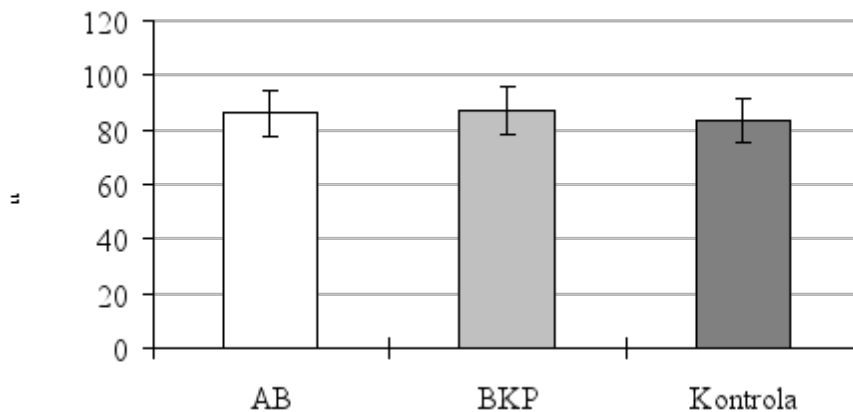
Grafikon 14. Telesni sastav u ženskih ispitanika, FM i FFM

Poredeći vrednosti obima struka, kao pokazatelja abdominalnog rasporeda masnog tkiva, nije uočena razlika u obimu struka između grupe A, grupe B i grupe C ženskog pola. U muškaraca sa AB uočen značajno niži obim struka u odnosu na bolesnike sa BKP i zdrave

ispitanike, dok nije uočena značajna razlika u obimu struka između grupe B i grupe C (*Tabela 2,3,4; Grafikon 15 i 16*).



Grafikon 15. Obim struka u muških ispitanika



Grafikon 16. Obim struka u ženskih ispitanika

#### 4.6.2. Ispitivanje povezanosti stepena ukupne gojaznosti,

*telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva i promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije i nivoa insulina u plazmi i cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa BKP i AB*

U grupi bolesnika sa BKP i AB oba pola, metodom korelacije uočena je značajna povezanost vrednosti ITM sa pokazateljem insulinske senzitivnosti, M vrednošću, dok nije

nađena značajna korelacija sa drugim parametrom insulinske senzitivnosti HOMA-IR (*Tabela 7,8*).

Analizirajući povezanost nivoa insulinemije i vrednosti ITM u bolesnika sa BKP i AB oba pola nije uočena korelacija vrednosti ITM i nivoa insulinemije (*Tabela 7,8*).

S druge strane, metodom korelacije je zabeležena značajna povezanost stepena ukupne gojaznosti (ITM) i oba pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR i AIR u bolesnika sa BKP oba pola, dok u grupi bolesnika sa AB nije uočena značajna povezanost ITM i insulinske sekrecije (*Tabela 9,10*).

Metodom linearne korelacije nije registrovana značajna povezanost vrednosti ITMi nivoa insulina u CST u bolesnika sa BKP i AB oba pola (*Tabela 11,12*).

U grupi bolesnika sa BKP i AB ženskog pola, metodom korelacije je uočena značajna povezanost mase masnog tkiva i pokazatelja insulinske senzitivnosti, M vrednost, ali ne i sa HOMA-IR. S druge strane, nije uočena značajna korelacija između mase masnog tkiva i oba pokazatelja insulinske senzitivnosti kod muških ispitanika u grupi bolesnika sa BKP i AB (*Tabela 7,8*).

Analizirajući povezanost nivoa insulinemije i FM, u bolesnika sa BKP i AB oba pola nije nađena značajna korelacija (*Tabela 7,8*).

Istovremeno, metodom korelacije nije zabeležena značajna povezanost FM i oba pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR i AIR, u bolesnika sa BKP i AB oba pola (*Tabela 9,10*).

Metodom korelacije, u bolesnika sa BKP i AB oba pola, nije registrovana značajna povezanost FM i nivoa insulina u CST (*Tabela 11,12*).

U grupi bolesnika sa AB ženskog pola, metodom korelacije je uočena značajna povezanost bezmasne telesne mase i pokazatelja insulinske senzitivnosti, M vrednost, ali ne i HOMA-IR. S druge strane, nije uočena značajna korelacija između mase masnog tkiva i pokazatelja insulinske senzitivnosti u ispitanika sa AB muškog pola, kao ni u bolesnika sa BKP (*Tabela 7,8*).

Analizirajući povezanost nivoa insulinemije i FFM, u bolesnika sa BKP i AB oba pola nije nađena korelacija bezmasne telesne mase i nivoa insulinemije u bazalnim uslovima (*Tabela 6*)

Takođe, metodom korelacije je zabeležena značajna povezanost FFM i pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, FPIR u bolesnika sa BKP, dok s druge strane nije uočena značajna povezanost FFM i AIR kod ispitanika sa BKP i AB oba pola, kao ni između FFM i FPIR u muških ispitanika (*Tabela 9,10*).

Istovremeno, metodom korelacije nije registrovana značajna povezanost FFM sa nivoom insulina u CST u bolesnika sa BKP i AB oba pola (*Tabela 11,12*).

U grupi bolesnika sa BKP oba pola, metodom korelacije je uočena značajna povezanost obima struka i pokazatelja insulinske senzitivnosti, M vrednost, dok to nije bio



slučaj sa HOMA-IR u bolesnika sa BKP i AB oba pola. Istovremeno, nije uočena značajna korelacija između obima struka i M vrednosti kod ispitanika oba pola sa AB (Tabela 7,8).

Analizirajući povezanost nivoa insulinemije i vrednosti obima struka, u bolesnika sa BKP i AB nije nađena korelacija vrednosti obima struka i nivoa insulinemije u bazalnim uslovima (Tabela 7,8).

Metodom linearne korelacije je registrovana značajna povezanost parametra kapaciteta insulinske sekrecije, i AIR, i abdominalnog rasporeda masnog tkiva u bolesnika sa BKP muškog pola, dok nije uočena značajna povezanost u ispitanica sa BKP. Istovremeno, nije zabeležena značajna povezanost parametra insulinske sekrecija FPIR i obima struka u ispitanika sa BKP i AB oba pola, kao ni povezanost AIR i obima struka u muškaraca sa BKP i AB (Tabela 9,10).

Metodom korelacije je registrovana značajna povezanost abdominalnog rasporeda masnog tkiva i nivoa insulina u CST u bolesnika sa AB i ispitanika sa BKP, dok nije zabeležena značajna korelacija nivoa insulina u CST i obima struka u muškaraca sa AB, kao ni žena sa BKP (Tabela 11,12).

#### ***4.7. Analiza uticaja promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije, nivoa insulina u cerebrospinalnoj tečnosti i metaboličkih parametara na pojavu blagog kognitivnog poremećaja i Alchajmerove bolesti***

Ispitivanjem povezanosti insulinske senzitivnosti i pojave kognitivne disfunkcije, BKP i AB, binarnom logističkom regresionom analizom (backward metodom) je utvrđeno da postoji značajna i jaka veza između nivoa insulinske senzitivnosti merene metodom euglikemijskog hiperinsulinskijskog klampa, M vrednost i pojave kognitivne disfunkcije, dok drugi pokazatelj insulinske senzitivnosti, HOMA-IR nije pokazao ovu povezanost (Tabela 13).

Ispitivanjem povezanosti nivoa insulinemije u bazalnim uslovima i pojave kognitivne disfunkcije binarnom logističkom regresionom analizom utvrđeno je da postoji značajna veza između bazalne insulinemije i pojave kognitivne disfunkcije, BKP i AB (Tabela 13).

Analizom povezanosti kapaciteta insulinske sekrecije i pojave BKP i AB binarnom logističkom regresionom analizom je utvrđeno da postoji značajna i jaka veza između oba pokazatelja kapaciteta rane faze insulinske sekrecije, FPIR i pojave kognitivne disfunkcije, BKP i AB, dok drugi pokazatelj insulinske sekrecije, AIR nije pokazao ovu povezanost (Tabela 13).

Analizom povezanosti vrednosti adiponektina u serumu i pojave kognitivne disfunkcije binarnom logističkom regresionom analizom, utvrđeno je da ne postoji

povezanost nivoa adiponektina u serumu i pojave kognitivne disfunkcije, BKP i AB (*Tabela 13*).

Primenom binarne logističke regresione analize ispitivana je povezanost nivoa insulina u CST i ispoljavanja kognitivne disfunkcije. U tom smislu, nije utvrđeno da postoji značajna veza između nivoa insulina u CST i ispoljavanja kognitivne disfunkcije, BKP i AB (*Tabela 13*).

*4.7.1. Analiza uticaja promene nivoa insulinske senzitivnosti, kapaciteta insulinske sekrecije, nivoa insulina u cerebrospinalnoj tečnosti i metaboličkih parametara na pojavu BKP i AB primenom modela stabla odlučivanja*

Stablo odlučivanja, tehnika je modeliranja, koja se koristi u slučajevima klasifikacijskih i predikcijskih problema, kao dopuna logističkim regresijama i neuronskim mrežama. Varijabla definisana kao dijagnoza kognitivne disfunkcije predstavljala je zavisnu varijablu u modelu stabla odlučivanja, dok su kao nezavisne (prediktorske) definisane sledeće varijable: parametri insulinske senzitivnosti, M vrednost, HOMA-IR, pokazatelji kapaciteta insulinske sekrecije, AIR i FPIR, vrednosti bazalne insulinemije, adiponektin u serumu, insulin u CST, lipidni parametri i pokazatelji ukupne gojznosti, rasporeda masnog tkiva i telesnog sastava. Stablom odlučivanja, kreiranom pomoću CHAID algoritma, ispravno je klasifikovano 134 ispitanika, a 9 nisu bila ispravno klasifikovana. Ukupno je 93.7% ispitanika korektno klasifikovano, pa se model može smatrati zadovoljavajućim (*Tabela 14*).

Rezultati analize pokazali su da se najvažnijim prediktorom razvoja BKP i AB od analiziranih metaboličkih parametara može smatrati FPIR, pokazatelj kapaciteta insulinske sekrecije, sa važnošću od 0.46, HOMA-IR, kao parameter insulinske senzitivnosti, sa važnošću od 0.17 i vrednost lipoproteina (a), sa važnošću od 0.1. Svi ostali analizirani parametri su imali važnost nižu od 0.1 (*Tabela 14*).

Analizom grananja modela stabla odlučivanja, prva varijabla koja je podelila sve ispitanike u dve grupe: one sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB i one sa urednim kognitivnim statusom je bila HOMA-IR sa graničnom vrednošću  $c$  od 1.8. 91.8% ispitanika sa kognitivnom disfunkcijom je imao HOMA-IR veći od 1.8, dok je 86.1% zdravih ispitanika imalo vrednosti HOMA-IR nižu od 1.8. Sledeći čvor je razdvojio ispitanike sa AB od ispitanika sa BKP, gde se kao najkorisnija varijabla za njihovo razdvajanje izdvojio FPIR, pokazatelj rane faze insulinske sekrecije sa graničnom vrednošću od 98.925 mU/l. U tom smislu je uočeno da 87.3% bolesnika sa AB su imali niže vrednosti FPIR od 98.925 mU/l, dok je 63.6% ispitanika sa BKP imalo više vrednosti od navedenih. U daljem grananju stabla nakon izdvajanja grupe bolesnika sa predominantno dijagnozom AB, izdvojila su se još dva čvora, odnosno dve varijable koje su išle u prilog dijagnozi AB: najpre bazalna insulinemija viša od 9.625 mU/l, a zatim i vrednost LDL-h 6.120 mmol/l, kao krajnji čvor. U delu grananja stabla sa ispitanicima koji su dominantno imali BKP, najkorisnije dijagnostičke varijable su

bile lipoprotein (a) veći od 0.174 g/l, nivo adiponektina u serumu niži od 21.6 ng/ml u jednoj grani, i obim struka veći od 90 cm i HOMA-IR veći od 3.5, kao krajnji čvor druge grane (*Tabela 14*).

Iako je tek nakon implementacije u praksi moguće izvršiti adekvatnu validaciju modela, na temelju navedenoga, ipak se može zaključiti da primena prezentovanog modela značajno doprinosi poboljšanju identifikacije metaboličkih faktora rizika za ispoljavanje BKP i AB.

## **V DISKUSIJA**

## V DISKUSIJA

Rezultati dobijeni u ovom radu pokazuju da je snižen nivo insulinske senzitivnosti, odnosno insulinska rezistencija (IR) povezan sa ispoljavanjem kognitivne disfunkcije, blagim kognitivnim poremećajem (BKP) i Alchajmerovom bolešću (AB). Ostvarivanje uticaja uočenog poremećaja insulinske senzitivnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom povezano je sa višim vrednostima bazalne insulinemije, granično sniženim nivoom insulina u cerebrospinalnoj tečnosti, i sniženim nivoom adiponektina u serumu. Istovremeno, uticaj ustanovljene IR u bolesnika sa AB je bio povezan sa poremećajem metabolizma lipoproteina, a i sa promenama stepena ukupne gojaznosti, telesnog sastava i rasporeda masnog tkiva. U literaturi postoje brojni podaci koji se odnose na istu oblast istraživanja, pa će dobijeni rezultati u okviru ovoga rada biti diskutovani u svetlu postojećih saznanja.

Ispitivanje povezanosti IR i ispoljavanja različitog stepena kognitivne disfunkcije u bolesnika sa tipom 2 dijabetesa (T2D) proisteklo je iz saznanja da je u osnovi etiopatogenetskog mehanizma nastanka T2D smanjena osetljivost perifernih tkiva na insulin (smanjena insulinska senzitivnost, odnosno IR), uz postojanje povišenog nivoa insulinemije, kako bi se ostvario normalan biološki efekat insulina (306,307). Sa druge strane, rezultati velikih epidemioloških prospektivnih studija sprovedenih u poslednje dve decenije su pokazali da osobe sa dijabetesom imaju oko dva puta veći rizik za razvoj kognitivnog oštećenja, u odnosu na osobe bez dijabetesa (13,14,15,16,17,21,22,23,24,95).

Dodatno, pokazano je da je rizik za AB približno dupliran u ispitanika u kojih je registrovana hiperinsulinemija (308). Naime, pokazano je da hronična hiperinsulinemija i IR ostvaruju negativan efekat na memorijsku funkciju u bolesnika sa kognitivnim opadanjem. Oboleli od BKP i AB, i koje nemaju dijabetes, mogu imati snižen nivo insulinske senzitivnosti, odnosno IR i viši nivo insulinemije u bazalnim uslovima u poređenju sa zdravim ispitanicima odgovarajuće starosne dobi (14,76,94,100,307). Međutim, poznato je da i u normalnom procesu starenja dolazi do opadanja insulinske senzitivnosti, koja može progredirati u IR, zavisno od prisustva drugih poznatih faktora rizika, pre svega gojaznosti i smanjenog intenziteta fizičke aktivnosti (93). S druge strane, mozak dijabetičara tokom starenja podleže brojnim toksičnim efektima indukovanim hiperglikemijom, kao što je oksidativni stres, akumulacija završnih produkata glikozilacije i mikroangiopatija (93).

Međutim, činjenica da velika većina bolesnika sa T2D ima IR (može se čak reći da je IR ubikvitarna u T2D), otežava tačnu procenu uloge same IR u ispoljavanju AB. Naime, prethodne studije su pokazale da ispoljavanje T2D, hiperlipoproteinemije, ili ateroskleroze predstavlja u osnovi fenotipsku ekspresiju udruženosti gena za IR i nekog od gena za dijabetes, gena za hiperlipoproteinemiju ili gena za aterosklerozu (307, 309). To objašnjava i nalaz Reavena da u normalnih, zdravih osoba čak 25% ispitanih ima značajno snižen nivo insulinske senzitivnosti, koji je kao u osoba sa T2D, ali nema ni jedan od navedenih poremećaja, možda i zbog toga što nisu nosioci gena za te poremećaje (34).

Dalja istraživanja su pokazala da je IR detektovana i u gojaznosti (279,280), te stoga, gojaznost indirektno, može delimično doprineti razvoju demencije (281). Ipak, potvrđeno je da je samo prisustvo centripetalne gojaznosti, nezavisno od prisustva T2D i kardiovaskularnog komorbiditeta u osnovi navedene povezanosti (282).

Istovremeno, noviji radovi ukazuju da i u predisponiranih osoba, nedijabetičara, IR sa kompenzatornom hiperinsulinemijom, osim gojaznosti, može biti udružena sa poremećajima metabolizma lipoproteina dovodeći pri tome do značajnog povećanja rizika za razvoj kognitivne disfunkcije (15,203, 269,272,278). U tom smislu, mnogi poremećaji koji se ispoljavaju u okviru metaboličkog sindroma (MS) u čijoj je osnovi IR, kao što su abdominalna gojaznost, hipertenzija, dislipidemija i hiperglikemija mogu i pojedinačno igrati ulogu u opadanju kognitivne funkcije (15,203), uzrokujući tzv. “metaboličko-kognitivni sindrom” (203). Abdominalna gojaznost, kao komponenta MS, reflektuje i stanje sistemske inflamacije, koje samo po sebi povećava rizik za nastanak demencije (284,285). Međutim, i pored brojnih epidemioloških, kliničkih i eksperimentalnih studija, složeni i precizni mehanizmi povezanosti IR, navedenih faktora rizika i ispoljavanja kognitivne disfunkcije nisu sasvim razjašnjeni.

Takođe, nije dovoljno ispitano da li se aterogeni uticaj poremećaja insulinske senzitivnosti i povišene insulinemije ostvaruje preko opisanih poremećaja metabolizma lipoproteina, prisustva abdominalne gojaznosti i inflamacije i u tom smislu složeni mehanizmi kojima poremećaji insulinske senzitivnosti mogu ostvarivati svoj uticaj u nastanku AB, još uvek nije do kraja proučen.

U uslovima postojanja periferne IR, odnosno smanjene utilizacije glukoze, stanje euglikemije postiže se kompenzatornim mehanizmima, u prvom redu beta ćelije pankreasa sekretuju veću količinu insulina i na taj način, kompenzatorna hiperinsulinemija obezbeđuje stanje normoglikemije.

Do sada je razvijeno nekoliko, prilično složenih metoda merenja in vivo IR, od kojih je najvažnija metoda hiperinsulinemijskog euglikemijskog klampa (80). Ova metoda omogućava dosta precizno merenje periferne utilizacije glukoze (prvenstveno u mišićnom tkivu), a kombinovane sa indirektnom kalorimetrijom (82) ili obeleženom glukozom (83) prilično su rasvetlile mehanizme delovanja insulina na nivou perifernih tkiva, ali i jetre. Navedenim ispitivanjima je pokazano da je regulacija celokupne homeostaze glukoze u organizmu kontrolisana primarno insulinom i samom hiperglikemijom (odnosno insulin-nezavisno, glukozom posredovano preuzimanje glukoze u ćelijama) i da zavisi od tri vrlo blisko povezana mehanizma: a) supresije hepatičke produkcije glukoze b) stimulacije preuzimanja glukoze u splanhičkim tkivima (jetra i gastrointestinalni trakt) i c) stimulacije preuzimanja glukoze u perifernim tkivima (prvenstveno mišićnom tkivu).

U fiziološkim uslovima, nakon unosa hrane ili nakon stimulacije glukozom, insulin se sekretuje u portalnu venu i prenosi do jetre gde se vezuje za specifične receptore u hepatocitima i suprimira hepatičku produkciju glukoze (glikogenolizu i glukoneogenezu), a sa druge strane, u perifernim tkivima stimuliše preuzimanje glukoze, sve sa ciljem održanja euglikemije. U T2D je utvrđeno postojanje ne samo periferne IR, već i IR na nivou jetre, pa i pored prisutne kompenzatorne hiperinsulinemije (kako u bazalnim uslovima, tako i postprandijalno) postoji značajno povećana hepatička produkcija glukoze i hiperglikemija (310).

U ovom radu smo se odlučili da primenimo metodu euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa (detaljno opisan u poglavlju Metode), s obzirom da omogućava precizno merenje periferne utilizacije glukoze (80). S obzirom da je navedeni test za ispitivanje IR dosta komplikovan, nije pogodan za ispitivanje većeg broja bolesnika, naročito za epidemiološke studije, te se u proteklih nekoliko godina veliki broj istraživača bavio istraživanjima jednostavnijeg markera IR (311). Pokazano je da homeostazni model (HOMA-IR) izračunat iz bazalnih vrednosti nivoa insulinemije i glikemije može predstavljati upravo takav marker (80) s obzirom da dobro korelira sa metodom klampa (84).

Međutim, pokazano je da HOMA-IR, s obzirom da se izračunava iz bazalnih vrednosti insulinemija i glikemija, odražava u suštini hepatičku IR, odnosno većim delom zavisi od hepatičke produkcije glukoze (86), dok klamp bolje odražava perifernu utilizaciju glukoze zavisnu od insulina (odnosno perifernu IR). Istovremeno je pokazano, progresivnim praćenjem bolesnika koji su razvili dijabetes, da se mereno HOMA-IR IR povećala čak 3.6 puta tokom perioda od normalne tolerancije glukoze do ispoljavanja dijabetesa, dok rezultati istovremenog ispitivanja klampom pokazuju da se rezistencija povećala za 30% (312). Ovi rezultati ukazuju da na vrednosti dobijene HOMA modelom više utiču vrednosti glikemije naše, posebno u uslovima hiperglikemije (zavisne u prvom redu od hepatičke produkcije glukoze, odnosno IR na nivou jetre) nego periferna insulinska senzitivnost per se. Stoga HOMA-IR bolje reflektuje IR na nivou jetre. Iz tog razloga u ovom radu je za ispitivanje IR korišćen i euglikemijski hiperinsulinemijski klamp (kao pokazatelj periferne IR), ali i HOMA-IR kao pokazatelj hepatičke IR.

Rezultati naših ispitivanja pokazuju dobru korelaciju između parametra insulinske senzitivnosti, M vrednosti, dobijenog metodom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa i HOMA-IR u svih bolesnika ( $r = -0.413$ ;  $p < 0.01$ ) (rezultati nisu prikazani).

U nameri da se ispita uticaj IR na ispoljavanje kognitivne disfunkcije, AB i BKP, u ovom radu je najpre analiziran nivo insulinske senzitivnosti u ovih bolesnika, kao i zdravih ispitanika. Dobijeni rezultati pokazuju, da je nivo insulinske senzitivnosti, meren i euglikemijskim hiperinsulinemijskim klampom i HOMA-IR, značajno niži upravo u bolesnika sa AB, odnosno IR viša u odnosu na bolesnike sa BKP i zdrave ispitanike. Istovremeno, stepen insulinske rezistencije je bio viši i u ispitanika sa BKP u odnosu na kontrolnu grupu ispitanika (*Tabela 2,3 i 4; Grafikoni 1 i 2*). Sa druge strane, ispitivanje metodom binarne regresione analize pokazuje značajnu i jaku vezu periferne insulinske rezistencije i ispoljavanja različitog stepena kognitivne disfunkcije, BKP i AB (*Tabela 13*), odnosno pokazano je da periferna IR predstavlja dominantni faktor u ispoljavanju BKP i AB i to sa procentom predikcije od 85.4%.

Analizom grananja modela stabla odlučivanja, prva varijabla koja je podelila sve ispitanike u dve grupe, one sa kognitivnom disfunkcijom i na one sa urednim kognitivnim statusom je bio pokazatelj IR, HOMA-IR sa graničnom vrednošću  $c$  od 1.8. 91.8% ispitanika sa kognitivnom disfunkcijom je imao HOMA-IR veći od 1.8, dok je 86.1% zdravih ispitanika imalo vrednosti HOMA-IR nižu od 1.8 (*Tabela 14*).

Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima nekoliko do sada objavljenih studija u kojima je pokazana povezanost IR, odnosno T2D i kognitivne disfunkcije.

Rezultati Framingamske studije dužina trajanja dijabetesa se jasno izdvojila kao faktor, odgovoran za lošije rezultate trenutnog i odloženog verbalnog odgovora, kao i apstraktnog mišljenja, ali isključivo u grupi ispitanika sa hipertenzijom (21,22).

Roterdamska studija je prva presečna populaciona studija koja je evaluirala udruženost T2D i demencije. U okviru navedene studije uočena je signifikantna povezanost T2D i kognitivne disfunkcije, kako AB tako i one vaskularne etiologije, a registrovana povezanost je bila izraženija u osoba sa dužim trajanjem i uznapredovalim oblikom dijabetesa (13). Svakako, potrebno je naglasiti da je značajan nedostatak ovog istraživanja bio taj što u okviru njega nisu analizirani stepen obrazovanja ispitanika, navike pušenja, prisustvo gojaznosti, visina krvnog pritiska i uzimanja antihipertenzivne terapije.

U prvoj Azijskoj prospektivnoj epidemiološkoj studiji (Honolulu-Asia Aging Study) sprovedenoj na 8000 ispitanika nije uočena značajna povezanost između AB i dugogodišnjeg trajanja T2D, dijagnostikovanog 15-25 godina pre početka studije na osnovu anamnestičkih podataka (23). Slični rezultati su dobijeni i u Kupio studiji, gde je pokazano da T2D per se, nije imao značajnog uticaja na proces memorisanja, dok je hiperinsulinemija nezavisno od prisustva dijabetesa, uticala na oštećenu verbalnu memoriju (24).

U okviru velike Ročester retrospektivne studije ispitivano je 1455 bolesnika sa T2D. Rezultati su ukazali na povećanu incidencu AB u ovih ispitanika, naročito u muškaraca u poređenju sa nedijabetičarima (313). S druge strane, u novijim studijama je nedvosmisleno pokazano da su vaskularne posledice dijabetesa, uključujući i demenciju, izraženije kod žena u odnosu na muškarce (25,26,27). Potencijalno objašnjenje navedenih rezultata je biološka razlika između muškaraca i žena, odnosno uticaj polnih hormona. U tom smislu je pokazano da uticaj smanjenog nivoa estradiola u postmenopazalnih žena, naročito dijabetičarki, povećava rizik za nastanak demencije (28). Dodatno, podaci iz autopsijskih serija idu u prilog tome da žene sa dijabetesom imaju veći rizik za razvoj vaskularnog oblika demencije usled intenzivnijih patoloških promena na malim krvnim sudovima mozga. Naime, uočena su dva obrasca oštećenja krvnih sudova u demenciji, u zavisnosti od toga da li osoba boluje ili ne boluje od dijabetesa. U osoba bez dijabetesa, demencija je povezana sa naglašenom depozicijom  $\beta$  amiloida, dok u dijabetičara dominiraju promene na malim krvnim sudovima uz prisustvo neuroinflamacije (29). U navedenoj studiji, međutim nije evaluirana dužina trajanja dijabetesa, metabolička kontrola bolesti, kao ni sprovedeno grupisanje u pojedine podtipove demencije, odnosno diferencijalna dijagnoza između AB i demencije vaskularne geneze, što predstavlja njeno značajno ograničenje.

Rezultati prospektivne studije koja je uključila 824 ispitanika su pokazali da je rizik za razvoj AB povećan za čak 65% u dijabetičara u odnosu na nedijabetičare tokom perioda praćenja od 5.5 godina (14). U dijabetičara je relativan rizik za razvoj BKP iznosio 1.6, dok je rizik za razvoj demencije, kao posledice vaskularnih promena i prethodnog moždanog udara procenjen na 3.4.

U studijama slučaj-kontrola pokazano je da euglikemični bolesnici sa AB imaju viši nivo glikemije našte i bazalne insulinemije (rezultati nisu konzistentni u svim studijama) u odnosu na zdravu kontrolu iste starosne dobi (33). U tom smislu, uzimajući u obzir da je nivo glikemije i insulina obrnuto proporcionalan stepenu insulinske senzitivnosti može se zaključiti da osobe sa demencijom imaju sniženu insulinsku senzitivnot, odnosno IR (34).

Pokazano je da i osobe sa predijabetesom, dva puta češće razvijaju BKP i atrofične promene mozga u odnosu na normoglikemične osobe (95). Istovremeno, predijabetes doprinosi višoj stopi progresije BKP u AB, oko 24% godišnje, u odnosu na euglikemične



osobe, kod kojih se navedena progresija dešava u oko 16% bolesnika godišnje. Nekoliko faktora mogu doprineti navedenoj kognitivnoj deterioraciji, a pre svega postojanje IR, udružene sa hiperglikemijom, inflamacijom i oksidativnim stresom (96,97).

Pokazano je da insulin stimuliše sekreciju A $\beta$ , kao i da inhibira ekstraćelijsku razgradnju A $\beta$  kompeticijom sa insulin-razgrađujućim enzimom (IRE) (117). IRE je glavni enzim odgovoran za razgradnju insulina. Dva supstrata za IRE, A $\beta$  i insulin, dodatno povezuju AB i T2D. IRE je glavni regulator nivoa A $\beta$  u neuronima i mikroglijalnim ćelijama i njegova smanjena funkcija može doprineti nastanku pojedinih formi AB i T2D i na taj način objasniti relaciju između hiperinsulinemije, T2D i AB.

U skladu sa navedenim su i rezultati našeg ispitivanja gde je pokazano da u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, AB i BKP, dijagnostikovanom na osnovu karakterističnih anamnestičnih podataka, neuropsihološkog testiranja, kao i nalaza vizuelizacionih metoda, KT i/ili NMR, postoji značajno veći stepen IR.

Takođe, pokazano je da u uslovima IR postoji kompenzatorna hiperinsulinemija u bazalnim uslovima sa ciljem održavanja stanja euglikemije. Dok u nedijabetičara nivo insulinemije prilično precizno odražava stepen IR, u dijabetičara ovaj odnos je mnogo komplikovaniji, i u velikoj meri zavisi i od drugih metaboličkih poremećaja koji se viđaju u dijabetesu, kao što će u daljem tekstu i biti objašnjeno.

U nameri da se u potpunosti ispita uticaj IR i ispoljavanja BKP i AB, određen je bazalni nivo insulinemije, kao marker IR (314) u ovih bolesnika. Dobijeni rezultati pokazuju da u bolesnika sa AB postoji značajno viši nivo insulinemije u bazalnim uslovima u poređenju sa bolesnicima sa BKP, a i sa zdravim ispitanicima (*Tabela 2,3 i 4, Grafikon 3*). Istovremeno, ispitivanje metodom binarne regresione analize je bazalnu insulinemiju izdvojio kao jasan prediktor ispoljavanja kognitivne disfunkcije, i to sa procentom predikcije od 85.4% (*Tabela 13*).

Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima nekoliko do sada objavljenih studija u kojima je uočen povišen nivo bazalne insulinemije u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom (33,315,315). U tom smislu su i rezultati u okviru ovoga rada koji pokazuju značajno viši nivo insulinemije u bolesnika sa BKP i AB u odnosu na zdrave ispitanike (*Grafikon 3*).

Takođe, poslednjih godina su publikovani rezultati istraživanja o ulozi IR na promene nivoa insulina u cerebrospinalnoj tečnosti (CST). Postoji sve veći broj dokaza da je oštećenje insulinskog puta delimično odgovoran za opadanje kognitivnih sposobnosti u BKP i AB (100). Insulin se vezuje za insulinske receptore (IRp), koji su široko rasprostranjeni u CNS i na taj način ostvaruje značajnu ulogu u kognitivnoj funkciji, nezavisno od promena glikemije na periferiji (99). Naime, poznato je da insulin ostvaruje značajnu ulogu ne samo u perifernom, već i u centralnom energetsom metabolizmu, kao faktor rasta, zatim ima ulogu u diferencijaciji neurona, proliferaciji stem i progenitorskih ćelija, u mehanizmima ćelijske reparacije. Istovremeno, učestvuje u homeostazi telesne energije, poboljšava učenje i memorisanje što dodatno utiče na oslobađanje i modulaciju nivoa neurotransmitera, acetilholina i norepinefrina, što indirektno može uticati na kognitivnu funkciju. Pokazano je da je disfunkcija IRp ili stanje IR zajednički imenilac T2D i kognitivnog slabljenja. Kada se uporedi ekspresija insulina i IRp u neokorteksu bolesnika sa AB u odnosu na kontrolnu grupu odgovarajuće starosne dobi, gustina IRp je značajno snižena u AB (103). Postoji rastući broj dokaza da je AB zapravo oblik dijabetesnog stanja mozga i povezana je sa centralnom IR i u

odsustvu T2D, gojaznosti i periferne IR (106,107), zbog čega je pojedini autori nazivaju „Tip 3 dijabetesa“ (104,107), ili „insulin-rezistentno stanje mozga“ (105). Insulin se manjim delom proizvodi u CNS, ali dominantno dolazi u CNS sa periferije, prelazeći KMB (108). Navedeni transport je regulisan nivoom NO, glikemije, triglicerida, a zavisi i od postojanja gojaznosti, inflamacije i dijabetesa. Rezultati prethodnih studija su ukazali da hronična hiperinsulinemija na periferiji posledično dovodi do nishodne regulacije transporta insulina u mozak, i stanja insulinske deficijencije u mozgu (155). Sveukupno, pokazano je da snižena insulinska senzitivnost može biti u osnovi patofizioloških mehanizama koji dovode do kognitivne disfunkcije u bolesnika sa BKP i AB, odnosno da se IR u CNS razvija kao posledica izmenjene senzitivnosti IRp. Stoga, bolesnici sa AB mogu imati povišenu insulinemiju i/ili snižen nivo insulina u cerebrospinalnoj tečnosti (CST) (5). Iako koncept "cerebralne insulinske rezistencije" i "insulinom indukovana amiloidna patologija" predstavlja atraktivno objašnjenje za pojedine efekte snižene insulinske senzitivnosti na mozak (317), i dalje ostaje još mnogo toga nerasvetljeno. Za sada se veoma malo zna o uticaju snižene insulinske senzitivnosti na insulin u CST i njegov receptor, odnosno dosadašnje znanje o ulozi insulina u fiziologiji mozga je i dalje nekompletno.

Na eksperimentalnom modelu, pokazano je da je deterioracija insulinskih receptorskih signala uključena u degeneraciju mozga u procesu starenja (318). Naime, starenje je povezano sa sniženjem nivoa insulina, kao i IR u mozgu (317). Istovremeno, pokazano je da postoji i redukcija energetskih procesa u CNS, ali je u kognitivnoj disfunkciji, ta izmenjena energetska homeostaza posebno naglašena (109).

Iz tog razloga u radu je sprovedeno ispitivanje uticaja IR, kao i bazalnog nivoa insulinemije, kao markera IR (319) na promenu nivoa insulina u CST u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB. Rezultati su pokazali da se nivo insulina u CST nije statistički značajno razlikovao kod bolesnika sa BKP i AB, ali je bio nisko normalnih vrednosti (*Tabela 2 i 3, Grafikon 8*). Dodatno, ustanovljena je značajna povezanost pokazatelja hepatičke IR, HOMA-IR, kao i nivoa bazalne insulinemije i nivoa insulina u CST, kako u bolesnika sa BKP, tako i sa AB. S druge strane parametar insulinske senzitivnosti, M vrednost, koji predominantno odražava perifernu IR, nije bilo značajno povezan sa promenom nivoa insulina u CST (*Tabela 5,6*).

Pregledom dostupne literature našli smo svega nekoliko prethodnih studija u kojih je meren nivo insulina u CST našte u bolesnika sa AB i rezultati su nekonzistentni i oprečni (315,320,321). Fujisawa i saradnici su uočili povišen nivo insulina u CST, ali praktično ujednačene nivoe bazalne insulinemije u 54 bolesnika sa AB, u odnosu na 44 bolesnika sa demencijom vaskularne etiologije i 26 zdravih ispitanika (320). U navedenoj studiji ispitanici su bili izjednačeni prema telesnoj težini, bez podataka o indeksu telesne mase (ITM). S druge strane, Craft i saradnici su zabeležili niži nivo insulina u CST uz povišen nivo bazalne insulinemije u 25 bolesnika sa AB u poređenju sa 14 zdravih ispitanika (315). U ovoj studiji je uočena i značajna povezanost nivoa insulina u CST i stepena progresije AB. Ispitanici su bili izjednačeni prema ITM, ali nema podataka o raspodeli ispitanika po polu. Istovremeno, dužina trajanja bolesti je bila tri puta duža u odnosu na preostale dve studije. Rezultati treće studije, u kojoj su ispitanici bili izjednačeni prema polu i godinama starosti, su pokazali da nivo insulina našte u CST u bolesnika sa AB je bio u okviru referentnih okvira i nije se razlikovao u odnosu na kontrolnu grupu (321). Istovremeno, nije uočena povezanost nivoa insulina u CST i analiziranih karakteristika AB (MMSE, godine starosti bolesnika prilikom

postavljanja dijagnoze bolesti, kao i dužina trajanja bolesti). Međutim, u navedenoj studiji, zdravi ispitanici su imali značajno viši ITM u odnosu na bolesnike sa AB.

U tom smislu su i rezultati u okviru ovoga rada koji pokazuju značajno viši nivo bazalne insulinemije u bolesnika sa BKP i AB u odnosu na zdrave ispitanike, uz granično niže vrednosti insulina u CST, koje se nisu razlikovale i bolesnika sa različitim stepenom kognitivne disfunkcije, BKP i AB (*Tabela 2 i 3, Grafikon 8*). Istovremeno, nivo insulina u CST je pokazao značajnu povezanost sa parametrom hepatičke insulinske rezistencije, HOMA-IR, i bazalnom insulinemijom, što je u saglasnosti sa istraživanjima Craft i de la Monte i konceptom centralne IR, odnosno stanja insulinske deficijencije u mozgu u uslovima hronične hiperinsulinemije i periferne IR (5,107). Naime, poznato je da periferna IR dovodi do porasta slobodnih masnih kiselina (SMK) na periferiji, što za posledicu ima elevaciju markera inflamacije, kako na periferiji, tako i u mozgu. Povišen nivo SMK u sistemskom krvotoku utiče i na složene metaboličke procese ciklusa glukoza-masne kiseline u mišićnom tkivu dovodeći do smanjenja insulinske senzitivnosti i kompenzatornog porasta insulinemije. Hiperinsulinemija, dovodi do nishodne regulacije transporta insulina u mozak i snižavanje njegovog nivoa u CST, posledično smanjenje nivoa IRE, neophodnog za degradaciju i insulina i A $\beta$  u neuronima i mikrogliji. Povišen nivo insulina u T2D indukuje A $\beta$  akumulaciju, patohistološkog markera AB kao posledica kompeticije za dejstvo IRE u uslovima hiperinsulinemije (100,118).

U AB, disfunkcija insulinskog metabolizma je jedan od odgovornih faktora za kognitivno opadanje, a upravo je adiponektin jedan od potencijalnih imenilaca navedenih entiteta. Naime, danas je poznato da se u CST nalazi i adiponektin (147), kao i da ostvaruje ulogu u modulaciji insulinske senzitivnosti u CNS (131,152), reguliše moždani metabolizam, kognitivnu funkciju, proces memorisanja (132), ali i proces inflamacije, koji je opisan u osoba sa BKP i AB (133). Inflamacija je još jedna zajednička patogenetska karakteristika T2D i AB (120) i pokazano je da se analogni inflamatorni procesi odvijaju kako u mozgu, tako i na periferiji (121). Adiponektin je najrasprostranjeniji antiinflamatorni adipocitokin i pokazano je da smanjuje ekspresiju inflamatornih citokina, prevashodno aktivaciju TNF $\alpha$  i NF- $\kappa$ B (139), a indukuje i produkciju drugih antiinflamatornih molekula, kao što su IL-10 i antagonista receptora IL-1 (140). S druge strane, pokazano je da delecija gena za adiponektin dovodi do IR (322), dok kontinuirana sistemska infuzija adiponektina značajno povećava nivo insulinske senzitivnosti u miševa sa T2D (323). Istovremeno, u ljudi je pokazano da je snižena koncentracija adiponektina u serumu povezana sa gojaznošću (216), IR (324) i ispoljavanjem T2D (325). Kod ljudi, adiponektin povećava nivo insulina u plazmi, a ne i glikemiju u AB (134). Insulinska disregulacija u AB doprinosi njenoj patofiziologiji, pre svega kroz smanjenu iskoristljivost glukoze na nivou mozga, preko formiranja neurofibrilarnih vlakana do agregacije  $\beta$  amiloida pod uticajem IRE (135).

U nameri da se u potpunosti ispita uticaj nivoa adiponektina i ispoljavanja kognitivne disfunkcije, BKP i AB, određen je bazalni nivo adiponektina u ovih bolesnika i zdravih ispitanika. Dobijeni rezultati pokazuju da u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, nivo adiponektina je bio značajno niži u odnosu na zdrave ispitanike (*Tabela 2,3 i 4, Grafikon 7*). S druge strane, analizirajući povezanost nivoa adiponektina u parametra insulinske senzitivnosti u bolesnika sa BKP i AB, uočena je značajna korelacija nivoa adiponektina i pokazatelja periferne insulinske senzitivnosti, M vrednost, ali ne i HOMA-IR (*Tabela 7,8*). Međutim, nije pokazana značajna korelacija nivoa adiponektina i HOMA-IR, kao ni nivoa insulina u serumu (*Tabela 7,8*), i u CST (*Tabela 11,12*), što je u saglasnosti sa rezultatima

prethodnih studija. Naime, pokazano je da adiponektin indirektno utiče na smanjenje rizika za ispoljavanje AB kroz redukciju poznatih metaboličkih faktora rizika za nastanak ove bolesti, IR, T2D, gojaznosti, ateroskleroze (138). Kao što je već rečeno, T2D, metabolički sindrom (MS), ateroskleroza, gojaznost i kardiovaskularna oboljenja su nezavisni faktori rizika za razvoj demencije i AB, a zajednički denominator svih navedenih oboljenja je IR i snižen nivo adiponektina (130).

Istovremeno, uočena je protektivna uloga adiponektina u neurotoksičnosti  $\beta$  amiloida, što posledično utiče na poboljšanje kognitivne sposobnosti (137).

U novijoj studiji je uočena povezanost sniženog nivoa adiponektina sa ispoljavanjem BKP i AB, a navedena povezanost je bila nezavisna od pola, prisustva APOE $\epsilon$ 4 alela, a bila je obrnuto proporcionalna stepenu gojaznosti, odnosno ITM. Dodatno, adiponektin se nije izdvojio kao jasan prediktor progresije BKP u AB, već je smatran surogatnim pokazateljem kognitivnog opadanja u osoba starije životne dobi, što bi mogao biti potencijalni terapijski cilj u kognitivnoj disfunkciji (146). Navedeni podaci, kao i rezultati ovog rada su u koliziji sa rezultatima prethodnih studija, u kojima je pokazan viši nivo adiponektina, ili bez značajne razlike u odnosu na zdrave ispitanike (147,149,149). Moguće objašnjenje za dobijene diskrepantne rezultate su razlike u broju ispitanika, stepenu kognitivne disfunkcije, prisustvu komorbiditeta, ali i heterogenost u patofiziološkim karakteristikama u prekliničkim stadijumima demencije i AB (150).

Poznato je da se stanje euglikemije postiže veoma precizno regulisanim odnosom insulinske sekrecije od strane  $\beta$  ćelija pankreasa i delovanjem insulina na periferna tkiva, predominantno mišiće, masno tkivo i jetru (327,328). U bolesnika sa T2D registruje se oštećenje obe funkcije, i insulinske sekrecije i delovanja insulina na periferiji, uz povećanu endogenu produkciju glukoze.

Poznato je da se sekrecija insulina iz  $\beta$ -ćelije pankreasa odvija u dve faze, kao odgovor na opterećenje glukozom. Rani odgovor je zapravo brzi odgovor, koji započinje odmah nakon izlaganja ćelije glukozu i traje prvih 10-ak minuta, a za kojim sledi druga faza sekrecije, koja održava plato naredna 2-3h (327). Široko je prihvaćeno mišljenje da je upravo poremećaj rane faze insulinske sekrecije najranije detektabilan događaj u evoluciji razvoja T2D, a nastaje kao posledica iscrpljenja funkcije  $\beta$ -ćelije, nakon dugogodišnje kompenzatorne naglašene sekrecije, u cilju prevazilaženja IR.

U modelu patogeneze T2D (327), postoje dva moguća scenarija. U prvom, ključnu ulogu igraju osobe, rođene sa manje vrednom  $\beta$ -ćelijom, odnosno sa različitim genetskim varijetetima ostrvaca  $\beta$ -ćelija pankreasa, pre svega smanjenim brojem ostrvaca, sklonošću ka ubrzanoj apoptozi, amiloidnoj toksičnosti ili nekim drugim, nedovoljno poznatim patološkim ispoljavanjima. Upravo navedena genetska promena  $\beta$ -ćelije, limitira njene kompenzatorne kapacitete u prevazilaženju potencijalne IR. Ukoliko je osoba sa nasleđenom, nekapacitativnom  $\beta$ -ćelijom normalno uhranjena, ima redovnu fizičku aktivnost, možda nikada i ne ispolji T2D, ili eventualno može i da razvije T2D u kasnijim godinama usled progresivne deterioracije funkcije  $\beta$ -ćelije. Međutim, u drugom scenariju, ukoliko ovakva osoba postane insulin rezistentna usled dobijanja u telesnoj težini, primene određenih medikamenata, godine početka ispoljavanja T2D, kao i njegoa težina će biti determinisane isključivo ravnotežom između stepena IR i mogućnosti  $\beta$ -ćelijske sekrecije da je prevaziđe. Navedena patogenetska shema je konzistentna sa rezultatima UKPDS studije (331) i Belfast Diet studije (332), u kojima je pokazano da u trenutku otkrivanja T2D postoji redukcija

funkcije  $\beta$ -ćelije za oko 50%, koja u daljem toku nastavlja da opada individualnim ritmom, nezavisno od promene nivoa insulinske senzitivnosti.

Kapacitet insulinske sekrecije se može meriti intravenskim testom opterećenja glukozom (IVGTT), kao i hiperglikemijskim klampom, koji predstavlja zlatni standard za procenu funkcije  $\beta$  ćelije pankreasa. Međutim, prvi test može dati neprecizne rezultate u slučaju oštećene glukozne tolerancije. Faze insulinske sekrecije mogu biti precizno merene uz pomoć hiperglikemijskog klampa, u okviru koje se ispitanicima daje intravenska infuzija glukoze u cilju postizanja produžene hiperglikemije (80). U nedijabetičara ova infuzija izaziva prvu fazu sekrecije, odnosno akutni porast insulinemije, sa maksimalnim nivoom insulina između 3. i 5. minuta od započinjanja infuzije. Daljim nastavljanjem infuzije glukoze, dolazi do tzv. druge faze sekrecije insulina koja se održava par sati. Prva faza insulinske sekrecije, se stoga, može definisati kao akutni porast insulinske sekrecije, koji započinje odmah nakon izlaganja  $\beta$  ćelija pankreasa hiperglikemiji, i završava se u okviru prvih 10 minuta. U nastavku, druga faza insulinske sekrecije, započinje 10-20 minuta nakon započinjanja izlaganja hiperglikemiji i održava se par sati (305).

Uprkos činjenici da hiperglikemijski klamp može veoma precizno meriti prvu i drugu fazu insulinske sekrecije, sama metoda je veoma komplikovana i nije pogodna za ispitivanje većeg broja bolesnika, naročito za epidemiološke studije, te se u proteklih nekoliko godina veliki broj istraživača bavio istraživanjima jednostavnijih testova za procenu kapaciteta insulinske sekrecije (305,329,330). U velikom broju studija, merena je prva faza insulinske sekrecije, kao odgovor na intravenski apliciran bolus glukoze (305,329,330). Akutni insulinski odgovor (AIR), kao indeks kapaciteta prve faze insulinske sekrecije, izračunava se iz IVGTT i definiše se kao prosečan porast insulinemije u odnosu na početni nivo u uzorcima krvi uzetih u prvih 5 min, odnosno 8 min nakon administracije bolusa glukoze u zavisnosti od modifikacije primenjene metode (305,330). U prethodnim studijama je pokazano da AIR visoko korelira sa drugim jednostavnijim testovima za procenu kapaciteta insulinske sekrecije (330), homeostaznim modelom HOMA- $\beta$ C, izračutim iz glikemije našte i bazalne insulinemije,  $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$  izračunatim iz testa oralne tolerancije glukoze (OGTT), međutim ova povezanost je manja u ispitanika sa oštećenom tolerancijom na glukozu.

Imajući u vidu da AIR predstavlja odgovor insulina na nefiziološki stimulus (intravenski bolus glukoze)  $\beta$  ćelija pankreasa, postavljalo se pitanje da li ovaj indeks ima fiziološku značajnost. Međutim, pokazano je da rana insulinska sekrecija predstavlja kritični metabolički događaj koji efikasno menja metabolizam iz stanja našte, kada predominira endogena produkcija glukoze uz insulin nezavisnu glukoznu potrošnju u prandijalno stanje, gde je endogena produkcija glukoze suprimirana, a dominira insulin posredujuća glukozna potrošnja. Naime, supresija endogene produkcije glukoze posredovane insulinom, nastaje kao posledica supresije lipolize u masnom tkivu, pre nego direktnim dejstvom na hepatocite. Ova inhibicija lipolize, dalje smanjuje isporuku SMK hepatocitima i konačno suprimira endogenu glukoneogenezu. Sveukupno, inicijalni postprandijalni porast glikemije, stimuliše brzu insulinsku sekreciju, koja obezbeđuje adekvatnu koncentraciju insulina u intersticijumu. Antilipolitički efekat insulina na adipocite, dovodi do brzog opadanja nivoa SMK i supresije endogene produkcije glukoze. Istovremeno, rana insulinska sekrecija podstiče insulin senzitivna periferna tkiva na povećanu efikasnost glukozne potrošnje. Stoga, za svega nekoliko minuta, metabolički status se efikasno pomera od glukozne produkcije do glukozne potrošnje (327).

Pokazano je da je nivo sekretovanog insulina proporcionalan sa senzitivnošću perifernih tkiva na insulin, odnosno da je prva faza insulinske sekrecije usko povezana sa delovanjem insulina. U studiji sa 277 Pima Indijanaca sa normalnom tolerancijom na glukozu (330), zapažena je hiperbolična relacija između akutnog insulinskog odgovora, AIR i M vrednosti, parametra insulinske senzitivnosti merene euglikemijskim hiperinsulinemijskim klampom. Iz ove relacije proizilazi da sa porastom AIR, dolazi do sniženja M vrednosti i obrnuto, u cilju održavanja normalne glukozne tolerancije.

Drugi parametar kapaciteta insulinske sekrecije, tzv. prva faza insulinskog odgovora, FPIR, izračunava se iz IVGTT-a, kao zbir koncentracija insulina u prvih par minuta nakon intravenskog bolusa glukoze. Analogno akutnom insulinskom odgovoru, AIR, pokazano je da i ovaj indeks značajno korelira sa drugim indeksima kapaciteta insulinske sekrecije, HOMA- $\beta$ C,  $\Delta I_{30}/\Delta G_{30}$ , ali korelacija sa HOMA- $\beta$ C opada u slučaju oštećene glukozne tolerancije, što je najverovatnije posledica toga da na nivo HOMA- $\beta$ C više utiče glikemija našte, nego sam kapacitet insulinske sekrecije (333).

Iz tog razloga, u ovom radu, u svih ispitanika je urađen intravenski test tolerancije glukoze, modifikovan prema EGIR RISC protokolu (305), iz koga su određena oba parametra rane insulinske sekrecije, akutni insulinski odgovor, AIR i prva faza insulinskog odgovora, FPIR. Rezultati u okviru ovoga rada pokazuju značajno niži kapacitet insulinske sekrecije u bolesnika sa AB i BKP u odnosu na zdrave ispitanike (*Tabela 2, 3 i 4, Grafikoni 4 i 5*).

Ispitivanja rađena proteklih godina su pokazala da je oštećena insulinska sekrecija povezana sa povećanom incidencom različitih oblika demencije, uključujući i AB. U velikoj populacionoj prospektivnoj Švedskoj studiji u 2300 muškaraca starijih od 50 godina, na početku istraživanja određen je parametar kapaciteta insulinske sekrecije AIR, pokazatelj insulinske senzitivnosti, HOMA-IR i test tolerancije na glukozu (334). Nakon 32 godine praćenja u 102 ispitanika je dijagnostikovana AB, 57 sa vaskularnom demencijom i njih 394 ispitanika je imalo demenciju ili kognitivnu disfunkciju druge etiologije. Rezultati ove studije su pokazali, nakon izjednačavanja ispitanika po godinama starosti, ITM, vrednostima sistolnog krvnog pritiska, ukupnog holesterola u serumu, navikama pušenja, stepenu obrazovanja, a i nivou insulinske senzitivnosti, da je nizak insulinski odgovor na početku ispitivanja bio jasan prediktor kasnijeg ispoljavanja AB. Ova povezanost je bila utoliko veća ukoliko su ispitanici bili nosioci APOE  $\epsilon$ 4 alela. Istovremeno, kapacitet insulinske sekrecije, intolerancija na glukozu i procenjena IR su korelirali sa povišenim rizikom za razvoj bilo kog navedenog oblika demencije i kognitivne disfunkcije. Ovi rezultati sveukupno sugerišu na uzročnu povezanost metabolizma insulina i patogeneze AB. Navedena studija je ujedno i jedina u dostupnoj literaturi, koja se bavila navedenom problematikom. Stoga, detaljni mehanizmi patofiziološke povezanosti insulinske sekrecije i ispoljavanja kognitivne disfunkcije, još uvek nisu dovoljno razjašnjeni.

U tom smislu, i rezultati u okviru ovoga rada pokazuju značajno niži nivo oba parametra kapaciteta insulinske sekrecije, AIR i FPIR, u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB u poređenju sa zdravim ispitanicima. Takođe, pokazana je vrlo visoka korelacija ova dva indeksa kapaciteta insulinske sekrecije, AIR i FPIR ( $r=0.772$ ,  $p<0,01$ ). Međutim, nije zabeležena značajna povezanost između oba parametra kapaciteta insulinske sekrecije, AIR i FPIR i nivoa insulina u CST, kao ni povezanost sa nivoom adiponektinom u serumu (*Tabela 5,6,9,10*). S druge strane, binarnom regresionom analizom je

uočeno da pokazatelj prve faze insulinske sekrecije, FPIR predstavlja značajnu varijablu u predikciji razvoja kognitivne disfunkcije (Tabela 13). Istovremeno, u modelu stablaodlučivanja, urađenom u cilju dopune regresionoj analizi, navedeni pokazatelj se izdvojio kao najznačajnija ispitivana metabolička varijabla u predikciji dijagnoze kognitivne disfunkcije (Tabela 14). U celini, u naših ispitanika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB, koji se ujedno bili i nedijabetičari, je uočen snižen kapacitet insulinske sekrecije uz postojanje IR u poređenju a kontrolnom grupom, što sugerise da u ovih bolesnika iako snižen rani insulinski odgovor još uvek u mogućnosti da kompenzuje sniženu insulinsku senzitivnost, registrovanu u naših bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, a imajući u vidu da su svi bili euglikemični i normouhranjeni. Istovremeno, imajući u vidu da neuroni imaju zajedničke karakteristike sa  $\beta$  ćelijama pankreasa, pokazano je da najverovatnije evolutivno potiču od zajedničkog pretka, insulin-produkujućeg neurona, postoji mogućnost da patogenetski mehanizmi ostrvaca pankreasa mogu imati analogiju, ali i važnu ulogu u procesu neurodegeneracije i kognitivnom opadanju (335).

Noviji radovi ukazuju da i u predisponiranih osoba, nedijabetičara, IR sa kompenzatornom hiperinsulinemijom može biti udružena sa pojavom gojaznosti, poremećajima metabolizma lipoproteina dovodeći pri tome do značajnog povećanja rizika za razvoj kognitivne disfunkcije (15,336). Međutim, nije dovoljno ispitano da li se aterogeni uticaj poremećaja insulinske senzitivnosti i povišene insulinemije ostvaruje preko opisanih poremećaja metabolizma lipida i prisustva abdominalne gojaznosti i u tom smislu složeni mehanizmi kojima poremećaji insulinske senzitivnosti mogu ostvarivati svoj uticaj u nastanku kognitivne disfunkcije, BKP i AB, još uvek nije do kraja proučen. Istovremeno, uprkos veoma opsežnim i detaljnim studijama o uticaju određenog lipidnog profila i promene nivoa pojedinačnih frakcija lipoproteina u ispoljavanju BKP i AB, u potpunosti nije razjašnjena uloga i značaj koji lipidni status ima u samom procesu ateroskleroze cerebralne cirkulacije.

Naime, još 1988. godine, Reaven je pojavu karakteristične udruženosti hiperinsulinemije, hiperglikemije, IR, povišenog nivoa triglicerida i VLDL, sniženog nivoa HDL-h i hipertenzije u iste osobe označio terminom Sindrom X (34,337). On je pokazao da je u osnovi svih navedenih poremećaja, odnosno da je njihova zajednička karakteristika IR sa kompenzatornom hiperinsulinemijom, i da su nastale promene posledica ovog osnovnog poremećaja senzitivnosti na insulin (34). S druge strane, postoji rastući broj epidemioloških dokaza koji govore u prilog povezanosti pojedinačnih komponenti MS i kognitivnog opadanja, odnosno razvoja BKP i AB. Stoga, pojedini autori, navedenu udruženost MS i kognitivne disfunkcije, vaskularne ili neurodegenerativne etiologije, nazivaju "metaboličko-kognitivni sindrom" (203). Novije studije koje su detaljnije ispitivale ove relacije su pokazale da bolesnici oboleli od AB imaju signifikantno niži nivo HDL-h i viši LDL-h u odnosu na zdrave ispitanike, što je uobičajen lipidni profil i u osoba sa MS (204). Istovremeno nivo apolipoproteina A1 (ApoA1) u serumu je bio značajno niži u ispitanika sa AB i visoko je korelirao sa kognitivnom deterioracijom (205). Interesantno je da je upravo navedeni profil lipidnih parametara (nizak HDL-h, povišen LDL-h, kao i niži nivo ApoA1) predstavlja dobro poznate faktore rizika za nastanak KB, kako u dijabetičara, tako i u nedijabetičara (206). Danas je poznato da osobe obolele od koronarne bolesti (KB) često imaju registrovane depozite A $\beta$  u mozgu, nalik onim u AB (201), kao i da je cerebrovaskularna bolest visoko povezana sa pojavom neuritičnih plakova (202).

Poznato je da holesterol osnovna komponenta ćelijske membrane i mijelina, a poznato je da se razlaganje APP u A $\beta$  upravo događa na membrani (191,192). Interakcija između

holesterola i APP je esencijalna za produkciju A $\beta$ , kao i njegov klirens. Istovremeno, pokazano je da se holesterol može sintetisati u mozgu, i da je homeostaza holesterola u CNS nezavisna od one na periferiji (175). Ekscesni moždani holesterol se transportuje kroz krvno-moždanu barijeru (KMB) u perifernu cirkulaciju, međutim mehanizam transporta je još uvek nejasan. Najverovatnije, oksidovana forma moždanog holesterola ili 24S-hidroksisterol, se transportuje olakšanom difuzijom, posredovana ApoE (187). On je solubilniji od holesterola, te se stoga lakše transportuje iz mozga, i u bolesnika sa AB je registrovan njegov povišen nivo, kako u CST tako i na periferiji, čak i u početnim stadijumima demencije. To se može interpretirati kao neuroprotektivni efekat, s obzirom da je pokazan neurotoksični efekat ovog holesterola u in vitro uslovima (175).

Novija zapažanja ukazuju da je holesterol jedan od centralnih igrača u amiloidnoj kaskadi. Naime, ovaj amiloidni put započinje povećanjem nivoa A $\beta$  oligomera, koji menjaju metabolizam ćelijskog holesterola, dovodeći do smanjenja nivoa holesterola u neuronima, što sa svoje strane utiče na započinjanje procesa hiperfosforilacije tau, alteracije sinaptičkog plasticiteta i konačno neurodegeneracije. U celini, moguće je da nivo A $\beta$  oligomera, koji raste starenjem, menja homeostazu holesterola, koja se može delimično kompenzovati APOE posredovanim preuzimanjem HDL-h iz astrocita. Smanjena sposobnost APOE da obezbedi generisanje HDL-h, može rezultirati ranijim poremećajem homeostaze holesterola u neuronima, i posledičnog razvoja taupatije (220).

U velikoj autopsijskoj seriji u ispitanika starijih od 40 godina, pokazano je da je povišen nivo ukupnog holesterola povezan sa deponovanjem amiloida u mozgu, ali samo osoba mlađih od 55 godina (338). Naime, u ovoj grupi ispitanika, deponovanje amiloida se utrostručuje sa povećanjem holesterola od samo 10%. Ovaj rezultat je konzistentan sa nalazom prethodnih studija, da povišen nivo holesterola u srednjem životnom dobu predstavlja rizik za kasniji razvoj AB. S druge strane, u Framingamskoj studiji je pokazano da ispitanici sa urednim nivoom ukupnog holesterola imaju lošije rezultate na neuropsihološkim testiranjima u odnosu na ispitanike sa graničnim, kao i povišenim vrednostima holesterola (214).

S druge strane, rezultati studija koje su ispitivale povezanost nivoa holesterola i kognitivne disfunkcije su prilično nekozistentni i kontradiktorni. U eksperimentalnim studijama je pokazano da raniji početak AB postoji u onih bolesnika sa povišenim vrednostima ukupnog holesterola, a koji su nosioci APOE  $\epsilon$ 4 alela (208). Iako je u većini epidemioloških studija uočen jasan uticaj hiperholesterolemije i razvoja BKP i AB (211,339-341,342), publikovane su i studije u kojima nisu potvrđene navedene relacije. U tom smislu je u velikoj Finskoj prospektivnoj populacionoj studiji pokazano da povišen nivo ukupnog holesterola u srednjem ili ranijem starijem životnom dobu predstavlja faktor rizika za razvoj AB u kasnijim godinama (279), ali i u novijim presečnim i prospektivnim studijama (211,342). S druge strane, u studiji Reitz i saradnika nije uočen efekat holesterola i triglicerida na kognitivne sposobnosti u starijih osoba (343), dok je u drugoj publikaciji istih autora pokazano da povišene vrednosti ukupnog i LDL-h ostvaruju protektivan efekat, odnosno smanjuju rizik za AB (344), ali i demenciju bilo koje etiologije (344). Istovremeno, u Hisayama studiji sprovedenoj na Japanskoj populaciji, nakon 7 godina praćenja, nije prikazana ova povezanost, kao ni u velikoj Framingamskoj kohorti (214, 346). Ovakvi rezultati su dobijeni i u Honolulu-Asia Aging studiji, velikoj prospektivnoj populacionoj studiji (224). Naime, u ovoj studiji je pokazano da od 7 ispitivanih vaskularnih faktora rizika, jedino povišen nivo ukupnog holesterola i triglicerida nije povezan sa povećanim rizikom za



razvoj AB, već isključivo demencije vaskularnog tipa. Moguće objašnjenje za navedenu koliziju rezultata je razlika u karakteristikama samih ispitanika i dužini trajanja njihovog praćenja. Istovremeno, trebalo bi uzeti i u razmatranje da su pojedine studija analizirale vrednosti lipidnih parametara u osoba koje su već obolele od AB, te je stoga teško napraviti distinkciju da li su promene u lipidogramu uticale na razvoj i progresiju AB, li je pak AB, per se prouzrokovao promene u metabolizmu lipida.

Veliki broj studija je ispitivao uticaj APOE genotipa i njegovu povezanost sa nivoom lipida u serumu na razvoj kognitivne disfunkcije. I ovde su dobijeni oprečni rezultati (339,342,347,348). Pokazano je da se nivo ukupnog holesterola razlikovao u zavisnosti od APOE genotipa, pola, godina starosti, kao i stadijuma AB. U novijoj populacionoj studiji sprovedenoj na ispitanicima starijim od 70 godina koji su praćeni 18 godina, pokazano je da povišen nivo holesterola u 70., 75. i 79. godini života je, zapravo, protektivan faktor, odnosno smanjuje rizik za pojavu demencije u starosti između 79 i 88 godina. Ova povezanost je registrovana isključivo u nepušača, ali nema podataka o povezanosti nivoa triglicerida i pojave demencije u ovih ispitanika (345).

Ispitivanja prognostičkog značaja drugih lipoproteinskih frakcija u nastanku kognitivne disfunkcije u nedijabetičara su pokazala da snižen nivo ukupnog holesterola uz nizak HDL-holesterol (h) povećava rizik za razvoj AB (125), dok je u drugim studijama to bio povišen nivo ukupnog holesterola uz visok LDL-holesterol (h) (207,213). Uočena je jasna korelacija između povišenih vrednosti triglicerida i kognitivnog opadanja i razvoja demencije (224). Kao što je već navedeno, osobe sa kognitivnom disfunkcijom često imaju lipidni profil sličan osobama sa KB, odnosno imaju signifikantno niži nivo HDL-holesterola i viši LDL-holesterol u odnosu na zdrave ispitanike (205,206). Istovremeno, pokazano je da je nivo ApoA1 u serumu značajno niži u ovih osoba i da visoko korelira sa kognitivnom deterioracijom (205). Ova "vaskularna hipoteza", koja se odnosi na poznate vaskularne faktore rizika, povišen nivo ukupnog holesterola, nizak HDL-h, visok LDL-h uz postojanje T2D, povišenog krvnog pritiska, atrijske fibrilacije i ateroskleroze, i njihov uticaj na razvoj kognitivne disfunkcije je potvrđena u više studija (15,205,206,207,213,336).

S druge strane, dobro je poznato da u bolesnika sa T2D, u čijoj osnovi je IR, često postoji i poremećaj na nivou metabolizma lipida. U tom smislu je i pokazano da čak u 55-70% bolesnika sa T2D postoji neki od navedenih poremećaja metabolizma lipida (204,309,349).

Međutim, uloga navedenih poremećaja lipoproteina u nastanku kognitivne disfunkcije u IR, nije u potpunosti poznata. Sa druge strane, nije sasvim razjašnjena ni uloga poremećaja insulinske senzitivnosti, odnosno IR u nastanku navedenih promena u metabolizmu lipoproteina u T2D. Nephodno je napomenuti da u dijabetesu postoji i niz drugih, nelipidskih aterogenih faktora koji mogu povećavati osnovni rizik za razvoj AB, kao što su produkti glikozilacije, mikroangiopatija, inflamacija, hipertenzija i oksidativni stres (317).

Većina istraživača je pokazala da je u dijabetesu najveći poremećaj metabolizma lipoproteina upravo na nivou triglicerida (204) što je u saglasnosti sa studijama koje su sugerisale da je hipertrigliceridemija u suštini deo sindroma IR i MS (204). Intenzivna istraživanja u ovoj oblasti poslednjih godina identifikovala su osim povišenog nivoa triglicerida, i sniženi HDL i "male geste" LDL, kao osnovne karakteristike dislipoproteinemije u T2D. U okviru poremećaja metabolizma lipoproteina poseban značaj se pripisuje smanjenju nivoa holesterola vezanog za lipoproteine visoke gustine (high density lipoprotein, HDL) i triglicerida, kao i strukturnim promenama lipoproteina visoke gustine,

niske (low density lipoprotein, LDL) i vrlo niske gustine (very low density lipoprotein, VLDL), koji otežavaju eliminaciju aterogenih lipidnih partikula, naročito u T2D (350,351,352).

Iz tog razloga, u ovom radu, u svih ispitanika je urađen lipidni profil koji pokazuje značajno više vrednosti nivoa ukupnog holesterola i LDL-h, uz niže vrednosti HDL-h u grupi ispitanika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB u odnosu na zdravu kontrolu, dok se nivo triglicerida nije razlikovao među grupama (*Tabela 2,3 i 4, Grafikon 9*), što je u saglasnosti sa rezultatima dosadašnjih studija u kojima je u bolesnika sa kognitivnim opadanjem registrovan povišen nivo ukupnog holesterola i LDL-h uz nizak HDL-h (15, 205,206,207,213,336).

Obzirom da do sada nije sasvim razjašnjena uloga IR i sniženog kapaciteta insulinske sekrecije u nastanku poremećaja metabolizma lipoproteina, za koje je prema "vaskularnoj hipotezi" pokazano da mogu postojati u BKP i AB, a u cilju ispitivanja determinanti uticaja IR i kapaciteta rane faze insulinske sekrecije na ispoljavanje kognitivne disfunkcije, u radu je analizirana i povezanost ispitivanih parametara insulinske senzitivnosti i pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije u bolesnika sa BKP i AB, sa detektovanim promenama u metabolizmu lipoproteina.

Prema dobijenim rezultatima u okviru ovoga rada, u bolesnika sa AB je uočena povezanost nivoa ukupnog holesterola, LDL-h i HDL-h ispitivanog indeksa insulinske senzitivnosti, M vrednost, ali ne i sa pokazateljem hepatičke IR, HOMA-IR (*Tabela 7*). Navedeni lipidni parametri nisu bili značajno povezani sa parametrima insulinske senzitivnosti u grupi bolesnika sa BKP (*Tabela 8*). S druge strane, u ovoj grupi bolesnika, nije zabeležena povezanost nivoa triglicerida i oba parametra insulinske senzitivnosti, u bolesnika sa BKP i AB (*Tabela 7,8*). Dodatno, kada smo uporedili povezanost ispitivanih lipoproteina i parametara rane faze insulinske sekrecije, AIR i FPIR, u grupi bolesnika sa AB, nije uočena korelacija navedenih parametara (*Tabela 9*). U grupi bolesnika sa BKP uočena je značajna povezanost ukupnog holesterola, HDL-h, LDL-h sa AIR, ali ne i sa prvom fazom insulinske sekrecije, FPIR (*Tabela 10*). Nivo triglicerida nije bio povezan ni sa jednim parametrom insulinske sekrecije (*Tabela 9,10*).

Sa druge strane, analizirajući povezanost nivoa insulinemije i uočenih poremećaja metabolizma lipoproteina, bolesnika sa BKP uočeno je da nivo bazalne insulinemije bazalno korelirao sa nivoom HDL-h, ali ne i sa nivoom ukupnog holesterola, LDL-h i triglicerida (*Tabela 10*). U grupi bolesnika sa AB, nije uočena značajna povezanost nivoa insulina na periferiji i analiziranih lipidnih parametara (*Tabela 9*).

Ispitivanja proteklih godina, iako vrlo opsežna, ipak nisu sasvim rasvetlila složene interakcije IR i poremećaja metabolizma lipoproteina, kako u dijabetičara, tako i u nedijabetičara. Pozanto je da je karakteristični nalaz u osoba sa T2D uključuje nalaz sniženog nivoa HDL-h i povišenog nivoa VLDL, ređe i LDL-h (204). Neophodno je napomenuti da nivo holesterola u serumu reflektuje nivo svih lipoproteina, ne samo LDL-a, tako da povišenje ukupnog holesterola može, delom ukazivati i na povišenje trigliceridima bogatih lipoproteina (204).

Rezultati našeg rada su pokazali pozitivnu korelaciju periferne insulinske senzitivnosti, M vrednost i nivoa ukupnog holesterola, ali samo u uznapredovaloj kognitivnoj disfunkciji, dok se navedena povezanost nije zapazila i kod rane kognitivne disfunkcije, BKP (*Tabela 7,8*). Takođe, nije uočena povezanost nivoa ukupnog holesterola i bazalne

hiperinsulinemije (*Tabela 9,10*). Međutim, uočena je značajna povezanost vrednosti ukupnog holesterola i parametara rane faze insulinske sekrecije, AIR (*Tabela 11*).

Međutim, poslednjih godina je naročito ukazano na značaj strukturnih promena LDL, ali i HDL partikule u nastanku ateroskleroze. U tom smislu, studije koje su se bavile ovim istraživanjima su pokazale da insulinemija korelira sa "malim gustim" LDL u nedijabetičara (329,353). Istovremeno, pokazano je da su u osoba sa, pre svega KB, bez obzira da li imaju dijabetes ili ne, često prisutne "male guste" LDL, koji imaju izrazito visok aterogeni potencijal, a rezultati novijih istraživanja ukazuju da ova pojava postoji i u AB (354,355).

Povezanost strukturnih promena LDL-a i insulinske senzitivnosti merene klamp tehnikom pokazana je u tri studije (356,357,358).

Poslednjih godina ukazano je i na značaj postprandijalne lipemije ne samo za razvoj ateroskleroze, već i u generisanju trigliceridima bogatih lipoproteina, što za posledicu ima i već opisane strukturne promene LDL i HDL partikule. Naime, stepen porasta postprandijalne lipemije je značajno veći u bolesnika sa T2D, a korelira i sa hiperinsulinemijom. Istovremeno je pokazano i da IR i/ili hiperinsulinemija per se mogu biti glavni denominator brzine uklanjanja trigliceridima bogatih lipoproteina u postprandijalnom metabolizmu (309).

Epidemiološke studije su ukazale na čestu negativnu korelaciju nivoa insulina i nivoa HDL-h, kako u nedijabetičara (34,359), tako i u dijabetičara (77).

Međutim, mehanizmi kojima bi IR i povišen nivo insulina mogli dovoditi do sniženja HDL-h u ovih osoba nisu sasvim rasvetljeni. Prethodna istraživanja (350) su pokazala da u T2D, uprkos pojačane sinteze postoji snižen nivo HDL-h koji je rezultat pojačane Apo A1/HDL degradacije koja se ne može nadoknaditi ni pojačanom sintezom Apo A1 i HDL-a i u dijabetičara i u nedijabetičara. Naime, pokazano je da postoji snažna korelacija povišenog nivoa insulina i sniženog nivoa ApoA1 i HDL-h. Sa druge strane, pokazano je da u uslovima IR i kompenzatorne hiperinsulinemije postoji ubrzana lipoliza VLDL-a što usporava transfer apolipoproteina i estara holesterola u HDL, a krajnji rezultat je povišen nivo VLDL-a i snižen nivo HDL-h, ali i da je aktivnost hepatičke lipaze koja reguliše klirens HDL-a (350) značajno povećana u stanjima hiperinsulinemije (359). Iz navedenog proizilazi da u uslovima hiperinsulinemije dolazi do značajnog poremećaja reverznog puta holesterola (ka jetri) sniženjem nivoa HDL-h i ApoA1 (361).

U većini presečnih studija u kojima su evaluirane osobe starije od 75 godina je pokazano da je viši nivoa HDL-h bio u vezi sa boljim rezultatima na kognitivitivnom testiranju (208,209,210). Dodatno, uočena je povezanost niskih vrednosti HDL-h i ispoljavanja BKP (207,211,212). Povišen nivo HDL-h značajno snižava rizik za razvoj demencije, nezavisno od APOE genotipa i drugih kofaktora (213). S druge strane, u nekim većim populacionim studijama praćenja, nije uočena signifikantna povezanost nivoa HDL-h i incidence demencije, kako AB, tako i vaskularne etiologije (214,215). Međutim, pojedini autori su pokazali da osobe sa AB imaju niži nivo HDL-h u serumu i CST u odnosu na osobe bez kognitivne disfunkcije (216), kao i da je stepen sniženja nivoa HDL-h u vezi sa stepenom uznapredovalosti AB (205). Važno je naglasiti da u CST se nalazi samo HDL-h, ali ne i LDL-h, ili VLDL (217). Prethodne studije su ukazale na jasnu korelaciju između HDL-h u CST i serumu, za razliku od LDL-h, gde nije uočena navedena linearna povezanost (218), iz čega proizilazi da je snižen nivo HDL-h u CST, povezan sa nižim vrednostima HDL-h na periferiji, a da zajedno predstavljaju prediktore kognitivne deterioracije.

Rezultati u okviru našeg rada su pokazali slične rezultate. Naime, u bolesnika sa BKP i AB nivo HDL-h je značajno niži u odnosu na zdrave ispitanike (*Tabela 2,3 i 4, Grafikon 9*). Istovremeno, uočena je korelacija insulinske senzitivnosti, M vrednosti, ali i bazalne insulinemije i nivoa HDL-h, ali ne i HOMA-IR, (*Tabela 7,8*). Takođe, pokazana je povezanost nivoa HDL-h i parametara prve faze insulinske sekrecije, AIR u bolesnika sa BKP, ali ne i AB (*Tabela 9,10*).

U dosadašnjim istraživanjima postoje neslaganja o prisutnosti i ulozi poremećaja na nivou LDL-h u T2D, ali rezultati velike studije objavljeni još pre dvadesetak godina pokazuju da u T2D postoji povišen nivo LDL-h (362). Izgleda da u T2D postoji pojačana produkcija uz snižen klirens LDL-a i da velikim delom ovi poremećaji zavise od stanja glikoregulacije (354,363). Sa druge strane, pokazano je i da smanjeni klirens LDL-a može biti povezan sa povišenjem nivoa insulina, ali u nedijabetičara (354).

Naši rezultati su pokazali da u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB nivo LDL-h značajno viši u odnosu na zdrave ispitanike (*Tabela 2, 3 i 4, Grafikon 9*), kao i povezanost povišenog nivoa LDL-h i pokazatelja insulinske rezistencije, M vrednosti, ali ne i HOMA-IR u bolesnika sa AB (*Tabela 7*). Istovremeno, uočena je povezanost nivoa LDL-h i parametra rane faze insulinske sekrecije, AIR u bolesnika sa BKP (*Tabela 10*). U modelu stabla odlučivanja, LDL-h se izdvojio kao četvrta metabolička varijabla po redu u predikciji dijagnoze kognitivne disfunkcije, iza FPIR, Ip(a) i HOMA-IR (*Tabela 10*).

S druge strane, pokazano je da je nivo VLDL-triglicerida determinisan brzinom sinteze VLDL-triglicerida u jetri, ali i brzinom odstranjivanja VLDL-triglicerida iz perifernih tkiva. (204,364). Istovremeno, koncentracija prisutnog insulina i raspoloživost supstrata su dva osnovna regulatora brzine odstranjivanja VLDL-triglicerida (204,364).

Takođe, pokazano je da u gojaznih nedijabetičara, osoba sa oštećenom tolerancijom glukoze i osoba sa T2D IR sa kompenzatornom hiperinsulinemijom značajno povećava sintezu VLDL-triglicerida u jetri. (204,364).

Udruženost hiperinsulinemije i hipertrigliceridemije nađena je i u velikim populacionim studijama (365,366), dok je u prospektivnim studijama pokazano da hiperinsulinemija prethodi pojavi hipertrigliceridemije (365,366).

Nivo triglicerida takođe predstavlja značajan faktor rizika za ispoljavanje kognitivne disfunkcije kako u T2D (223), tako i u osoba bez dijabetesa. Uočena je jasna korelacija između povišenih vrednosti triglicerida i kognitivnog opadanja i razvoja demencije (224). Homeostaza triglicerida zavisi od balansa između sekrecije triglicerida i lipolize, koja je izmenjena u MS i odogovorna je za ubrzavanje razvoja neurodegeneracije. Navedene promene u nivou lipida mogu biti u osnovi patogeneze AB, ali je opisano da i u FAB izmene u lipidogramu mogu prethoditi kognitivnim i neuopatološkim promenama (225). Međutim, precizni mehanizmi kojima A $\beta$  utiče na sekreciju VLDL i triglicerida nije u potpunosti rasvetljen. Moguće je da potencijalnu ulogu igra APOE, budući da se vezuje za A $\beta$  u mozgu, kao i da je sastavni deo pojedinih lipoproteina u serumu. Svakako, važno je naglasiti da je APOE neophodan za preuzimanje A $\beta$  od strane jetre (226), kao i da je jasno povezan sa sekrecijom VLDL-tgc u dozno-zavisnom odnosu. Na eksperimentalnom modelu je pokazano da dodavanje A $\beta$  VLDL partikulama dovodi do oštećenja intraćelijskog metabolizma i to u smislu da umesto njihove razgradnje u lizozomima nakon endocitoze posredovane LRP1 u fibroblastima i ćelijama hipokampusa, A $\beta$ -VLDL partikule se dominantno resekrećuju u

medijum analizirane kulture ćelija (227). Ovi nalazi sugerišu da bi hepatičko preuzimanje A $\beta$ -lipoproteinskih kompleksa, rezultovalo naglašenom sekrecijom VLDL partikula i posledičnim porastom triglicerida u serumu, koja prethodni depoziciji A $\beta$  (225).

Kao što je već navedeno, hipertrigliceridemija je sama po sebi, prepoznata kao jedan od igrača u patogenezi demencije (228), a jedan od potencijalnih patogenetskih mehanizama ove povezanosti je da lipoliza trigliceridima bogatih lipoproteina indukuje nastanak oksidativnog stresa i slobodnih radikala, naročito superoksidnog anjona, koji dovodi do endotelne disfunkcije (229). Još jedan dokaz o uticaju hipertrigliceridemije na kognitivno opadanje dolazi od istraživanja na animalnom modelu, gde je pokazano da trigliceridi dovode do smanjenog transporta leptina u mozak, vezujući se za njega direktno u cirkulaciji ili dejstvom preko leptinskih receptora lokalizovanih na KMB. Moguće je da leptinski transporter poseduje regulatorno mesto koje je kontrolisano trigliceridima (230).

U našem radu nije uočena značajna razlika u nivou triglicerida između bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom i zdravih ispitanika (*Tabela 2,3 i 4, Grafikon 9*). Dodatno, rezultati našeg rada nisu pokazali pozitivnu korelaciju između oba parametra insulinske senzitivnosti, M vrednosti i HOMA-IR, i nivoa triglicerida (*Tabela 7,8*). Takođe, uočena hiperinsulinemija u naših bolesnika sa BKP i AB nije korelirala sa nivoom triglicerida (*Tabela 7,8*). Nije uočena povezanost nivoa triglicerida i parametara rane faze insulinske sekrecije, AIR i FPIR (*Tabela 9,10*). U nekim radovima, takođe je pokazano da nema korelacije između Si (kao pokazatelja periferne insulinske senzitivnosti, merene metodom minimalnog modela) i triglicerida, dok drugi parametar procene insulinske senzitivnosti, HOMA-IR može najpre korelirati sa nivoom triglicerida (86), što se verovatno može objasniti činjenicom da HOMA-IR pre svega odražava insulinsku rezistenciju na nivou jetre u bazalnim uslovima (86) i da je sinteza triglicerida, odnosno VLDL-triglicerida određena supresijom neesterifikovanih masnih kiselina u uslovima očuvane insulinske sekrecije i senzitivnosti na insulin u jetri (367).

U našem ispitivanju u bolesnika sa AB nismo ni uočili povišeni nivo triglicerida uprkos nađenom povišenom nivou insulina, što je u saglasnosti sa prethodnim studijama o AB, koji nisu našli značajnu razliku u nivou triglicerida, uprkos ustanovljenom većem stepenu IR i kompenzatorne hiperinsulinemije u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom.

Prema prethodno iznetim rezultatima u okviru ovoga rada i u svetlu dosadašnjih istraživanja proizilazi da IR uočena u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB ostvaruje svoj aterogeni uticaj u većoj meri kroz poremećaje metabolizma različitih lipoproteinskih frakcija, kao i da uočene promene u nivou ispitivanih lipoproteina, u smislu povišenog nivoa ukupnog holesterola, LDL-h i sniženog HDL-h su povezane sa ispoljavanjem BKP i AB. Imajući u vidu da je u okviru nekih drugih studija pokazano da viši nivo IR sa kompenzatornom hiperinsulinemijom može amplifikovati poremećaje u metabolizmu lipida, kao i njihovu povezanost sa opsežnijom i intenzivnijim oblikom koronarne bolesti, ova očigledna komplementarnost u nalazu snižene insulinske senzitivnosti, kao i u lipidnom statusu, ukazuje na postojanje zajedničkih faktora rizika za razvoj koronarne bolesti i kognitivne disfunkcije, odnosno još jednu potvrdu opravdanosti definisanja metaboličko-kognitivnog sindroma.

U CST, najznačajniji apolipoproteini su apoE i apoA i oni su prisutni na lipoproteinima sekretovanim od strane astrocita, koji imaju denzitet sličan HDL-h u plazmi (196). ApoE je neophodan za preuzimanje lipoproteina preko LDL receptora i LRP-1 u CNS-u, najverovatnije u cilju posredovanja preuzimanja i redistribucije lipida i holesterola u

samom CNS-a, analogno dešavanjima na periferiji. ApoE dobijen postranslacionom obradom u CNS se razlikuje od onog u plazmi. On je osnovna komponenta VLDL i ima važnu ulogu u interćelijskom transportu holesterola i drugih lipida. Značajnost APOE u metabolizmu CNS je postala evidentna još početkom devedesetih godina prošlog veka, kada je uočena povezanost ApoE  $\epsilon 4$  alela i AB (197,368). Povezanost ovog alela i koronarne bolesti, kao i razvoja ateroskleroze primećena je još ranije, kada je pokazana značajnija povezanost koronarne bolesti i povišenog nivoa ukupnog holesterola, LDL-h i apolipoproteina B (ApoB) u ispitanika koji su bili homozigoti za ApoE  $\epsilon 4$  alel u odnosu na osobe koji su nosioci  $\epsilon 2$  i  $\epsilon 3$  alela (199, 369). Smatra se da ApoE, per se nije neophodan, ali ni dovoljan da uzrokuje kognitivnu disfunkciju i stoga se smatra faktorom rizika za pojavu kognitivnog slabljenja, a ne uzročnim faktorom.

Osobe sa APOE $\epsilon 4$  genotipom imaju niži nivo APOE u plazmi, najverovatnije usled izmenjene kinetike i transporta na periferiji, nasuprot  $\epsilon 2$  alelu, koji je u vezi sa višim vrednostima ApoE, iz čega se zaključuje da nosioci  $\epsilon 2/\epsilon 2$  genotipa imaju najviše vrednosti ApoE u serumu (197). Već je navedena uska povezanost ApoE $\epsilon 4$  alela i kognitivne disfunkcije. U tom smislu je uočeno da su pol i starosna dob važni modulatori ove povezanosti, odnosno da najčešće razvijaju BKP upravo osobe ženskog pola starije od 65 godina, nosioci APOE $\epsilon 4$  (21).

Postoji nekoliko mehanizama kojima se može objasniti uticaj ApoE na mozak osoba obolelih od AB, koji uključuju ApoE  $\epsilon 4$ -posredovanu agregaciju amiloida, ili tau hiperfosforilaciju. Kao što je već navedeno, razlikuju se tri osnovne izoforme ApoE u ljudi (196),  $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$  i  $\epsilon 4$ , i kvantitativne izmene nivoa ovih izoformi su od ključnog značaja za lipidnu homeostazu u mozgu. ApoE  $\epsilon 4$  alel je povezan sa povišenim nivoom ukupno holesterola, LDL-h i ApoB u većini populacija (370), kao i povećanim stvaranjem amiloidnih plakova i povišenim nivoom A $\beta 40$  u mozgu obolelih od AB (371).

Do danas, rezultati studija o povezanosti nivoa ApoE i ispoljavanja AB su prilično nekonzistentni. U pojedinim studijama je zabeležena povišena koncentracija ApoE u bolesnika sa AB (372), dok je u drugim pokazano da nema razlike u nivou ApoE u bolesnika sa AB u odnosu na zdravu kontrolu, što je i potvrđeno u velikoj autopsijskoj seriji (249). Međutim, najveći broj studija ukazuje na dominantnu ulogu ApoE genotipa na nivo ApoE kako u serumu sa AB, tako i u zdravih ispitanika (197). Naime, nivo ApoE u serumu je bio niži, uz veću učestalost  $\epsilon 4$  alela u bolesnika sa AB u poređenju sa zdravim ispitanicima. U velikoj Roterdamskoj studiji nivo ApoE je bio značajno niži u bolesnika sa AB u odnosu na kontrolnu grupu, nakon izjednačavanja za godine starosti i pol, dok je pokazana granična značajnost, nakon izjednačavanja za ITM i nivo albumina (373). Istovremeno, u velikoj Evropskoj studiji, sprovedenoj na 9 populacija, prikazan je snižen nivo ApoE u serumu u osoba obolelih od AB, ali su istovremeno,  $\epsilon 4$  i koncentracija ApoE značajno korelirale sa ispoljavanjem AB (374). Navedena nekonkluzivnost u rezultatima studija se najverovatnije objašnjava različitim populacionim grupama ispitanika.

S druge strane, pokazano je da bolesnici sa AB, koji nisu homozigoti za ApoE  $\epsilon 4$  alel, imaju višu insulinemiju uz redukovano cerebrospinalna tečnost/plazma odnos insulina, dok homozigoti ApoE  $\epsilon 4$  alel oboleli od AB imaju uredne vrednosti ovih parametara (315).

Ranije studije su pokazale da su povišene vrednosti lipoproteina (a) (Lp(a)) povezane sa povećanim rizikom za razvoj ateroskleroze, KB i kardiovaskularne bolesti (375). Za razliku od drugih lipoproteina, koncentracija Lp(a) u plazmi je genetski determinisana na apo(a) genu

ili drugim sekvencama koje se nalaze unutar ili su blizu apo(a) lokusa. Naime, apo(a) gen je izrazito polimorfan u veličini, i pokazano je da je nivo Lp(a) u plazmi obrnuto proporcionalna veličini apo(a) (376). Apo (a) je detektovana u mozgu primata, što je sugerisalo da je i Lp(a) (koje takođe mogu biti nosioci ApoE) uključen u metabolizam lipoproteina u mozgu (377).

Novije studije su pokazale da je koncentracija Lp(a) u serumu značajno veća u bolesnika sa vaskularnom demencijom, kao i kardiovaskularnim oboljenjima u odnosu na zdrave osobe (315). U nekoliko studija je uočena klinička ekspresija AB u bolesnika sa cerebralnim infarktom, kada je i nivo Lp(a) prvi put evaluiran kao mogući faktor rizika za ispoljavanje AB (379). U novijoj studiji je prikazano da je zapravo, povišen nivo Lp(a) dodatni faktor rizika za razvoj AB sa kasnim početkom, ali samo u nosioca ApoE  $\epsilon$ 4 alela, dok, s druge strane, u osoba bez ApoE  $\epsilon$ 4 alela starijih od 80 godina, predstavlja protektivan faktor (379). Istovremeno, u ovoj studiji je analiziran i polimorfizam apo(a) gena, i nije pokazana značajna razlika u prosečnoj dužini apo(a) proteina u bolesnika sa AB u odnosu na kontrolnu grupu. S druge strane, rezultati novijih istraživanja se pokazali da postoji značajna nelinearna povezanost nivoa Lp(a) i povećanog rizika za razvoj AB, nezavisno od ApoE genotipa, ali zavisno od godina starosti (381). Postoje i studije, čiji rezultati nisu pokazali značajnu povezanost nivoa Lp(a) i kognitivne disfunkcije nakon 3 godine praćenja (382).

Patofiziološki mehanizmi, kojim bi se objasnila povezanost povišenog nivoa Lp(a) i ispoljavanja AB još nisu u potpunosti rasvetljeni. Kliničke i epidemiološke studije su pokazale da hronična inflamacija predhodi kliničkom ispoljavanju AB, sugerišući na drugu moguću relaciju između povišenog nivoa Lp(a) i AB (208). Naime, povišena koncentracija Lp(a) je registrovana u velikom broju kliničkih i subkliničkih hroničnih inflamatornih oboljenja. Konačno, prethodne studije su pokazale da osobe sa cerebralnom ishemijom, naročito lakunarnim infarktima češće obolevaju od AB (378). Imajući u vidu da povišen nivo Lp(a) u serumu generalno, povećava rizik za razvoj moždanog udara, moguće je da igra značajnu ulogu i u pojavi AB (322).

Rezultati ranijih studija su prikazali da je nivo apoA1 u serumu bio značajno niži u ispitanika sa AB i visoko je korelirao sa kognitivnom deterioracijom (205), koji je inače, poznati faktor rizika za nastanak KB, kako u dijabetičara, tako i u nedijabetičara (206), ali nije još uvek u potpunosti rasvetljeno da li takav značaj ima i za AB. Pokazano je da nosioci ApoE  $\epsilon$ 4 alela imaju niže vrednosti ApoAI i HDL-h, a više ApoB u odnosu na osobe bez kognitivne disfunkcije (383). Poznato je da ApoB predstavlja bolji parametar za određivanje broja LDL partikula od non-HDL holesterola, naročito u osoba sa strukturnim promenama LDL, kao što je registrovano u IR, T2D i MS (384). Istovremeno, u velikoj CARDS studiji je pokazano da odnos ApoB/ApoA1 predstavlja najbolji prediktor KB, kako u nedijabetičara, tako i u dijabetičara (385).

Iz tog razloga, u ovom radu je određen nivo apolipoproteina (ApoAI, ApoAII, ApoB, Lp(a) i ApoE) u svih ispitanika, koji pokazuje značajno niže vrednosti apoAI u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB u odnosu na zdrave ispitanike, dok su s druge strane uočene značajno više vrednosti ApoB, Lp(a) i Apo E u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom u odnosu na kontrolnu grupu. Dodatno, nije uočena značajna razlika u nivou ApoAII između ove dve grupe ispitanika (*Tabela 2.3 i 4, Grafikoni 10 i 11*).

Imajući u vidu da do sada nije sasvim razjašnjena uloga IR i sniženog kapaciteta rane faze insulinske sekrecije u nastanku navedenih poremećaja metabolizma apolipoproteina, a u cilju ispitivanja determinanti uticaja IR i kapaciteta insulinske sekrecije na ispoljavanje

kognitivne disfunkcije, u radu je analizirana i povezanost ispitivanih parametara insulinske senzitivnosti i pokazatelja kapaciteta rane faze insulinske sekrecije u ispitivanih bolesnika sa detektovanim promjenama u metabolizmu apolipoproteina.

Prema dobijenim rezultatima u okviru ovoga rada, u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, AB, uočena je značajna povezanost nivoa ApoAI i ApoE i ispitivanih indeksa insulinske senzitivnosti, M vrednosti i HOMA-IR, ali ne i u grupi bolesnika sa BKP (*Tabela 7,8*). S druge strane, ostali ispitivani apolipoproteini, ApoAII, ApoB, Lp(a) nisu korelirali sa navedenim parametrima insulinske senzitivnosti (*Tabela 7,8*). Dodatno, pokazana je korelacija nivoa ApoAI i ApoAII i ApoE, sa pokazateljima rane faze insulinske sekrecije, AIR i FPIR, u grupi bolesnika sa BKP (*Tabela 11*), dok nije uočena korelacija preostalih analiziranih apolipoproteina i parametrima insulinske sekrecije, kao ni u bolesnika sa AB (*Tabela 10,11*).

Istovremeno, nije registrovana je značajna povezanost nivoa apolipoproteina i bazalne insulinemije, u bolesnika sa BKP i AB (*Tabela 7,8*), ali je ApoB bio značajno povezan sa nivoom insulina u CST u bolesnika sa BKP, ali ne i u AB (*Tabela 11,12*).

Modelom stabla odlučivanja, vrednost Lp(a) se izdvojila kao treća po značaju metabolička varijabla u predikciji dijagnoze kognitivne disfunkcije, odmah iza pokazatelja hepatičke IR, HOMA-IR, i parametra prve faze insulinske sekrecije, FPIR (*Tabela 14*).

Ispitivanja proteklih godina su pokazala da i u nedijabetičara, IR sa kompenzatornom hiperinsulinemijom može biti udružena sa pojavom gojaznosti, dovodeći pri tome do značajnog povećanja rizika za razvoj demencije (15,336). Istovremeno novije studije su pokazale da je povišen indeks telesne mase (ITM) (299), kao i povišen obim struka (OS) (298) u vezi sa atrofijom temporalnog lobusa i smanjenim volumenom hipokampusa, karakterističnim nalazom u AB. Uočeno je i da gojaznost u srednjem životnom dobu, kao i vaskularni faktori rizika, povišen sistolni krvni pritisak i povišen nivo ukupnog holesterola predstavljaju značajne faktore rizika za razvoj demencije i svaki pojednični faktor povećava ovaj rizik za oko dva puta (248). Većina autora smatra da gojaznost nije dominantni faktor rizika za razvoj kognitivne disfunkcije (325), ali je ipak, pokazano da povišen ITM, predstavlja nezavisan faktor rizika za pojavu demencije (250). Ova korelacija je bila izraženija u studijama čiji su ispitanici bili mlađe starosne dobi i sa dužim periodom praćenja bolesnika (233,326).

Poznato je da je ITM predstavlja dobar pokazatelj ukupne gojaznosti u opštoj populaciji. Naime, uočena je dobra korelacija ITM i ukupne gojaznosti u zdravih osoba, ali je navedena povezanost značajno smanjena u pojedinim patološkim, ali i fiziološkim stanjima, kao što je starenje (386). Prethodno je pokazano da u starijih osoba sa umerenom ili uznapređovalom demencijom, ITM je od manjeg značaja u odnosu na procenat telesnih masti, imajući u vidu da s godinama dolazi do zamene bezmasne telesne mase (FFM) masnim tkivom (FM) (387). Neophodno je naglasiti da su aktuelne preporuke za ITM i OS zasnovane na rezultatima epidemioloških studija sprovedenih u populaciji srednje starosne dobi, i da za sada ne postoji konsenzus za starije osobe (386). Stoga, granične vrednosti preporučene za ITM imaju manju preciznost kod procene stanja predgojaznosti i gojaznosti u starijih osoba.

Povezanost ITM i kognitivne funkcije je kompleksna i predmet je opsežnih istraživanja. Uočeno je da u mlađem životnom dobu, viši ITM češće dovodi do razvoja demencije u kasnijim godinama, dok je kod starijih osoba, viši ITM zapravo protektivan i u vezi je sa boljim kognitivnim sposobnostima i nižom stopom mortaliteta. Međutim, uočeno je



da ITM, u opsegu prekomerne uhranjenosti prema WHO (25–29.9 kg/m<sup>2</sup>), ima čak najnižu stopu mortaliteta među mlađim odraslim osobama (249-252). Termin “paradoks gojaznosti” se odnosi na prethodno uočen fenomen da osobe mlađe i starije životne dobi sa većom telesnom težinom imaju niži stepen mortaliteta, u odnosu na normalno uhranjene osobe (253). Stoga, u dostupnoj literaturi ne postoji dovoljno podataka o tzv. idealnom, odnosno preporučenom ITM, koji bi bio u vezi sa boljim kvalitetom života i nižim stepenom mortaliteta u osoba koje već boluju od demencije. Pojedini autori preporučuju da se za starije osobe koriste više granične vrednosti ITM (254). Kada je centripetalna gojaznost u pitanju, pokazano je da OS značajno varira sa godinama, što može bar donekle, objasniti “paradoks gojaznosti”(253). Istovremeno, promena telesnog sastava i smanjenje visine, koje su uobičajene u procesu starenja, dodatno doprinose slabljenju povezanosti ITM i procenta telesnih masti (388).

Rezultati studija sprovedenih poslednjih 20-ak godina su ukazali na dvosmernu inerakciju gojaznosti i demencije. U tom smislu je pokazano da progresija demencije uzrokuje gubitak u telesnoj težini, tako da osobe sa kognitivnim slabljenjem imaju niže vrednosti ITM u odnosu na svoje vršnjake (255,256). S druge strane, smanjenje ITM je povezano sa većim rizikom za razvoj demencije (257), a ovakav gubitak telesne težine može čak i 10 godina prethoditi dijagnozi demencije (258,259).

BKP, se smatra predvorjem demencije, ali neće sve osobe sa BKP progredirati u demenciju. Smatra se da je upravo gubitak telesne težine, odnosno nizak ITM prediktor konverzije BKP u AB (389). S druge strane, rezultati epidemioloških studija su pokazali da osobe koje izgube u telesnoj težini, ili održavaju telesnu težinu u normalnim granicama, mogu prevenirati ili bar odložiti pojavu BKP i AB. S druge strane, ukoliko gubitak telesne težine nastupi tek nakon postavljanja dijagnoze AB, onda on ubrzava kliničku progresiju bolesti (390).

U mlađim godinama, pokazano je da je viši ITM povezan sa većim morbiditetom i mortalitetom (261), ali i sa strukturnom promenama u mozgu i kognitivnim slabljenjem (262).

U srednjim godinama, viši ITM povećava rizik od razvoja demencije u kasnijem životnom dobu (248,253,264-266). U pojedinim studijama je uočena povezanost isključivo gojaznosti i demencije (248), dok je u drugim pokazan povećan rizik za kognitivno slabljenje i u osoba koje su prekomerne telesne težine (264). U novijem istraživanju, gojaznost u srednjim godinama se izdvojila kao jasan prediktor vakularnog oblika demencije, dok je oboljevanje od AB bilo čak i ređe kod ovih osoba.

Nakon srednjeg doba, rizik za nastanak demencije, prema različitim studijama je nekonzistentan i promena telesne težine ima različite obrasce ponašanja. Svakako, viši ITM u kasnijim godinama smatra se protektivnim faktorom (253,270,271). U tom smislu je i pokazano da prekomerno uhranjene i gojazne osobe starije od 65 godina ostvaruju bolji uspeh u pojedinim kognitivnim domenima u odnosu na normalno uhranjene osobe iste starosne dobi (272).

Nakon postavljanja dijagnoze demencije, dalji trend promene telesne težine je ponovo nepredvidiv. U tom smislu, u studiji Rosengrena i saradnika (265), u okviru koje nisu isključeni ispitanici sa dijagnostikovanom demencijom na početku perioda praćenja prikazana je povezanost ITM i demencije eksponencijalnom krivom. Međutim, u većini studija je odnos ITM u srednjim godinama, i rizik za razvoj demencije u kasnijim godinama prikazan U-

krivom, prema kojoj normalno uhranjene osobe imaju minimalni rizik od oboljevanja. Svakako, uočene relacije zahtevaju detaljniju evaluaciju, ako se uzme u obzir da dementne osobe najčešće gube u telesnoj težini. Naime, pokazano je da prethodno gojazne osobe, mogu da izgube i do 50 % telesne težine u predementnom periodu (229). Istovremeno je pokazano da upravo ovaj gubitak u telesnoj težini prethodi dijagnozi demencije i nekoliko godina (391).

U nekoliko studija je uočena razlika u uticaju ITM na pojavu demencije kod žena i muškaraca. Naime, pokazano je da osobe ženskog pola sa povišenim ITM imaju veći rizik za razvoj demencije u odnosu na osobe muškog pola odgovarajuće starosne dobi (264,269) što je uočeno i u velikoj Evropskoj populacionoj studiji, (EURODEM studiji (392). Međutim, u velikoj populacionoj studiji tokom 18 godina praćenja je pokazano da je ITM značajan prediktor razvoja demencije u žena, ali ne i u muškaraca (390). Slični rezultati su dobijeni i u Cache County Study (393). Dahl i saradnici su uočili da je viši ITM u kasnijem životnom dobu bio protektivan za nastanak kognitivne disfunkcije, ali nakon izjednačenja ispitanika prema polu, navedeni zaključak je potvrđen samo u žena (394). Ovakvi zaključci ukazuju na moguću povezanost gojaznosti, polne pripadnosti i rizika za razvoj demencije. Naime, postoji nekoliko hipoteza kojima se navedena korelacija može objasniti, uključujući različitu raspodelu telesnih masti u žena u odnosu na muškarace, najverovatnije hormonske etiologije (264,269), ili je razlog možda u činjenici da postoji veća verovatnoća da žene sa višim ITM žive preko 70. godine od muškaraca odgovarajućeg ITM (393).

Postoje potencijalno različita objašnjenja za dobijene diskrepantne rezultate u navedenim epidemiološkim studijama koje su se bavile problematikom relacije demencije i gojaznosti, a najpre se navodi različiti broj ispitanika uključeni u studije, sa različitom starosnom dobi i različitom dužinom praćenja ispitanika (396). S druge strane, smatra se da ima i više objašnjenja za potencijalni uticaj ITM na povećanje rizika za razvoj demencije (277,269,272,278). Najpre, IR, kako je već navedeno, može biti u osnovi patogeneze AB s jedne strane, a istovremeno je poznato da je detektovana u gojaznosti (279,280) i stoga, gojaznost indirektno, može delimično doprineti razvoju demencije (281). Ipak, potvrđeno je da je samo prisustvo centripetalne gojaznosti, nezavisno od prisustva T2D i kardiovaskularnog komorbiditeta u osnovi navedene povezanosti (282). U prethodnim studijama je pokazano da je OS, pokazatelj abdominalne gojaznosti, bolji prediktor neželjenih kardiovaskularnih ishoda, ali i gojaznosti u poređenju sa ITM (283). Abdominalna gojaznost je komponenta MS, a takođe reflektuje stanje sistemske inflamacije, koje samo po sebi povećava rizik za nastanak demencije (284,285). Marker inflamacije, CRP je povišen u gojaznih osoba (286), ali je takođe u korelaciji sa kognitivnim opadanjem (287) i demencijom (284). Infalamacija je, kao što je već navedeno, zajednički imenilac gojaznosti i demencije (288).

Istovremeno, postoji rastući broj dokaza da adiponektin i leptin, adipocitokini sekretovani u masnom tkivu, ostvaruju protektivnu ulogu u razvoju AB (290,141,147,151,152). Leptin se vezuje za sopstvene receptore u hipokampusu i modulira ekscitabilnost neurona, povećavajući neuorgenezu, sinaptogenezu i prevenira smrt ćelija indukovanu A $\beta$  (291-294). S druge strane, adiponektin nema samo esencijalnu funkciju u održavanju sveukupne energetske homeostaze, već indirektno utiče na smanjenje rizika za ispoljavanje AB kroz redukciju poznatih metaboličkih faktora rizika za nastanak ove bolesti, IR, T2D, gojaznosti, ateroskleroze. Istovremeno, on ostvaruje protektivnu ulogu u neurotoksičnosti posredovanoj A $\beta$  (128). Međutim, kliničke studije u kojima je evaluiran uticaj adiponektina i leptina na razvoj AB su dali nekonzistentne i konfliktne rezultate (146,147

Pozanato je da je telesni sastav osobe determinisan polom, uzrastom i rasnom pripadnošću (302,303). U starijih osoba, ITM može da potceni pravi procenat masnog tkiva imajući u vidu da se procesom starenja bezmasna masa tela (FFM) zamenjuje masnom (FM) (259). Smanjenje FFM je uobičajena u starijih osoba, dominantno usled gubitka mišićne mase (258), ali i demineralizacija koštane mase, promene u hidraciji tkiva. Stoga, u cilju adekvatne procene promene telesnog sastava, neophodno je primeniti metodu bioelektrične impedance. U studiji koja je imala za cilj da ispita telesni sastav osoba obolelih od AB, osim nalaza nižih vrednosti ITM u ovoj grupi ispitanika u odnosu na zdravu kontrolu, uočeno je da je u žena bio značajnije izmenjen telesni sastav u odnosu na zdravu kontrolu. Naime, one su imale značajno višu FFM a nižu FM u odnosu na zdrave ispitanice. U muškaraca, izuzev nižeg ITM, nije zabeležen izmenjen telesni sastav u poređenju sa zdravim osobama. Neophodno je napomenuti, da su prilikom analize dobijenih podataka, ispitivani bolesnici grupisani po polu i kognitivnom statusu, ali nisu uzimani u obzir starost ispitanika i stepen fizičke aktivnosti (395).

U tom smislu, u naših ispitanika, koji su bili izjednačeni po ITM (*Tabela 2,3 i 4, Grafikon 12*), određen je telesni sastav i OS, kao pokazatelj rasporeda masnog tkiva. Rezultati su pokazali, a uzimajući u obzir polnu pripadnost, da su se muškarci izraženije razlikovali u odnosu na zdrave ispitanike od žena. Naime, u muškaraca sa kognitivnom disfunkcijom je zabeležena značajno manja FM, FFM i OS, dok se u žena ispitivani parametri nisu signifikantno razlikovali u odnosu na zdrave ispitanice (*Tabela 2, 3 i 4, Grafikoni 13,14,15 i 16*). Neophodno je naglasiti da su muškarci imali značajno niži MMSE od žena (rezultati nisu prikazani). Naši rezultati su konkluzivni sa rezultatima prethodnih studija, koji idu u prilog tome da osobe obolele od AB gube u telesnoj težini s progresijom bolesti, a uzimajući u obzir da je prosečna dužina trajanja bolesti u naših ispitanika ssa AB oko 2.5 godine i prosečan MMSE 18.3 S druge strane, pokazano je da su žene imale veću FM u odnosu na muškarce, dok su muškarci imali veću FFM, što je konzistentno sa rezultatima iz prethodnih studija (*Tabela 2, 3 i 4*).

Dosadašnja ispitivanja nisu sasvim razjasnila odnos gojaznosti i stepena IR sa kompenzatornom hiperinsulinemijom u bolesnika sa T2D. Sa druge strane, dobro je poznat efekat smanjenja telesne težine na smanjenje IR i nivoa insulina (397), a u skladu sa tim su i nalazi drugih autora koji pokazuju postojanje korelacije između stepena gojaznosti i IR u T2D (398) ukazuju da je u bolesnika sa T2D oko 60% postojeće IR rezultat dijabetesa per se, a 40% je rezultat gojaznosti. Sa druge strane, prema rezultatima istih istraživanja, korelacija između stepena IR i hiperinsulinemije i gojaznosti u bolesnika sa T2D postoji ukoliko je ITM > 28 kg/m<sup>2</sup>, dok se u bolesnika sa T2D i nedijabetičara sa nižim ITM ova korelacija više nije mogla uočiti.

Takođe, hiperinsulinemija i IR su zajedničke komponentne ne samo T2D, već i predijabetesa kao i gojaznosti (398). Proteklih godina brojnim istraživanjima je identifikovana karakteristična udruženost IR i njenog aterogenog uticaja i u nedijabetičara povezanog sa povišenim OS, povišenim nivoom insulinemije i povećanog rizika za razvoj kognitivne disfunkcije (339).

Obzirom da do sada nije sasvim razjašnjena uloga IR i sniženog kapaciteta insulinske sekrecije u nastanku gojaznosti, predominantno abdominalne, kao i promenama telesnog sastava, za koje je pokazano da mogu postojati u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, a u cilju ispitivanja determinanti uticaja IR i kapaciteta rane faze insulinske sekrecije na

ispoljavanje BKP i AB, u radu je analizirana i povezanost ispitivanih parametara insulinske senzitivnosti, pokazatelja kapaciteta insulinske sekrecije, nivoa bazalne insulinemije u ispitivanih bolesnika sa ITM, masom masnog tkiva i bezmasnom telesnom masom, kao i obimom struka, pokazateljem rasporeda masnog tkiva.

Prema dobijenim rezultatima u okviru ovoga rada, u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB, uočena je povezanost ITM i pokazatelja periferne insulinske senzitivnosti, M vrednost, ali ne i sa parametrom IR na nivou jetre, HOMA-IR i bazalnom insulinemijom (*Tabela 6*). Istovremeno, uočena je značajna korelacija, sa jednim pokazateljem prve faze insulinske sekrecije, FPIR, ali ne i sa akutnim insulinskim odgovorom (*Tabela 7*). Uočena je značajna korelacija ITM, FM i OS sa nivoom adiponektina u serumu (rezultati nisu prikazani). Navedeni rezultati su u skladu sa rezultatima iz dostupne literature, u kojima je uočeno da je osim IR, snižen nivo adiponektina potencijalni zajednički imenilac gojaznosti, kardiovaskularnih oboljenja, demencije i AB (130).

Poznato je da između muškaraca i žena, postoje znatne razlike u pogledu nivoa insulinske senzitivnosti, telenog sastava, kao i energetskeg balansa uopšte (399). Istovremeno, pri istom ITM, muškarci imaju veću FFM uz veći procenat visceralnog i hepatičkog masnog tkiva, dok žene poseduju veći procenat masnog tkiva, naročito subkutanog masnog tkiva (400). Ovakva razlika u telesnom sastavu doprinosi višem nivou insulinske senzitivnosti u žena, imajući u vidu da je visceralno i hepatičko masno tkivo povezano sa većim stepenom IR. Estrogen, takođe ima važnu ulogu u navedenim polnim razlikama, s obzirom na efekat koji ostvaruje u glukoznoj homeostazi, metabolizmu insulina, distribuciji masnog tkiva, kao i nivo proinflammatoryh markera. Pokazano je da se u žena u menopauzi snižava nivo insulinske senzitivnosti, a nakon hormonske supstitucije estrogenom se oporavlja, što implicira da nivo estrogena ima važnu ulogu u promeni insulinske senzitivnosti u žena. Nivo adiponektina, hormon koji je u pozitivnoj korelaciji sa insulinskom senzitivnošću (325), je znatno viši u žena u poređenju sa muškarcima, iako nije u potpunosti jasno da li je razlog tome razlika u nivou polnih hormona ili distribucija masnog tkiva (401).

Analizirajući povezanost telesnog sastava, FM i FFM i parametara insulinske senzitivnosti u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB, uočena je značajna povezanost svih analiziranih komponenti telesnog sastava, FM i FFM, sa pokazateljem periferne insulinske senzitivnosti, M vrednost, ali samo u žena, dok nije uočena značajna povezanost navedenih komponenti telesnog sastava sa parametrom IR na nivou jetre, HOMA-IR i bazalnom insulinemijom (*Tabela 7,8*). Istovremeno, u muškaraca nije registrovana povezanost telesnog sastava i oba parametra insulinske senzitivnosti (*Tabela 7,8*). S druge strane, u muškaraca sa BKP uočena je značajna korelacija FM i pokazatelja akutne faze insulinske sekrecije, AIR, ali navedena povezanost nije uočena žena, niti u bolesnika sa AB (*Tabela 9,10*).

Prethodne studije su pokazale da je gojaznost predisponirajući faktor za kardiovaskularne bolesti u celini, a delimično i za pojavu AB. Međutim, poznato je da prevalenca gojaznosti raste i sa godinama starosti, a udružena je i sa porastom krvnog pritiska, glikemije i serumskih lipida (336).

Poznato je da je IR udružena sa gojaznošću, ali su prethodne studije pokazale i da je stepen IR izraženiji u osoba koje imaju i centripetalni tip gojaznosti, odnosno abdominalni raspored masnog tkiva (402). Sa druge strane, epidemiološka istraživanja su ukazala da je povišen OS, kao pokazatelj abdominalne gojaznosti, važan nezavisan faktor rizika za razvoj

AB, i u muškaraca i u žena (403). Novija istraživanja su pokazala da centripetalna gojaznost, kao i povišen ITM, kao mere gojaznosti su u vezi sa cerebralnom atrofijom, sa lezijama bele mase mozga (296,297), ali i sa povišenim nivoom A $\beta$ 1-42 u plazmi, čak i u osoba sa očuvanim kognitivnim statusom (404). Ova relacija se dovodi u vezu i sa hiperinsulinemijom, u smislu da infuzija insulina povećava nivo A $\beta$ 1-42, i to je porast izraženiji ukoliko osoba ima veći stepen abdominalne gojaznosti (405).

U osnovi povrezanosti abdominalne gojaznosti i IR izgleda da važnu ulogu igra povišeni nivo slobodnih masnih kiselina (SMK), obzirom da je pokazano da su adipociti abdominalnog masnog tkiva osetljiviji na lipolitičke stimulse što rezultira u snažnoj lipolizi ovih adipocita i povišenju nivoa SMK (205,206,207). Sa druge strane, insulin je vrlo efikasan inhibitor mobilizacije SMK, ali su adipociti abdominalnog masnog tkiva manje senzitivni na ovu inhibiciju od adipocita drugih delova tela, verovatno zbog smanjenja gustine IRp (234). Pokazano je takođe da su adipociti abdominalnog predela veći, i da u prisustvu abdominalne gojaznosti, više od 50% nivoa SMK u sistemskej cirkulaciji je rezultat pojačane lipolize ovih adipocita (406). Ovako povišen nivo SMK u sistemskom krvotoku interferira sa senzitivnišću mišićnog tkiva na insulin, verovatno utičući na metaboličke procese ciklusa glukoza-masne kiseline, a krajnji rezultat je smanjenje insulinske senzitivnosti i kompenzatorna hiperinsulinemija. Pojačana produkcija SMK u adipocitima abdominalnog masnog tkiva dovodi i do povišenja nivoa SMK u portalnom krvotoku čime je jetra izložena većim količinama SMK, a direktna posledica je stimulacija procesa glukoneogeneze u jetri, ali i rezistencije na insulin i na nivou jetre (352). Dakle, krajnji rezultat povišenog nivoa SMK nađenog u abdominalnoj gojaznosti je smanjena insulinska senzitivnost u jetri, pojačana hepatička produkcija glukoze i hiperinsulinemija delom uzrokovana zbog smanjenog hepatičkog klirensa insulina, a većim delom zbog IR u perifernom mišićnom tkivu.

Prema dobijenim rezultatima u okviru ovoga rada, u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, AB, uočena je značajna povezanost OS i M vrednosti, pokazatelja periferne insulinske senzitivnosti i to u oba pola, dok nije uočena povezanost OS sa drugim pokazateljem insulinske senzitivnosti, HOMA-IR, kao i sa bazalnom insulinemijom u ispitanika oba pola (Tabela 7,8). Istovremeno, nije uočena značajna korelacija OS i oba parametra insulinske senzitivnosti grupi bolesnika sa AB (Tabela 7,8). S druge strane, OS je bio značajno povezan sa AIR u muškaraca sa BKP, ali ne i sa FPIR (Tabela 9,10).

Sveukupno, naši rezultati su u konkluzivni sa rezultatima prethodnih studija, koji su pokazali jasnu korelaciju stepena IR i kompenzatorne hiperinsulinemije i abdominalne gojaznosti u osoba sa IR, kako u dijabetičara, tako i u nedijabetičara (339,398).

Na animalnom modelu je pokazano da porast nivoa insulina u CNS promoviše gubitak u telesnoj težini (407), i snižava nivo periferne IR, inhibišući glukoneogenezu u jetri (408). Sa porastom telesne težine, raste i nivo insulinemije, kao rezultat povišene IR. Rezultati prethodnih studija su pokazali da snižen cerebrospinalna tečnost/plazma odnos insulina u osoba sa povišenim ITM povezan sa deficitom insulina u CNS (409). Desenzitizacija IRp na KMB, snižava prelazak insulina u mozak, odnosno CST. Istovremeno, rezultati prethodnih studija su pokazali jasnu korelaciju parametra insulinske senzitivnosti i sniženog cerebrospinalna tečnost/plazma odnosa insulina, uz povišene vrednosti HOMA-IR, usled registrovane hiperinsulinemije (409). Međutim, nije dovoljno jasno da promene nivoa insulina u CST prethodi gojaznosti i IR ili obrnuto.

Istovremeno, na animalnom modelu je pokazano da su insulinski signali u hipotalamusu esencijalni za inhibiciju proizvodnje glukoze na periferiji, kao i da sniženi broj IRp u hipotalamusu uzrokuje hiperfagiju i IR (407). Redukovan nivo insulina u mozgu, promovira dobijanje u telesnoj težini i porast periferne IR, što za uzvrat može dovesti do smanjenog preuzimanja insulina od strane mozga, što vodi u *circulus vitiosus*. U svetlu saznanja da insulin u mozgu ima važnu ulogu i u patogenezi neurodegenerativnih procesa (410), dalja istraživanja će dati odgovore na pitanje da li snižen nivo insulina u mozgu predisponira oboljenja kao što su kognitivna disfunkcija i gojaznost.

Iz tog razloga, a u cilju ispitavanja da li gojaznost uočena u IR, utiče na promenu nivoa insulina u CST u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, u ovom radu je ispitana korelacija stepena ukupne gojaznosti, prikazane ITM i telesnog sastava u bolesnika sa BKP i AB i nivoa insulina u CST. U tom smislu, u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom oba pola, nije uočena povezanost ITM, mase masnog tkiva, bezmasne telesne mase i nivoa insulina u CST (*Tabela 11,12*). Međutim, OS, pokazatelj rasporeda masnog tkiva je bio značajno povezan sa nivoom insulina u CST, u bolesnika sa BKP i AB (*Tabela 11,12*). Imajući u vidu rezultate prethodnih studija, koji su pokazali da u gojaznih bolesnika postoji snižen nivo insulinske senzitivnosti, a da je ona u vezi sa sniženjem nivoa insulina u CST, indirektno se može zaključiti da OS, kao pokazatelj abdominalne gojaznosti može biti u vezi sa promenama u nivou insulina u CST.

Stablo odlučivanja, kao tehnika modeliranja, se koristi u slučajevima klasifikacijskih i predikcijskih problema, kao dopuna logističkoj regresiji. Varijabla definisana kao dijagnoza kognitivne disfunkcije predstavljala je zavisnu varijablu u modelu stabla odlučivanja, dok su kao nezavisne (prediktorske) definisane sledeće varijable: parametri insulinske senzitivnosti, M vrednost, HOMA-IR, pokazatelji kapaciteta insulinske sekrecije, AIR i FPIR, vrednosti bazalne insulinemije, adiponektin u serumu, insulin u CST, lipidni parametri i pokazatelji ukupne gojaznosti, rasporeda masnog tkiva i telesnog sastava. Stablom odlučivanja, kreiranom pomoću CHAID algoritma, ispravno je klasifikovano 93.7% ispitanika, pa se model može smatrati zadovoljavajućim (*Tabela 14*). Analizom grananja modela stabla odlučivanja, prva varijabla koja je podelila sve ispitanike u dve grupe, one sa kognitivnom disfunkcijom i na one sa urednim kognitivnim statusom je bio pokazatelj insulinske rezistencije, HOMA-IR sa graničnom vrednošću  $c$  od 1.8. 91.8% ispitanika sa kognitivnom disfunkcijom je imao HOMA-IR veći od 1.8, dok je 86.1% zdravih ispitanika imalo vrednosti HOMA-IR nižu od 1.8. U daljoj analizi grananja, fokus ćemo staviti na one ispitanike koji su imali HOMA-IR veći od 1.8, praktično insulin rezistentne. Sledeća varijabla koja je se izdvojila kao značajna u predikciji dijagnoze kognitivne funkcije, osim IR je bio pokazatelj rane faze insulinske sekrecije, FPIR, a granična vrednost  $c$  je bila 98.925 mU/l. U trećoj grani stabla odlučivanja, postoje dve grupe ispitanika, oni sa poremećajem insulinske senzitivnosti i sekrecije, s jedne strane, kojoj su dominantno pripadali bolesnici sa AB, i, s druge strane, bolesnici sa IR ali sa očuvanom sekrecijom, koju su činili ispitanici sa BKP. U grupi ispitanika sa IR i poremećajem insulinske sekrecije, u daljem toku grananja stabla odlučivanja, izdvojile su se još dve varijable, bazalna insulinemija sa graničnom vrednosti  $c$  od 9.625 mU/l i LDL-h sa  $c$  od 6.12 mmol/l, na osnovu čega bi se moglo zaključiti da u predikciji dijagnoze AB, najvažniju ulogu ostvaruje IR, snižena insulinska sekrecija, povišena bazalna insulinemija i LDL-h. S druge strane, u grupi bolesnika sa BKP, u predikciji dijagnoze, izdvojila se IR, odnosno HOMA-IR, pokazatelj snižene insulinske senzitivnosti, dominantno na nivou jetre, sa još uvek očuvanom insulinskom sekrecijom, uz prisutne

poznate kardiovaskularne faktore rizika, odnosno komponente MS, povišene vrednosti OS, pokazatelja abdominalne gojaznosti, Lp(a), i snižen nivo adiponektina u serumu. Navedeni rezultati idu u prilog rezultatima prethodnih studija koji su ukazali na povezanost pojedinačnih komponenti MS i kognitivnog opadanja, odnosno postojanju “metaboličko-kognitivnog sindroma” koji može precipitirati razvoj, ali i progresiju kognitivne disfunkcije(203). Moguće da je najprikladnije objašnjenje za uočene navedene relacije metaboličkih parametara zapravo kontinuum metaboličke alteracije koja vodi u različit stepen kognitivnog opadanja. Dodatno, postoji mogućnost da patogenetski mehanizmi ostrvaca pankreasa mogu imati analogiju, ali i važnu ulogu u procesu neurodegeneracije i kognitivnom opadanju, što je ranije i opisano (335). Iako je tek nakon implementacije u praksi moguće izvršiti adekvatnu validaciju modela, na temelju navedenoga, ipak se može zaključiti da primena prezentovanog modela značajno doprinosi poboljšanju identifikacije metaboličkih faktora rizika za ispoljavanje BKP i AB.

U celini, u cilju ispitivanja determinanti uticaja IR, kapaciteta insulinske sekrecije i metaboličkih determinanti na ispoljavanje kognitivne disfunkcije, BKP i AB, navedeni rezultati pokazuju da su u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom uočeni povišen nivo IR, uz sniženu ranu fazu insulinske sekrecije. Istovremeno, u bolesnika sa BKP i AB uočene su više vrednosti bazalne insulinemije, niže vrednosti adiponektina u serumu i nisko normalan nivo insulina u cerebrospinalnoj tečnosti. Dodatno, u bolesnika sa AB i BKP su pokazane promene u metabolizmu lipida u vidu povišenog nivoa ukupnog holesterola i LDL-h, ApoB i ApoE, uz niže vrednosti HDL-h i ApoAI u odnosu na zdrave ispitanike, kao izmenjen telesni sastav i raspored masnog tkiva u smislu manje mase masnog tkiva, bezmasne telene mase i obima struka u poređenju sa zdravom kontrolom, ali samo u muških ispitanika. Konačno, rezultati ukazuju da uočena periferna IR, praćena sniženjem kapaciteta rane faze insulinske sekrecije i uočenim promenama u vrednostima bazalne insulinemije su značajno povezani sa ispoljavanjem BKP i AB. Najznačajniji metabolički parametri, koji su identifikovani kao dijagnostički prediktori BKP i AB su snižena rana faza insulinskog odgovora, povišen nivo IR i povišen nivo lipoproteina(a).

## **VI ZAKLJUČCI**



## VI ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih rezultata izvedeni su sledeći zaključci:

1. U ispitanika sa Alchajmerovom bolešću (AB) pokazan je viši nivo insulinske rezistencije, analizirane komplementarnim metodama evaluacije insulinske senzitivnosti na nivou jetre i perifernih tkiva u odnosu na bolesnike sa blagim kognitivnim poremećajem (BKP) i zdrave ispitanike.

2. U bolesnika sa AB je uočen značajno niži kapacitet rane faze insulinske sekrecije u odnosu na bolesnike sa BKP i zdrave ispitanike.

3. U bolesnika sa AB uočen je značajno viši nivo insulinemije u odnosu na bolesnike sa BKP i zdrave ispitanike, a uočena je i značajna povezanost nivoa insulinemije na periferiji u bazalnim uslovima i nivoa insulina u cerebrospinalnoj tečnosti (CST).

4. U bolesnika sa AB uočen je značajno niži nivo adiponektina u serumu u odnosu na bolesnike sa BKP i zdrave ispitanike.

5. U bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, pokazana je značajna povezanost nivoa adiponektina i pokazatelja dominantno periferne insulinske senzitivnosti, ali ne i sa parametrima insulinske sekrecije i sa nivoom insulina u CST.

6. U bolesnika sa AB i BKP registrovane su nisko normalne vrednosti insulina u CST, koje se nisu značajno razlikovale između grupa ispitanika.

7. U bolesnika sa BKP i AB je pokazana povezanost pokazatelja insulinske rezistencije na nivou jetre, ali ne i periferne insulinske rezistencije i rane faze insulinske sekrecije sa nivoom insulina CST.

8. U bolesnika sa AB, ustanovljen je viši nivo ukupnog i LDL-h, ApoB i ApoE, uz niži nivo HDL-h i ApoAI u odnosu na zdrave ispitanike, ali ne i u odnosu na bolesnike sa BKP. Vrednosti Lp(a) su bile značajno više u grupi bolesnika sa AB u poređenju sa

ispitanicima sa BKP i zdravom kontrolom. Nivoi triglicerida i ApoAII se nisu značajno razlikovale između grupa ispitanika.

9. U bolesnika sa AB, povišena periferna insulinska rezistencija je bila značajno povezana sa nivoom ukupnog, HDL-h, LDL-h i ApoAI, dok nije bilo povezanosti sa promenama triglicerida, ApoAII, ApoB, Lp(a) i ApoE. Međutim, nije uočena povezanost insulinske senzitivnosti i lipidnih parametara u bolesnika sa BKP. Kapacitet insulinske sekrecije je bio značajno povezan sa nivoom ukupnog, HDL-h, LDL-h, ApoAI, ApoAII i ApoE u bolesnika sa BKP, dok u ispitanika sa AB nije zabeležena navedena povezanost. U bolesnika sa BKP registrovana je značajna povezanost nivoa ApoB i insulina u CST, dok nije bilo povezanosti sa ostali lipidnim parametrima, kao ni u grupi bolesnika sa AB. HDL-h je bio značajno povezan sa nivoom bazalne insulinemije u BKP, ali nije uočena značajna korelacija periferne insulinemije sa preostalim lipidnim parametrima, kao ni u bolesnika sa AB.

10. Stepenn ukupne gojaznosti se nije značajno razlikovao u bolesnika sa AB, BKP i zdravih ispitanika oba pola, dok su telesni sastav (masa masnog tkiva i bezmasna telesna masa) bili značajno niži u muškaraca u odnosu na zdrave ispitanike istog pola. Masa masnog tkiva u bolesnika sa AB je bila značajno niža u odnosu na ispitanike sa BKP, dok se količina bezmasne telesne mase nije značajno razlikovala u bolesnika sa AB i BKP. Obim struka, pokazatelj rasporeda masnog tkiva, je bio značajno niži u bolesnika sa AB u odnosu na bolesnike sa BKP i zdrave ispitanike. U žena se ispitivane varijable, masa masnog tkiva, bezmasna telesna masa i obim struka nisu značajno razlikovale.

11. U bolesnika sa BKP i AB oba pola, nivo periferne insulinske senzitivnosti i kapacitet insulinske sekrecije su značajno korelirali sa indeksom telesne mase. Masa masnog tkiva, bezmasna telesna masa i obim struka u ispitanika ženskog pola sa različitim stepenom kognitivne disfunkcije, BKP i AB, su bili značajno povezani sa pokazateljem dominantno periferne insulinske senzitivnosti, ali ne i sa insulinskom rezistencijom na nivou jetre i insulinskom sekrecijom, dok u muških ispitanika sa BKP i AB navedena povezanost nije uočena. Bezmasna telesna masa u ispitanica i obim struka kod ispitanika sa BKP su značajno korelirali sa pokazateljima rane faze insulinske sekrecije, ali ne i sa parametrima insulinske senzitivnosti, kao ni u grupi bolesnika sa AB. Obim struka je bio signifikantno povezan sa nivoom insulina u CST u bolesnika sa BKP i AB, ali ne sa nivoom bazalnog insulina u serumu. Ostali pokazatelji gojaznosti i telesni sastav nisu bili značajno povezani sa insulinom na periferiji i u CST.

12. Ispoljavanje BKP i AB je determinisano promenama predominantno periferne insulinske rezistencije, sniženim kapacitetom insulinske sekrecije i povišenom bazalnom insulinemijom. U predikciji dijagnoze BKP i AB najznačajniji su pokazatelj rane faze insulinskog odgovora, FPIR, parametar insulinske rezistencije, HOMA-IR i nivo liproteina (a).

Rezultati dobijeni u ovom radu pokazuju da su u bolesnika sa kognitivnom disfunkcijom, BKP i AB uočeni povišen nivo insulinske rezistencije, uz sniženu ranu fazu insulinske sekrecije. Istovremeno, u bolesnika sa BKP i AB uočene su više vrednosti bazalne insulinemije, niže vrednosti adiponektina u serumu i nisko normalan nivo insulina u cerebrospinalnoj tečnosti. Dodatno, u bolesnika sa AB i BKP su pokazane promene u metabolizmu lipida u vidu povišenog nivoa ukupnog holesterola i LDL-h, ApoB i ApoE, uz niže vrednosti HDL-h i ApoAI u odnosu na zdrave ispitanike, kao izmenjen telesni sastav i raspored masnog tkiva u smislu manje mase masnog tkiva, bezmasne telesne mase i obima struka u poređenju sa zdravom kontrolom, ali samo u muških ispitanika. Konačno, rezultati ukazuju da uočena periferna insulinska rezistencija, praćena sniženjem kapaciteta rane faze insulinske sekrecije i uočenim promenama u vrednostima bazalne insulinemije su značajno povezani sa ispoljavanjem BKP i AB. Najznačajniji metabolički parametri, koji se identifikovani kao dijagnostički prediktori BKP i AB su snižena rana faza insulinskog odgovora, FPIR, povišen nivo insulinske rezistencije, HOMA-IR i povišen nivo lipoproteina(a).

## **VII LITERATURA**

## VII LITERATURA

1. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, Klunk WE, Koroshetz WJ, Manly JJ, Mayeux R, Mohs RC, Morris JC, Rossor MN, Scheltens P, Carrillo MC, Thies B, Weintraub S, Phelps CH. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):263-9.
2. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011;7(3):270-9.
3. Chiung-Chun H, Cheng-Che L, Kuei-Sen H. The Role of Insulin Receptor Signaling in Synaptic Plasticity and Cognitive Function. *Chang Gung Med J* 2010; 33:115-25.
4. Ristow M. Neurodegenerative disorders associated with diabetes mellitus. *J Mol Med* 2004, 82:510-529.
5. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment. *Curr Alzheimer Res* 2007 Apr;4(2):147-52.
6. Kim B, Feldman EL. Insulin resistance as a key link for the increased risk of cognitive impairment in the metabolic syndrome. *Experimental & Molecular Medicine* 2015; 47, e149.
7. Sims-Robinson C, et al. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol* 2010; 6(10):551-559.
8. Rani V, Deshmukh R, Jaswal P, Kumar P, Bariwal J. Alzheimer's disease: Is this a brain specific diabetic condition? *Physiology & Behavior* 2016; 164:259-267.
9. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15:318-368.
10. Reaven GM, Hollenbeck CB, Chen Y-Di. Relationship between glucose tolerance, insulin secretion and insulin action in non-obese individuals with varying degrees of glucose tolerance. *Diabetologia* 1989; 32:52-55.
11. Alzheimer's Association Report. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia* 2015; 11:332-384.
12. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje Alchajmerove bolesti. Beograd:Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2013.
13. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, Pols HA, Hofman A, Breteler MM. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53:1397-42.
14. Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans D, Bennett D. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004; 61:661-666.
15. Geroldi C, Frisoni GB, Paolisso G, Bandinelli S, Lamponi M, Abbatecola AM, Zanetti O, Guralnik JM, Ferrucci L. Insulin resistance in cognitive impairment: the InCHIANTI study. *Arch Neurol* 2005; 62:1067-72.
16. Pasquier F, Boulogne A, Leys D, Fontaine P. Diabetes mellitus and dementia. *Diabetes Metab* 2006; 32:403-414.
17. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology* 2000;54:4-9.
18. Rasmussen KL, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG, Frikke-Schmidt R. Plasma levels of apolipoprotein E and risk of dementia in the general population. *Ann Neurol* 2015;77:301-311.
19. Ahtiluoto S, Polvikoski T, Peltonen M, et al. Diabetes, Alzheimer disease, and vascular dementia: a population-based neuropathologic study. *Neurology* 2010;75:1195-1202.
20. Ninomiya T. Diabetes mellitus and dementia. *Curr Diab Rep* 2014;14:487.

21. Jefferson A, Beiser AS, Seshadri S, Wolf PA, Au R. APOE and mild cognitive impairment: the Framingham Heart Study. *Age and Ageing* 2015; 44: 307–311.
22. Elias PK, Elias MF, D'Agostino RB, et al. NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. *Diabetes Care* 1997;20:1388-95.
23. Peila R, Rodriguez BL, Launer LJ, Study. H-AA. Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies: The Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes* 2002;51:1256-62.
24. Leibson CL, Rocca WA, Hanson VA, et al. Risk of dementia among persons with diabetes mellitus: a population-based cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;145:301-8.
25. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006;332: 73–78.
26. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973–1980.
27. Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542–1551.
28. Cole AR, Astell A, Green C, Sutherland C. Molecular connexions between dementia and diabetes. *Neurosci Biobehav Rev* 2007;31:1046–1063.
29. Chatterjee S, Peters SAE, Woodward M, Arango SM, Batty GD, Beckett N, Beiser A, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care* 2016; 39:300–307.
30. Luchsinger JA, Tang MX, Stern Y, Shea S, Mayeux R. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2001;154:635-41.
31. 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;349:151-4.
32. Luchsinger JA. Type 2 diabetes, related conditions, in relation and dementia: an opportunity for prevention? *J Alzheimers Dis* 2010;20:723–736.
33. Carantoni M, Zuliani G, Munari MR, D'Elia K, Palmieri E, Fellin R. Alzheimer disease and vascular dementia: relationships with fasting glucose and insulin levels. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2000;11:176-80.
34. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607.
35. Ahtiluoto S; Arvanitakis Z, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Arch Neurol* 2004;61:661–666.
36. Stewart R. Cardiovascular factors in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:143-7.
37. Frisoni GB, Calabresi L, Geroldi C, et al. Apolipoprotein E ε4 allele in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Dementia* 1994;5:240-2.
38. Hsiung GY, Sadovnik AD, Feldman H. Apolipoprotein E epsilon4 genotype as a risk factor for cognitive decline and dementia: data from the Canadian Study of Health and Aging. *Can Med Assoc J* 2004;171:863-7.
39. Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Quinlan M, Tung YC, Zaidi MS, Wisniewski HM. Microtubule-associated protein tau. A component of Alzheimer paired helical filaments. *J Biol Chem* 1986; 261:6084.
40. Brion JP, Flament-Durand J, Dustin P. Alzheimer's disease and tau proteins. *Lancet* 1986; 2:1098.
41. Hölscher C. Development of beta-amyloid-induced neurodegeneration in Alzheimer's disease and novel neuroprotective strategies. *Rev Neurosci* 2005; 16: 181–212.
42. Muller UC, Zheng H. Physiological functions of APP family proteins. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2:a006288.
43. Hardy JA, Higgins GA. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 1992;256:184–185.
44. Hardy J. The amyloid hypothesis for Alzheimer's disease: a critical reappraisal. *J Neurochem* 2009; 110: 1129–1134.

45. Kulstad JJ, Green PS, Cook DG, Watson GS, Reger MA, Baker LD, Plymate SR, Asthana S, Rhoads K, Mehta PD, Craft S. Differential modulation of plasma beta-amyloid by insulin in patients with Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66: 1506–1510.
46. Fernandez-Funez P, De Mena L, Rincon-Limas DE. Modeling the complex pathology of Alzheimer's disease in Drosophila. *Experimental Neurology* 2015; 274:58–71.
47. Reichert H. A tripartite organization of the urbilaterian brain: developmental genetic evidence from Drosophila. *Brain Res Bull* 2005; 66: 491–494.
48. Poeck B, Strauss R, Kretzschmar D. Analysis of amyloid precursor protein function in Drosophila melanogaster. *Exp Brain Res* 2012;217: 413–421.
49. Carmine-Simmen K, Proctor T, Tschape J, Poeck B, Triphan T, Strauss R, Kretzschmar D. Neurotoxic effects induced by the Drosophila amyloid-beta peptide suggest a conserved toxic function. *Neurobiol Dis* 2009;33: 274–281.
50. Greeve I, Kretzschmar D, Tschape JA, Beyn A, Brellinger C, Schweizer M, Nitsch RM, Reifegerste R. Age-dependent neurodegeneration and Alzheimer-amyloid plaque formation in transgenic Drosophila. *J Neurosci* 2004;24:3899–3906.
51. Overk CR, Masliah E. Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 508–516.
52. Gendron TF, Petrucelli L. The role of tau in neurodegeneration. *Mol Neurodegener* 2009; 4:13.
53. Beharry C, Cohen LS, Di J, Ibrahim K, Briffa-Mirabella S, Alonso Adel C. Tau induced neurodegeneration: mechanisms and targets. *Neurosci Bull* 2014; 30:346–358.
54. Morris M, Maeda S, Vossel K, Mucke L. The many faces of tau. *Neuron* 2011;70: 410–426.
55. Harada A, Oguchi K, Okabe S, Kuno J, Terada S, Ohshima T, Sato-Yoshitake R, Takei Y, Noda T, Hirokawa N. Altered microtubule organization in small-calibre axons of mice lacking tau protein. *Nature* 1994;369:488–491.
56. Stancu IC, Vasconcelos B, Terwel D, Dewachter I. Models of beta-amyloid induced Tau-pathology: the long and “folded” road to understand the mechanism. *Mol Neurodegener* 2014;9:51.
57. Gotz J, Chen F, van Dorpe J, Nitsch RM. Formation of neurofibrillary tangles in P3011 tau transgenic mice induced by Abeta 42 fibrils. *Science* 2001;293: 1491–1495.
58. Hurtado DE, Molina-Porcel L, Iba M, Aboagye AK, Paul SM, Trojanowski JQ, Lee VM. Abeta accelerates the spatiotemporal progression of tau pathology and augments tau amyloidosis in an Alzheimer mouse model. *Am J Pathol* 2010; 177: 1977–1988.
59. Oddo S, Caccamo A, Cheng D, Jouleh B, Torp R, LaFerla FM. Genetically augmenting tau levels does not modulate the onset or progression of Abeta pathology in transgenic mice. *J Neurochem* 2007;102:1053–1063.
60. Roberson ED, Scarce-Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu GQ, Mucke L. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta-induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science* 2007;316:750–754.
61. Ittner LM, Ke YD, Delerue F, Bi M, Gladbach A, van Eersel J, Wolfing H, Chieng BC, Christie MJ, Napier IA, Eckert A, Staufenbiel M, Hardeman E, Gotz J. Dendritic function of tau mediates amyloid-beta toxicity in Alzheimer's disease mouse models. *Cell* 2010;142: 387–397.
62. Leroy K, Ando K, Laporte V, Dedecker R, Suain V, Authelet M, Heraud C, Pierrot N, Yilmaz Z, Octave JN, Brion JP. Lack of tau proteins rescues neuronal cell death and decreases amyloidogenic processing of APP in APP/PS1 mice. *Am J Pathol* 2012;181:1928–1940.
63. Catania A, Urban S, Yan E, Hao C, Barron G, Allalunis-Turner J. Expression and localization of cyclin-dependent kinase 5 in apoptotic human glioma cells. *Neurooncology* 2001; 3:89.
64. Gibson AM, Singleton AB, Smith G, Woodward R, McKeith IG, Perry RH, Ince PG, Ballard CG, Edwardson JA, Morris CM. Lack of association of the alpha2-macroglobulin locus on chromosome 12 in AD. *Neurology* 2000; 54:43.
65. Head E, Azizeh BY, Lott IT, Tenner AJ, Cotman CW, Cribbs DH. Complement association with neurons and beta-amyloid deposition in the brains of aged individuals with Down syndrome. *Neurobiol Dis* 2001; 8:252.
66. Neumann H, Daly MJ. Variant TREM2 as risk factor for Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368(2):182-4.

67. Guerreiro R, Wojtas A, Bras J, Carrasquillo M, Rogaeva E, Majounie E, et al; Alzheimer Genetic Analysis Group. TREM2 variants in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2013;368(2):117-27.
68. Troy CM, Rabacchi SA, Friedman WJ, Frappier TF, Brown K, Shelanski ML. Caspase-2 mediates neuronal cell death induced by beta-amyloid. *J Neurosci* 2000; 20:1386.
69. Trojanowski JQ, Vandevertichele H, Korecka M, et al. Update on the biomarker core of the Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Alzheimers Dement* 2010; 6 (3):230–8.
70. Blennow K, Zetterberg H. Cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009, 18 (2):413–7.
71. Van Rossum IA, Vos S, Handels R, et al. Biomarkers as predictors for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer-type dementia: implications for trial design. *J Alzheimers Dis* 2010; 20 (3):881–91.
72. Ringman JM, Younkin SG, Pratico D, et al. Biochemical markers in persons with preclinical familial Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 71 (2):85–92
73. Mattsson N, Blennow K, Zetterberg H. Inter-laboratory variation in cerebrospinal fluid biomarkers for Alzheimer's disease: united we stand, divided we fall. *Clin Chem Lab Med* 2010, 48 (5):603–7.
74. Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, Andreasen N, Parnetti L, Jonsson M, et al. CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 2009;302:385–93.
75. DeMarshall CA, Nagele EP, Sarkar A, Acharya NK, Godsey G, Goldwaser EL, Kosciuk M, Thayasivam U, Han M, Belinka B, Nagele RG. Blood-Based Biomarkers Detection of Alzheimer's disease at mild cognitive impairment and disease progression using autoantibodies as blood-based biomarkers. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring* 2016;3: 51-62.
76. Ma L, Wang J, Li Y. Insulin resistance and cognitive dysfunction *Clinica Chimica Acta* 2015;444: 18–2.
77. [DeFronzo RA](#), [Ferrannini E](#), [Groop L](#), [Henry RR](#), [Herman WH](#), [Holst JJ](#), [Hu FB](#), [Kahn CR](#), [Raz I](#), [Shulman GI](#), [Simonson DC](#), [Testa MA](#), [Weiss R](#). Type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1:15019.
78. Yalow RS, Berson SA: Plasma insulin concentrations in nondiabetic and early diabetic subjects: determination by a new sensitive immunoassay technique. *Diabetes* 1960; 9:254-260.
79. Kahn CR, Neville DM, Roth J: Insulin-receptor interactions in the obese-hyperglycemic mouse: a model for insulin resistance. *J Biol Chem* 1973; 248:244-250.
80. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R: Glucose clamp technique: a method for qualifying insulin secretion and resistance. *Am J Physio.* 1979; 273: E214-E223.
81. Flier JS: An Overview of Insulin Resistance. In: *Insulin Resistance*, Moller DE (ed), John Wiley & Sons, New York, 1993, pp 1-8.
82. Golay A, DeFronzo RA, Ferrannini E et al: Oxidative and nonoxidative glucose metabolism in non-obese type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1988; 31: 585-591
83. Tayek JA, Katz J: Glucose production, recycling and gluconeogenesis in normals and diabetics: a mass isotopomer (U-<sup>13</sup>C) glucose study. *Am J Physiol* 1996; 270: E709-E717.
84. Mari A, Pacini G, Murphy E et al: A model-based method for assessing insulin sensitivity from the oral glucose tolerance test. *Diabetes Care* 2001; 24: 539-548.
85. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS et al: Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412-419.
86. Tripathy D, Carlsson M, Almgren P et al: Insulin secretion and insulin sensitivity in relation to glucose tolerance. Lessons from the Botnia study. *Diabetes* 2000; 49: 975-980
87. Bonora E, Targher G, Alberiche M, Bonadonna RC, Saggiani F, Zenere MB, Monauni T, Muggeo M. Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2000; 23: 57–63.
88. Whitmer RA. Type 2 diabetes and risk of cognitive impairment and dementia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007; 7 (5):373–80.



89. Korf ES, White LR, Scheltens P, et al. Brain aging in very old men with type 2 diabetes: the Honolulu-Asia Aging Study. *Diabetes Care* 2006; 29 (10):2268–74.
90. Pasquier F, et al. Diabetes mellitus and dementia. *Diabet Metab* 2006; 32(5):403–414.
91. Brito GN, Exercise and cognitive function: a hypothesis for the association of type II diabetes mellitus and Alzheimer's disease from an evolutionary perspective. *Diabetol Metab Syndr* 2009; 1(1):7.
92. Enzinger C, Fazekas F, Matthews PM, Ropele S, Schmidt H, Smith S, Schmidt R. Risk factors for progression of brain atrophy in aging: six-year follow-up of normal subjects. *Neurology* 2005; 64: 1704-1711.
93. Munshi M, Grande L, Hayes M, Ayres D, Suhl E, Capelson R, Lin S, Milberg W, Weinger K. Cognitive dysfunction is associated with poor diabetes control in older adults. *Diabetes Care* 2006; 29: 1794-1799.
94. Talbot K, et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J Clin Invest* 2012; 122(4):1316–1338.
95. Morris JK, Vidoni ED, Honea RA, Burns JM. Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment *Neurobiol Aging* 2014; 35(3): 585–589.
96. Kim TE, Lee DH, Kim YJ, Mok JO, Kim CH, Park JH, Lee TK, Yoo K, Jeong Y, Lee Y, Park SA. The relationship between cognitive performance and insulin resistance in non-diabetic patients with mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015; 30: 551–557.
97. Hotamisligil GS. Role of endoplasmic reticulum stress and c-Jun NH2-terminal kinase pathways in inflammation and origin of obesity and diabetes. *Diabetes* 2005; 54(Suppl 2):S73–8.
98. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346(6):393–403.10.
99. Burns JM, Donnelly JE, Anderson HS, Mayo MS, Spencer-Gardner L, Thomas G, Cronk BB, Haddad Z, Klima D, Hansen D, Brooks WM. Peripheral insulin and brain structure in early Alzheimer disease. *Neurology* 2007; 69(11):1094–104.
100. Craft S, Watson GS. Insulin and neurodegenerative disease: shared and specific mechanisms. *Neurology* 2004, 3: 169-178.
101. Rani V, Deshmukh R, Jaswal P, Kumar P, Bariwal J. Alzheimer's disease: Is this a brain specific diabetic condition? *Physiology & Behavior* 2016, 164:259–267.
102. Williamson R, McNeilly A, Sutherland C. Insulin resistance in the brain: An old-age or new-age problem? *Biochemical Pharmacology* 2012;84:737–745.
103. De Strooper B. Proteases and proteolysis in Alzheimer disease: a multifactorial view on the disease process. *Physiol Rev* 2010; 90(2):465–494.
104. Lester-Coll N, Rivera EJ, Soscia SJ, Doiron K, Wands JR, de la Monte SM.. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 13–33.
105. Hoyer S. Glucose metabolism and insulin receptor signal transduction in Alzheimer disease. *Eur J Pharmacol* 2004,490:115–125.
106. Steen E, et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease—is this type 3 diabetes? *J Alzheimers Dis* 2005, 7(1):63–80. Hoyer S. Risk factors for Alzheimer's disease during aging. Impacts of glucose/energy metabolism. *J Neural Transm* 1998; Suppl. 54: 187–194.
107. De la Monte SM, Wands JR, Alzheimer's disease is type 3 diabetes—evidence reviewed. *Journal of Diabetes Science and Technology* 2008; 2(6):1101–1113.
108. Banks WA, et al. Nitric oxide isoenzymes regulate lipopolysaccharide-enhanced insulin transport across the blood-brain barrier. *Endocrinology* 2008; 149(4):1514–1523.
109. Huang CC, Lee CC, Hsu KS. The role of insulin receptor signaling in synaptic plasticity and cognitive function., *Chang Gung Med J* 2010; 33(2): 115–125.
110. Moreira PI, et al. Brain mitochondrial dysfunction as a link between Alzheimer's disease and diabetes. *J Neurol Sci* 2007; 257(1):206–214.
111. Evans JL, et al. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr Rev* 2002, 23(5):599–622.

112. De la Monte SM, Wands JR. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2005;7(1):45–61.
113. De la Monte SM, Tong M. Mechanisms of nitrosamine-mediated neurodegeneration: potential relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2009; 17(4):817–825.
114. Sims-Robinson C, et al. How does diabetes accelerate Alzheimer disease pathology? *Nat Rev Neurol* 2010; 6(10):551–559.
115. Takashima A. Amyloid- $\beta$ , tau, and dementia. *J Alzheimers Dis* 2009; 17(4):729–736
116. Planel E, et al. Insulin dysfunction induces in vivo tau hyperphosphorylation through distinct mechanisms. *J Neurosci* 2007; 27(50):13635–13648.
117. Arab L, et al. Consequences of aberrant insulin regulation in the brain: can treating diabetes be effective for Alzheimer's disease. *Curr Neuropharmacol* 2011; 9(4):693–705.
118. Umegaki H. Type 2 diabetes as a risk factor for cognitive impairment: current insights. *Clin Interv Aging* 2014; 9(9):1011–1019.
119. Cook DG, Leverenz JB, McMillan PJ, Kulstad JJ, Ericksen S, Roth RA, Schellenberg GD, Jin LW, Kovacina KS, Craft S. Reduced hippocampal insulin-degrading enzyme in late-onset Alzheimer's disease is associated with the apolipoprotein E-epsilon4 allele. *Am J Pathol* 2003;162: 313–319.
120. Clark I, et al. Tumor necrosis factor-induced cerebral insulin resistance in Alzheimer's disease links numerous treatment rationales. *Pharmacol Rev* 2012; 64(4):1004–1026.
121. Najem D, et al. Insulin resistance, neuroinflammation, and Alzheimer's disease. *Rev Neurosci* 2014, 25(4):509–525.
122. Swardfager W, et al. A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 2010, 68(10):930–941.
123. Meraz-Ríos MA, et al. Inflammatory Process in Alzheimer's Disease. *Beyond the Borders: The Gates and Fences of Neuroimmune Interaction*, 2014.
124. Hoeks J, Schrauwen P. Muscle mitochondria and insulin resistance: a human perspective. *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23:444–50.
125. Dineley KT, Jahrling JB, Denner L. Insulin Resistance in Alzheimer's Disease. *Neurobiol Dis* 2014; 72PA: 92–103.
126. Sheng L, et al. NF- $\kappa$ B-inducing kinase (NIK) promotes hyperglycemia and glucose intolerance in obesity by augmenting glucagon action. *Nat Med* 2012; 18:943–9.
127. McGeer EG, McGeer PL. Neuroinflammation in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a field in its infancy. *J Alzheimers Dis* 2010; 19:355–61.
128. Song J, Lee JE. Adiponectin as a new paradigm for approaching Alzheimer's disease. *Anat Cell Biol* 2013;46:229-234.
129. Spranger J, Verma S, Göhring I, Bobbert T, Seifert J, Sindler AL, Pfeiffer A, Hileman SM, Tschöp M, Banks WA. Adiponectin does not cross the blood-brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells. *Diabetes* 2006;55:141-7.
130. Roberts RO, Geda YE, Knopman DS, et al. Association of C-reactive protein with mild cognitive impairment. *Alzheimers & Dementia* 2009; 5(5): 398–405.
131. Semple RK, Halberg NH, Burling K, Soos MA, Schraw T, Luan J, Cochran EK, Dunger DB, Wareham NJ, Scherer PE, Gorden P, O'Rahilly S. Paradoxical elevation of high-molecular weight adiponectin in acquired extreme insulin resistance due to insulin receptor antibodies. *Diabetes* 2007;56:1712-7.
132. Ahima RS, Qi Y, Singhal NS, Jackson MB, Scherer PE. Brain adipocytokine action and metabolic regulation. *Diabetes* 2006;55 Suppl 2:S145-54.
133. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, D'Agostino RB Sr, Wilson PW, Meigs JB. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor- $\alpha$  with insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3165-72.
134. Yan Z, Feng J. Alzheimer's disease: interactions between cholinergic functions and beta-amyloid. *Curr Alzheimer Res* 2004;1:241-8.
135. Van der Heide LP, Ramakers GM, Smidt MP. Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog Neurobiol* 2006;79:205-21.
136. Bonda DJ, Wang X, Perry G, Nunomura A, Tabaton M, Zhu X, Smith MA. Oxidative stress in Alzheimer disease: a possibility for prevention. *Neuropharmacology* 2010;59:290-4.
137. Chan KH, Lam KS, Cheng OY, Kwan JS, Ho PW, Cheng KK, Chung SK, Ho JW, Guo VY, Xu A. Adiponectin is protective against oxidative stress induced cytotoxicity in amyloid-beta neurotoxicity. *PLoS One* 2012;7:e52354.
138. Oh DK, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin in health and disease. *Diabetes Obes Metab* 2007;9:282-9.
139. Ouchi N, Kihara S, Funahashi T, Matsuzawa Y, Walsh K. Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease. *Current Opinion in Lipidology* 2003;14(6): 561–566.

140. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. (2004). Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2004; 323(2): 630–635.
141. Fasshauer M, Kralisch S, Klier M, Lossner U, Bluher M, Klein J, et al. Adiponectin gene expression and secretion is inhibited by interleukin-6 in 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2003; 301(4): 1045–1050.
142. Hivert MF, Sullivan LM, Fox CS, Nathan DM, et al. Associations of adiponectin, resistin, and tumor necrosis factor-alpha with insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2008;93(8): 3165–3172.
143. Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, et al. Increased serum IL-1beta level in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2009; 28(6):507–512.
144. Diniz BS, Teixeira A L, Ojopi EB, et al. Higher serum sTNFR1 level predicts conversion from mild Cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010;22(4):1305–1311.
145. Giordano V, Peluso G, Iannuccelli M, Benatti P, et al. Systemic and brain metabolic dysfunction as a new paradigm for approaching Alzheimer's dementia. *Neurochemistry Research* 2007;32(4–5): 555–567.
146. Teixeira AL, Diniz BS, Campos AC, Miranda AS, Rocha NP, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Decreased Levels of Circulating Adiponectin in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease. *Neuromol Med* 2013; 15:115–121.
147. Une K, Takei YA, Tomita N, et al. Adiponectin in plasma and cerebrospinal fluid in MCI and Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 2011;18(7): 1006–1009.
148. Bigalke B, Schreitmuller B, et al. Adipocytokines and CD34 progenitor cells in Alzheimer's disease. *PLoS ONE* 2011; 6(5), e20286.
149. Gu Y, Luchsinger JA, Stern Y, Scarmeas N. Mediterranean diet, inflammatory and metabolic biomarkers, and risk of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease* 2010;22(2): 483–492.
150. Ray S, Britschgi M, Herbert C, Takeda-Uchimura Y, et al. Classification and prediction of clinical Alzheimer's diagnosis based on plasma signaling proteins. *Nature Medicine* 2007; 13:1359–1362.
151. [Wennberg AM](#), [Gustafson D](#), [Hagen CE](#), [Roberts RO](#), [Knopman D](#), [Jack C](#), [Petersen RC](#), [Mielke MM](#). Serum Adiponectin Levels, Neuroimaging, and Cognition in the Mayo Clinic Study of Aging. *J Alzheimers Dis* 2016 May 4. [Epub ahead of print]
152. Gulcelik NE, Halil M, Ariogul S, Usman A. Adipocytokines and aging: adiponectin and leptin. *Minerva Endocrinol* 2013;38:203-10.
153. Roriz-Filho SJ, Sa-Roriz TM, Rosset I, et al. (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792 (5):432–43.
154. Watson GS, Craft S. Modulation of memory by insulin and glucose: neuropsychological observations in Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 97–113.
155. Neumann KF, Rojo L, Navarrete LP, et al. Insulin resistance and Alzheimer's disease: molecular links and clinical implications. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5 (5):438–47.
156. Molina JA, Jimenez-Jimenez FJ, Vargas C, et al. Cerebro-spinal fluid levels of insulin in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2002; 106 (6):347–50.
157. Watson GS, Bernhardt T, Reger MA, et al. Insulin effects on CSF norepinephrine and cognition in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2006; 27 (1):38–41.
158. Messier C, Teutenberg K. The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease. *Neural Plast* 2005; 12 (4):311–28.
159. Galasko D. Insulin and Alzheimer's disease: an amyloid connection. *Neurology* 2003; 60 (12):1886–7.)
160. Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal insulin improves cognition and modulates beta-amyloid in early AD. *Neurology* 2008; 70 (6):440–8.
161. Reger MA, Watson GS, Green PS, et al. Intranasal insulin administration dose-dependently modulates verbal memory and plasma amyloid-beta in memory-impaired older adults. *J Alzheimers Dis* 2008; 13 (3):323–31.
162. Li L. Is Glucagon-like peptide-1, an agent treating diabetes, a new hope for Alzheimer's disease? *Neurosci Bull* 2007; 23 (1):58–65.
163. D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, et al. Long-term inhibition of dipeptidyl peptidase-4 in Alzheimer's prone mice. *Exp Gerontol* 2010; 45 (3):202–7.
164. Correia S, Carvalho C, Santos MS, et al. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes and associated complications: an overview. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8 (13):1343–54.
165. Pedersen WA, McMillan PJ, Kulstad JJ, et al. Rosiglitazone attenuates learning and memory deficits in Tg2576 Alzheimer mice. *Exp Neurol* 2006; 199 (2):265–73.
166. Haan MN. Therapy Insight: type 2 diabetes mellitus and the risk of late-onset Alzheimer's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2 (3):159–66.

167. Landreth G. PPARgamma agonists as new therapeutic agents for the treatment of Alzheimer's disease. *Exp Neurol* 2006; 199(2):245–8.
168. Landreth G. Therapeutic use of agonists of the nuclear receptor PPARgamma in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2007; 4 (2):159–64.
169. Gold M, Alderton C, Zvartau-Hind M, et al. Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate Alzheimer's disease: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 30 (2):131–46.
170. Lorenzo A, Razzaboni B, Weir GC, Yankner BA. Pancreatic islet cell toxicity of amylin associated with type-2 diabetes mellitus. *Nature* 1994; 368: 756–760.
171. Johnson KH, O'Brien TD, Betsholtz C, Westermark P. Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1989; 321:513–8.
172. Nash DT, Fillit H. Cardiovascular disease risk factors and cognitive impairment. *Am J Cardiol* 2006; 97 (8):1262–5.
173. Dietschy JM, Turley SD. Thematic review series: brain Lipids. Cholesterol metabolism in the central nervous system during early development and in the mature animal. *J Lipid Res* 2004; 45(8):1375–1397.
174. Martins IJ, Berger T, Sharman MJ, Verdile G, Fuller SJ, Martins RN. Cholesterol metabolism and transport in the pathogenesis of Alzheimer's disease. *J Neurochem* 2009; 111(6):1275–1308.
175. Maulik M, Westaway D, Jhamandas JH, Kar S. Role of Cholesterol in APP Metabolism and Its Significance in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Mol Neurobiol* 2013; 47:37–63.
176. Pfrieger FW. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cell Mol Life Sci* 2003;60(6):1158–1171.
177. Ikonen E. Mechanisms for cellular cholesterol transport: defects and human disease. *Physiol Rev* 2006;86(4):1237–1261.
178. Miller WL. Structure of genes encoding steroidogenic enzymes. *J Steroid Biochem* 1987;27(4–6):759–766.
179. Bogdanovic N, Bretillon L, Lund EG, Diczfalusy U, Lannfelt L, Winblad B et al. On the turnover of brain cholesterol in patients with Alzheimer's disease. Abnormal induction of the cholesterol-catabolic enzyme CYP46 in glial cells. *Neurosci Lett* 2001;314(1–2):45–48.
180. Lund EG, Guileyardo JM, Russell DW. cDNA cloning of cholesterol 24-hydroxylase, a mediator of cholesterol homeostasis in the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96(13):7238–7243.
181. Lund EG, Xie C, Kotti T, Turley SD, Dietschy JM, Russell DW. Knockout of the cholesterol 24-hydroxylase gene in mice reveals a brain-specific mechanism of cholesterol turnover. *J Biol Chem* 2003;278(25):22980–22988.
182. Chalmers KA, Culpan D, Kehoe PG, Wilcock GK, Hughes A, Love S. Apo E promoter, ACE1 and CYP46 polymorphisms and betaamyloid in Alzheimer's disease. *NeuroReport* 2004; 15: 95–98.
183. Johansson A, Katzov H, Zetterberg H, Feuk L, Johansson B, Bogdanovic N et al. Variants of CYP46A1 may interact with age and APOE to influence CSF Abeta42 levels in Alzheimer's disease. *Hum Genet* 2004; 114: 581–587.
184. Desai P, DeKosky ST, Kamboh MI. Genetic variation in the cholesterol 24-hydroxylase (CYP46) gene and the risk of Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2002; 328: 9–12.
185. Lütjohann D, Papassotiropoulos A, Björkhem I, Locatelli S, Bagli M, Oehring RD, Schlegel U, Jessen F, Rao ML, von Bergmann K, Heun R. Plasma 24S-hydroxycholesterol (cerebrosterol) is increased in Alzheimer and vascular demented patients. *J Lipid Res* 2000;41: 195–198.
186. Locatelli S, Lütjohann D, Schmidt HHJ, Otto C, Beisiegel U, von Bergmann K. Reduction of plasma 24-hydroxycholesterol (cerebrosterol) levels using high-dosage simvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Arch Neurol* 2002;59:213–216.
187. Lütjohann D, von Bergmann K. 24S-hydroxycholesterol: a marker of brain cholesterol metabolism. *Pharmacopsychiatry* 2003;36:102–6.
188. Chan RB, Oliveira TG, Cortes EP, Honig LS, Duff KE, Small SA et al. Comparative lipidomic analysis of mouse and human brain with Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2012;287(4):2678–2688.
189. Kim WS, Rahmanto AS, Kamili A, Rye KA, Guillemin GJ, Gelissen IC et al. Role of ABCG1 and ABCA1 in regulation of neuronal cholesterol efflux to apolipoprotein E discs and suppression of amyloid-beta peptide generation. *J Biol Chem* 2007;282(5):2851–2861.
190. Wang N, Silver DL, Thiele C, Tall AR. ATP-binding cassette transporter A1 (ABCA1) functions as a cholesterol efflux regulatory protein. *J Biol Chem* 2001;276(26):23742–23747.

191. Di Scala C, Chahinian H, Yahi N, Garmy N, Fantini J. Interaction of Alzheimer's beta-amyloid peptides with cholesterol: mechanistic insights into amyloid pore formation. *Biochemistry* 2014; 53: 4489–4502.;
192. Wood WG, Li L, Muller WE, Eckert GP. Cholesterol as a causative factor in Alzheimer's disease: a debatable hypothesis. *J Neurochem* 2014; 129: 559–572.
193. Refolo LM, Malester B, LaFrancois J, Bryant-Thomas T, Wang R, Tint GS et al. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis* 2000; 7: 321–331.
194. Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J, Malester B, Schmidt SD, Thomas-Bryant T et al. A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 2001;8: 890–899.
195. Kanekiyo T, Bu G. The low-density lipoprotein receptor-related protein and amyloid- $\beta$  clearance in Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2014;6:1-11.
196. Harr SD, Uint L, Hollister R, et al. Brain expression of apolipoproteins E, J, and A-I in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1996;66:2429–2435.
197. Wildsmith KR, Basak JM, Patterson BW, et al. In vivo human apolipoprotein E isoform fractional turnover rates in the CNS. *PLoS One* 2012;7:e38013
198. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 487–495.
199. Petot GJ, Traore F, Debanne SM, Lerner AJ, Smyth KA, Friedland RP. Interactions of apolipoprotein E genotype and dietary fat intake of healthy older persons during mid-adult life. *Metabolism* 2003; 52: 279–281.
200. Ihle A, Bunce D, Kliegel M. Apoe epsilon4 and cognitive function in early life: a meta-analysis. *Neuropsychology* 2012; 26:267–77.
201. Sparks DL, Martin TA, Gross DR, Hunsaker JC. Link between heart disease, cholesterol, and Alzheimer's disease: a review. *Microsc Res Tech* 2000; 50: 287–290.
202. Honig LS, Kukull W, Mayeux R. Atherosclerosis and AD: analysis of data from the US National Alzheimer's Coordinating Center. *Neurology* 2005; 64: 494–500.
203. Frisardi V, Solfrizzi V, Seripab D, Capurso C, Santamato A, Sancarlo D, Vendemiale G, Pilotto A, Panzab F. Metabolic-cognitive syndrome: A cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing Research Reviews* 2010; 9:399–417.
204. Farmer JA. Diabetic dyslipidemia and atherosclerosis: evidence from clinical trials. *Curr Diab Rep* 2008;8(1):71-7.
205. Merched A, Xia Y, Visvikis S, Serot JM, Siest G. Decreased high-density lipoprotein cholesterol and serum apolipoprotein AI concentrations are highly correlated with the severity of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 27–30.
206. Kazi D, Farmer JA. Raising high-density lipoprotein cholesterol: innovative strategies against an old adversary. *Curr Atheroscler Rep* 2005; 7: 88–94.
207. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004;61:705–714.
208. Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, et al. Lipid metabolism in cognitive decline and dementia. *Brain Res Rev* 2006;51:275–292.
209. Van Exel E, De Craen AJ, Gussekloo J, Houx P, et al. Association between high-density lipoprotein and cognitive impairment in the oldest old. *Ann Neurol* 2012;51: 716–721.
210. Van Vliet P, Van de Water W, De Craen AJM, Westendorp RGJ. The influence of age on the association between cholesterol and cognitive function. *Exp Gerontol* 2009;44:112–122.
211. Yaffe K, Barrett-Connor E, Lin F, Grady D. Serum lipoprotein levels, statin use, and cognitive function in older women. *Arch Neurol* 2002;59:378–384.
212. Henderson VW, Guthrie JR, Dennerstein L. Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1530–1535.
213. Bonarek M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Iron A, et al. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross-sectional analysis from the PAQUID study. *Neuroepidemiology* 2000;19: 141–148.
214. Tan ZS, Seshadri S, Beiser A, Wilson PW, Kiel DP, et al. Plasma total cholesterol level as a risk factor for Alzheimer disease: the Framingham Study. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1053–1057.
215. Li G, Shofer JB, Kukull WA, Peskind ER, et al. Serum cholesterol and risk of Alzheimer disease: a community-based cohort study. *Neurology* 2005; 65:1045–1050.

216. Mulder M, Ravid R, Swaab DF, de Kloet ER, et al. Reduced levels of cholesterol, phospholipids, and fatty acids in cerebrospinal fluid of Alzheimer disease patients are not related to apolipoprotein E4. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:198–203.
217. Borghini I, Barja F, Pometta D, James RW. Characterization of subpopulations of lipoprotein particles isolated from human cerebrospinal fluid. *Biochim Biophys Acta* 1995;1255:192–200.
218. Fagan AM, Younkin LH, Morris JC, Fryer JD, Cole TG, Younkin SG, Holtzman DM. Differences in the Ab40/Ab42 ratio associated with cerebrospinal fluid lipoproteins as a function of apolipoprotein E genotype. *Ann Neurol* 2000; 48:201–210.
219. Roher AE, Weiss N, Kokjohn TA, Kuo YM, Kalback W, Anthony J, Watson D, et al. Increased Ab peptides and reduced cholesterol and myelin proteins characterize white matter degeneration in Alzheimer's disease. *Biochemistry* 2002; 41:11080–11090.
220. Michikawa M. Cholesterol paradox: is high total or low HDL cholesterol level a risk for Alzheimer's disease? *J Neurosci Res* 2003; 72:141–146.
221. Simons K, Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Nature* 1997; 387:569–572.
222. Michikawa M, Gong JS, Fan QW, et al. A novel action of Alzheimer's amyloid b-protein (Ab): oligomeric Ab promotes lipid release. *J Neurosci* 2001; 21:7226–7235.
223. Perlmutter LC, Nathan DM, Goldfinger SH, Russo PA, Yates J, Larkin M. Triglyceride levels affect cognitive function in noninsulin-dependent diabetics. *J Diabet Complications* 1988; 2: 210–213.
224. Kalmijn S, Foley D, White L, et al. Metabolic cardiovascular syndrome and risk of dementia in Japanese-American elderly men. The Honolulu-Asia aging study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2255–2260.
225. Burgess BL, McIsaac SA, Naus KE, et al. Elevated plasma triglyceride levels precede amyloid deposition in Alzheimer's disease mouse models with abundant A beta in plasma. *Neurobiol Dis* 2006;24:114–127.
226. Hone E, Martins IJ, Fonte J, Martins RN. Apolipoprotein E influences amyloid-beta clearance from the murine periphery. *J Alzheimers Dis* 2003; 5:1–8.
227. Scharnagl H, Tislijar U, Winkler K, et al. The beta A4 amyloid peptide complexes to and enhances the uptake of beta-very low density lipoproteins by the low density lipoprotein receptor-related protein and heparan sulfate proteoglycans pathway. *Lab Invest* 1999;79:1271–1286.
228. Zuliani G, Ble' A, Zanca R, Munari MR, Zurlo A, et al. Lipoprotein profile in older patients with vascular dementia and Alzheimer's disease. *BMC Geriatr* 2001;1:5.
229. Wang SY. Weight loss and metabolic changes in dementia. *J Nutr Health Aging* 2002; 6: 201–205.
230. Banks WA, Coon AB, Robinson SM, Moinuddin A, et al. Triglycerides induce leptin resistance at the blood-brain barrier. *Diabetes* 2004; 53:1253–1260.
231. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356:1627-1631.
232. Ricciarelli R, Canepa E, Marengo B, Marinari UM, Poli G, Pronzato MA, Domenicotti C. Cholesterol and Alzheimer's Disease: A Still Poorly Understood Correlation. *IUBMB Life* 2012; 64(12): 931–935.
233. Wolozin B, Kellman W, Ruosseau P, Celesia GG, Siegel G. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57:1439–1443.
234. Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH, Breteler MM. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. The Rotterdam Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:13–17.
235. Zandi PP, Sparks DL, Khachaturian AS, Tschanz J, Norton M, et al. Do statins reduce risk of incident dementia and Alzheimer disease? The Cache County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 217–224.
236. Rea TD, Breitner JC, Psaty BM, Fitzpatrick AL, Lopez OL, et al. Statin use and the risk of incident dementia: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol* 2005; 62:1047–1051.
237. Arvanitakis Z, Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Kelly JF, et al. Statins, incident Alzheimer disease, change in cognitive function, and neuropathology. *Neurology* 2008;70: 1795–1802.
238. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360, 1623–1630.
239. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 60:7–22.
240. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor DJ, Lopez J, Launer LJ, et al. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005;62: 753–757.

241. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M, Sparks DL, Waters DD, et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease: LEADe. *Neurology* 2010;74, 956–964.
242. Xue-shan Z, Juan, Qi W, Zhong R, Li-hong P, et al. Imbalanced cholesterol metabolism in Alzheimer's disease. *Clinica Chimica Acta* 2016; 456:107–114.
243. Kysenius K, Muggalla P, Matlik K, Arumae U, Huttunen HJ. PCSK9 regulates neuronal apoptosis by adjusting ApoER2 levels and signaling. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69:1903–1916.
244. Rennie KL, Jebb SA. Prevalence of obesity in Great Britain. *Obes Rev* 2005; 6: 11–2.
245. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. GOJAZNOST, Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd:Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Novembar 2004.
246. Volkert D, Berner YN, Berry E, Cederholm T, Coti Bertrand P, Milne A et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: geriatrics. *Clin Nutr* 2006; 25: 330–360.
247. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. WHO Technical Report Series 894, Geneva, 2000
248. Kivipelto M, Ngandu T, Fratiglioni L, Viitonen M, Kåreholt I, Winblad B, Helkala EL, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A. Obesity and Vascular Risk Factors at Midlife and the Risk of Dementia and Alzheimer Disease. *Arch Neurol* 2005;62:1556-1560.
249. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, Jamrozik K, Brown WJ, Byles JE et al. Body mass index and survival in men and women aged 70 to 75. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:234–241.
250. Kvamme JM, Holmen J, Wilsgaard T, Florholmen J, Midthjell K, Jacobsen BK. Body mass index and mortality in elderly men and women: the Tromso and HUNT studies. *J Epidemiol Community Health* 2012; 66: 611–617.
251. Dahl AK, Fauth EB, Ernsth-Bravell M, Hassing LB, Ram N, Gerstoft D. Body mass index, change in body mass index, and survival in old and very old persons. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61: 512–518.
252. Janssen I, Mark AE. Elevated body mass index and mortality risk in the elderly. *Obes Rev* 2007; 8: 41–59.
253. Fitzpatrick AL, Kuller LH, Lopez OL, Diehr P, O'Meara ES, Longstreth WT Jr et al. Midlife and late-life obesity and the risk of dementia: cardiovascular health study. *Arch Neurol* 2009; 66: 336–342.
254. The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism Basics in clinical nutrition, Sobotka L, Allison SP, Forbes A, Ljungqvist O, Meier RF, Pertkiewicz M et al. (eds). 4th edn. Galén: Prague, Czech Republic, 2011.
255. Albanese E, Taylor C, Siervo M, Stewart R, Prince MJ, Acosta D. Dementia severity and weight loss: A comparison across eight cohorts. The 10/66 study. *Alzheimers Dement* 2013 ; 9: 649–656.
256. Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, Schupf N, Mayeux R. Body mass index, dementia and mortality in the elderly. *J Nutr Health Aging* 2008; 12: 127–131.
257. Buchman AS, Wilson RS, Bienias JL, Shah RC, Evans DA, Bennett DA. Change in body mass index and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology* 2005; 65:892–897.
258. Stewart R, Masaki K, Xue QL, Peila R, Petrovitch H, White LR et al. A 32-year prospective study of change in body weight and incident dementia: theHonolulu-Asia Aging Study. *Arch Neurol* 2005; 62: 55–60.
259. Knopman DS, Edland SD, Cha RH, Petersen RC, Rocca WA. Incident dementia in women is preceded by weight loss by at least a decade. *Neurology* 2007; 69: 739–746.
260. Faxen-Irving G, Basun H, Cederholm T. Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders. *Age Ageing* 2005; 34: 136–141.
261. Park SY, Wilkens LR, Murphy SP, Monroe KR, Henderson BE, Kolonel LN. Body mass index and mortality in an ethnically diverse population: the Multiethnic Cohort Study. *Eur J Epidemiol* 2012; 27: 489–497.
262. Fedor A , Gunstad J. Higher BMI is associated with reduced cognitive performance in division I athletes. *Obes Facts* 2013; 6: 185–192.

263. Marques-Iturria I, Pueyo R, Garolera M, Segura B, Junque C, Garcia-Garcia I et al. Frontal cortical thinning and subcortical volume reductions in early adulthood obesity. *Psychiatry Res* 2013; 214: 109–115.
264. Whitmer RA, Gunderson EP, Barrett-Connor E, Quesenberry Jr CP, Yaffe K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* 2005; 330: 1360.
265. Rosengren A, Skoog I, Gustafson D, Wilhelmsen L. Body mass index, other cardiovascular risk factors, and hospitalization for dementia. *Arch Intern Med* 2005;165: 321–326.
266. Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, Abbott RD, Ross GW, Launer LJ et al. Lifestyle and the risk of dementia in Japanese-american men. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 118–123.
267. Beydoun MA, Lhotsky A, Wang Y, Dal Forno G, An Y, Metter EJ et al. Association of adiposity status and changes in early to mid-adulthood with incidence of Alzheimer's disease. *Am J Epidemiol* 2008; 168: 1179–1189.
268. Strand BH, Langballe EM, Hjellvik V, Handal M, Naess O, Knudsen GP et al. Midlife vascular risk factors and their association with dementia deaths: results from a Norwegian prospective study followed up for 35 years. *J Neurol Sci* 2013; 324:124–130.
269. Gustafson DR, Backman K, Joas E, Waern M, Ostling S, Guo X et al. 37 years of body mass index and dementia: observations from the prospective population study of women in Gothenburg, Sweden. *J Alzheimers Dis* 2012; 28:163–171.
270. Luchsinger JA, Patel B, Tang MX, Schupf N, Mayeux R. Measures of adiposity and dementia risk in elderly persons. *Arch Neurol* 2007; 64: 392–398.
271. Hughes TF, Borenstein AR, Schofield E, Wu Y, Larson EB. Association between late-life body mass index and dementia: The Kame Project. *Neurology* 2009; 72:1741–1746.
272. Kuo HK, Jones RN, Milberg WP, Tennstedt S, Talbot L, Morris JN et al. Cognitive function in normal-weight, overweight, and obese older adults: an analysis of the Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly cohort. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 97–103.
273. Gillette Guyonnet S, Abellan Van Kan G, Alix E, Andrieu S, Belmin J, Berrut G et al. IANA (international academy on nutrition and aging) expert group: weight loss and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging* 2007; 11: 38–48.
274. Gu Y, Scarmeas N, Cosentino S, Brandt J, Albert M, Blacker D et al. Change in body mass index before and after Alzheimer's disease onset. *Curr Alzheimer Res* 2013; e-pub ahead of print 19 November 2013; doi:10.2174/1567205010666131120110930.
275. Cuerda C, Velasco C, Merchan-Naranjo J, Garcia-Peris P, Arango C. The effects of second-generation antipsychotics on food intake, resting energy expenditure and physical activity. *Eur J Clin Nutr* 2014; 68: 146–152.
276. Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7:280–292.
277. Faxen-Ingberg G, Basun H, Cederholm T. Nutritional and cognitive relationships and long-term mortality in patients with various dementia disorders. *Age Ageing* 2005;34: 136–141.
278. Gao S, Nguyen JT, Hendrie HC, Unverzagt FW, Hake A, Smith-Gamble V et al. Accelerated weight loss and incident dementia in an elderly African-American cohort. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59: 18–25.
279. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkänen L, et al. Association between features of the insulin resistance syndrome and Alzheimer's disease independently of the apolipoprotein E4 phenotype: cross sectional population based study. *BMJ* 1997;315:1045–9.
280. Watson GS, Craft S. The role of insulin resistance in the pathogenesis of Alzheimer's disease: implications for treatment. *CNS Drugs* 2003;17:27–45.
281. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005; 64: 277–281.
282. Whitmer RA, Gustafson DR, Barrett-Connor E, Haan MN, Gunderson EP, Yaffe K. Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. *Neurology* 2008; 71: 1057–1064.
283. Janssen I, Katzmarzy PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004;79: 379–384.



284. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, 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: 168–174.
285. Prins JB. Adipose tissue as an endocrine organ. *Best Pract Res Clin EndocrinolMetab* 2002; 16: 639–651.
286. Das UN. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953–966. Flicker L, McCaul KA, Hankey GJ, Jamrozik K, Brown WJ, Byles JE et al. Body mass index and survival in men and women aged 70 to 75. *J Am Geriatr Soc* 2010; 58:234–241.
287. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, Simonsick EM, Pahor M, Kritchevsky S et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. *Neurology* 2003; 61: 76–80.
288. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2014; 10: S76–S83.
289. Gustafson D. Adiposity indices and dementia. *Lancet Neurol* 2006;5:713–720.
290. Marwarha G, Ghribi O. Leptin signaling and Alzheimer's disease. *Am J Neurodegener Dis* 2012; 1: 245–265.
291. Harvey J, Shanley LJ, O'Malley D, Irving AJ. Leptin: a potential cognitive enhancer? *Biochem Soc Trans* 2005; 33: 1029–1032.
292. Irving AJ, Harvey J. Leptin regulation of hippocampal synaptic function in health and disease. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2014; 369: 20130155.
293. Doherty GH, Beccano-Kelly D, Yan SD, Gunn-Moore FJ, Harvey J. Leptin prevents hippocampal synaptic disruption and neuronal cell death induced by amyloid beta. *Neurobiol Aging* 2013; 34: 226–237.
294. Power DA, Noel J, Collins R, O'Neill D. Circulating leptin levels and weight loss in Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2001; 12: 167–170.
295. Warren MW, Hynan LS, Weiner MF. Lipids and adipokines as risk factors for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 29: 151–157.
296. Gustafson D, Lissner L, Bengtsson C, Bjorkelund C, Skoog I. A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology* 2004; 63: 1876–1881.
297. Gustafson DR, Steen B, Skoog I. Body mass index and white matter lesions in elderly women. An 18-year longitudinal study. *Int Psychogeriatr* 2004; 16:327–336.
298. Grundman M, Corey-Bloom J, Jernigan T, Archibald S, Thal LJ. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology* 1996;46:1585-1591.
299. Seab JP, Jagust WJ, Wong STS, Roos MS, Reed BR, Budinger TF. Quantitative NMR measurements of hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. *Magn Reson Med* 1988;8:200-208.
300. Jack CR, Dickson DW, Parisi JE, et al. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002;58:750-757.
301. Abbott RD, Ross GW, White LR, Nelson JS, Masaki KH, Tanner CM et al. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59:1051–1057.
302. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, Sumner AE, Reynolds JC, Sebring NG et al. A better index of body adiposity. *Obesity* 2011; 19: 1083–1089.
303. Mosconi L, Murray J, Tsui WH, Li Y, Davies M, et al. Mediterranean Diet and Magnetic Resonance Imaging-Assessed Brain Atrophy in Cognitively Normal Individuals at Risk for Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2014; 1(1): 23–32.
304. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Dementia: A NICE-SCIE Guideline on Supporting People With Dementia and Their Carers in Health and Social Care. Leicester. (UK): British Psychological Society; 2007.
305. Hills SA, Balkau B, Coppack SW, Dekker JM, Mari A, Natali A, Walker M, Ferrannini E; EGIR-RISC Study Group. The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and objectives. *Diabetologia*. 2004;47(3):566-70.
306. Kashyap SR, Defronzo RA. The insulin resistance syndrome: physiological considerations. *Diabetes and Vascular Disease Research* 2007; 4(1):13-19.

307. Jones A, Kulozik P, Ostertag A, Herzig S. Common pathological processes and transcriptional pathways in Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *J Alzheimers Dis* 2009 Apr;16(4):787-808.
308. Luchsinger JA, Tang MX, Shea S, Mayeux R. Hyperinsulinemia and risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:1187–1192.
309. Razani B, Chakravarthy MV, Semenkovich CF. Insulin resistance and atherosclerosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008;37(3):603-21.
310. Liolitsa D, Powel J, Lowestone S. Genetic variability in the insulin signaling pathway may contribute to the risk of late onset Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2002;73: 261-66.
311. Gengler S, Gault V, Harriott P, Hölscher C. Impairments of hippocampal synaptic plasticity induced by aggregated beta-amyloid (25–35) are dependent on stimulation – protocol and genetic background. *Exp Brain Res* 2007; 179: 621–630.
312. Rajala U, Laakso M, Paivansalo M, Pekonen O, Suramo I, Keinanen-Kiukaanniemi S. Low insulin sensitivity measured by both quantitative insulin sensitivity check index and homeostasis model assessment method as a risk factor of increased intima-media thickness of the carotid artery. *JCEM* 2002; 87(11): 5092-5097.
313. Vanhanen M, Soininen H. Glucose intolerance, cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol* 1998;11:673-7.
314. Laakso M: How good a marker is insulin level for insulin resistance? *Am J Epidemiol* 1993; 137:959-965
315. Craft S, Peskind E, Schwartz MW, Schellenberg GD, Raskind M, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid and plasma insulin levels in Alzheimer's disease. Relationship to severity of dementia and apolipoprotein E genotype. *Neurology* 1998;50:164–8.
316. Burns JM, Donnelly JE, Anderson HS, Mayo MS, Spencer-Gardner L, Cronk BB, Haddad Z, Klima D, Hansen D, Brooks WM. Peripheral insulin and brain structure in early Alzheimer disease. *Neurology* 2007;69:1094-1104.
317. Biessels GJ and Kappelle LJ. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochemical Society Transactions* 2005; 33(5):1041-1044.
318. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol* 2004;490: 71–81.
319. Messier C. Diabetes, Alzheimer's disease and apolipoprotein genotype. *Experimental Gerontology* 2003;38:941-946.
320. Fujisawa Y, Sasaki K, Akiyama K. Increased insulin levels after OGTT load in peripheral blood and cerebrospinal fluid of patients with dementia of Alzheimer type. *Biol Psychiatry* 1991;30:1219–28.
321. Molina JA, Jimenez-Fernandez FJ, Vargas C, Gomez-Pan P, de Bustos F, Gomez-Escalonilla C, Zurdo M, Tallo A, Martinez-Salio A, Porta-Etessam J, Villanueva C, Arenas J. Cerebrospinal fluid levels of insulin in patients with Alzheimer's disease. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 347–350.
322. Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, Furuyama N, Kondo H, Takahashi M, Arita Y, Komuro R, Ouchi N, Kihara S, Tochino Y, Okutomi K, Horie M, Takeda S, Aoyama T, Funahashi T, Matsuzawa Y. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin-ACRP30. *Nature Med* 2002; 8:731–737.
323. Yamauchi T, Kamon J, Waki H, Terauchi Y, Kubota N, Hara K, Mori Y, Ide T, Murakami K, Tsuboyama-Kasaoka N, Ezaki O, Akanuma Y, Gavrilova O, Vinson C, Reitman ML, Kagechika H, Shudo K, Yoda M, Nakano Y, Tob K, Nagai R, Kimura S, Tomita M, Froguel P, Kadowaki T. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity. *Nature Med* 2001; 7:941–946.
324. Motoshima H, Wu X, Sinha MK, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: Effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5662-5667.
325. Diez JJ, Iglesias P. The role of the novel adipocyte-derived hormone adiponectin in human disease. *Eur J Endocrinol* 2003;148:293-300.

326. Spranger J, Verma S, Gohring I, Bobbert T, Seifert J, Sindler AL, Pfeiffer A, Hileman SM, Tschop M, Banks WA. Adiponectin does not cross the blood–brain barrier but modifies cytokine expression of brain endothelial cells. *Diabetes* 2006; 55(1):141–147.
327. Gerich JE. Is Reduced First-Phase Insulin Release the Earliest Detectable Abnormality in Individuals Destined to Develop Type 2 Diabetes? *Diabetes* 2002; 51(Suppl. 1):117–121.
328. DeFronzo RA: Lilly lecture 1987: the triumvirate:  $\beta$ -cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*. 1988, 37:667-687.
329. Haffner SM, Miettinen H, Gaskill SP, Stern MP. Decreased insulin secretion and increased insulin resistance are independently related to 7-year risk of NIDDM in Mexican-Americans. *Diabetes* 1995;44:1386-1391.
330. Lillioja S, Mott DM, Spraul M, et al. Insulin resistance and insulin secretory dysfunction as precursors of non-insulin-dependent diabetes mellitus. prospective studies of Pima Indians. *N Engl J Med* 329:1988-1992.
331. UK Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: overview of 6 year's therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249–1258.
332. Levy J, Atkinson A, Bell P, McCance D, Hadden D: Beta-cell deterioration determines the onset and rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10-year follow-up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998;15:290–296.
333. Tripathy D, Almgren P, Tuomi T, Groop L. Contribution of Insulin-stimulated Glucose Uptake and Basal Hepatic Insulin Sensitivity to Surrogate Measures of Insulin Sensitivity. *Diabetes Care* 2004; 27:2204–2210.
334. Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, Lannfelt L, Kilander L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology* 2008; 71(14):1065-71.
335. Rulifson EJ, Kim SK, Nusse R. Ablation of insulin-producing neurons in flies: growth and diabetic phenotypes. *Science* 2002;296(5570):1118-1120.
336. DeFronzo RA, Ferrannini E, Keen H, Zimmet P, Sinclair AJ. Aging and diabetes mellitus. *International Textbook of Diabetes Mellitus* 2004, Third Edition:1579-1597
337. Garvey WT, Hermayer KL. Clinical implication of the insulin resistance syndrome. *Clin Cornerstone*. 1998;1:13-28.
338. Pappolla MA, Bryant-Thomas TK, Herbert D, Pacheco J, Fabra Garcia M, Manjon M, Girones X, Henry TL, Matsubara E, Zambon D, Woloizin B, Sano M, Cruz-Sanchez FF, Thal LJ, Petanceska SS, Refolo LM. Mild hypercholesterolemia is an early risk factor for the development of Alzheimer amyloid pathology. *Neurology* 2003;61: 199–205.
339. Kivipelto M, Helkala EL, Laakso M P, Hanninen T, Hallikainen M, et al. Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Ann Intern Med* 2002;137: 149–155.
340. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, Johnston SC, Yaffe K. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology* 2005;64:277–281.
341. Solomon A, Kareholt I, Ngandu T, Winblad B, Nissinen A, et al. Serum cholesterol changes after midlife and late-life cognition: twenty-one-year follow-up study. *Neurology* 2007; 68: 751–756.
342. Evans RM, Emsley CL, Gao S, Sahota A, Hall KS, Farlow MR, Hendrie H. Serum cholesterol, APOE genotype, and the risk of Alzheimer's disease: a population-based study of African Americans. *Neurology* 2000; 54: 240–242.
343. Reitz C, Luchsinger J, Tang MX, Manly J, Mayeux R. Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology* 2005;64: 1378–1383.
344. Reitz C, Tang MX, Luchsinger J, Mayeux R. Relation of plasma lipids to Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Neurol* 2004;61:705–714.
345. Mielke MM, Zandi PP, Sjogren M, Gustafson D, Ostling S, et al. High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology* 2005;64:1689–1695.
346. Fujishima M, Kiyohara Y. Incidence and risk factors of dementia in a defined elderly Japanese population: the Hisayama study. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 977: 1–8.
347. Romas SN, Tang MX, Berglund L, Mayeux R. APOE genotype, plasma lipids, lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology* 1999;53: 517–521.

348. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P, Tuomilehto J, Nissinen A. Serum total cholesterol, apolipoprotein E epsilon 4 allele, and Alzheimer's disease. *Neuroepidemiology* 1998;17: 14–20.
349. Dallinga-Thie GM, Dullaart RP, van Tol A. Derangements of intravascular remodeling of lipoproteins in type 2 diabetes mellitus: consequences for atherosclerosis development. *Curr Diab Rep* 2008;8(1):65-70.
350. Scanu AM, Edelstein C. HDL: bridging past and present with a look at the future. *Faseb J* 2008;22(12):4044-54.
351. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111(3):121-4.
352. Kraegen EW, Cooney GJ, Ye J, Thompson AL. Triglycerides, fatty acids and insulin resistance--hyperinsulinemia. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(4):516-26.
353. Tchernof A, Lamarche B, Prudhomme D et al: The dense LDL phenotype: association with plasma lipoprotein levels, visceral obesity and hyperinsulinemia in men. *Diabetes Care*. 1996; 19: 629-637.
354. Nesto RW. Beyond low-density lipoprotein: addressing the atherogenic lipid triad in type 2 diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Cardiovasc Drugs* 2005;5(6):379-87.
355. Cagnin A, Zambon A, Zarantonello G, Vianello D, Marchiori M, Mercurio D, Micciché F, Ermani M, Leon A, Battistin L. Serum lipoprotein profile and APOE genotype in Alzheimer's disease. *J Neural Transm*. 2007;72:175-9.
356. Mykkanen L, Haffner SM, Rainwater DL et al: Relationship of LDL size to insulin sensitivity in normoglycemic men. *Arterioscl Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 1447-1453.
357. Lahdenpera S, Sane T, Vuorinen-Markkola H et al: LDL particle size in mildly hypertriglyceridemic subjects: no relation to insulin resistance or diabetes. *Atherosclerosis* 1995; 113: 227-236.
358. Slyper AH, Zvereva S, Schectman G et al: Insulin resistance is not a major determinant of low-density lipoprotein particle size. *Metabolism* 1997; 46: 1275-1280.
359. Cardenas GA, Lavie CJ, Cardenas V, Milani RV, McCullough PA. The importance of recognizing and treating low levels of high-density lipoprotein cholesterol: a new era in atherosclerosis management. *Rev Cardiovasc Med* 2008;9(4):239-58.
360. Chapman MJ. Metabolic syndrome and type 2 diabetes: lipid and physiological consequences. *Diab Vasc Dis Res* 2007;4 (3):5-8.
361. Ai M, Tanaka A, Ogita K et al: Relationship between hyperinsulinemia and remnant lipoprotein concentrations in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(10): 3557-3560.
362. Mykkanen L, Kuusisto J, Haffner SM, Pyorala K, Laakso M: Hyperinsulinemia predicts multiple atherogenic changes in lipoproteins in elderly subjects. *Arterioscler Thromb* 1994;14: 518-526.
363. Reaven GM: Role of insulin in regulation of lipoprotein metabolism in diabetes. *Diabetes Metab Rev* 1988; 4:639-652.
364. Raal FJ. Pathogenesis and management of the dyslipidemia of the metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7(2):83-8.
365. Harris MI: Hypercholesterolemia in individuals with diabetes and glucose intolerance in the US population. *Diabetes Care*. 1991, 14: 366-374.
366. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP et al: Prospective analysis of the insulin-resistance syndrome (Syndrome X). *Diabetes*. 1992, 41: 715-722..
367. Delarue J, Magnan C. Free fatty acids and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10(2):142-8.
368. Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, St George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-MacLachlan DR, Alberts MJ, Hulette C, Crain B, Goldgaber D, Roses AD. Association of apolipoprotein E allele e4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology* 1993; 43: 1467–1472.
369. Davignon J, Gregg RE, Sing CF. Apolipoprotein E polymorphism and atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1988;8: 1–21.

370. Boerwinkle E, Utermann G. Simultaneous effects of the apolipoprotein E polymorphism on apolipoprotein E, apolipoprotein B, and cholesterol metabolism. *Am J Hum Genet* 1988;42:104–112.
371. Mann DM, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Owen F, Saido TC, Perry RH. Preferential deposition of amyloid beta protein [A] in the form A 40 in Alzheimer's disease is associated with a gene dosage effect of the apolipoprotein E 4 allele. *Neurosci Lett* 1997;221: 81–84.
372. Taddei K, Clarnette R, Gandy SE, Martins RN. Increased plasma apolipoprotein E (APOE) levels in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1997;223: 29–32.
373. Slioter AJ, de Knijff P, Hofman A, Cruts M, Breteler MM., Van Broeckhoven C, Havekes LM, van Duijn CM.. Serum apolipoprotein E level is not increased in Alzheimer's disease: the Rotterdam study. *Neurosci Lett* 1998;
374. Siest G, Bertrand P, Qin, B, Herbeth B, Serot JM, Masana L, Ribalta J, Passmore AP, Evans A, Ferrari M, Franceschi M, Shepherd J, Cuchel M, Beisiegel U, Zuchowsky K, Rukavina AS, Sertic J, Stojanov M, Kostic V, Mitrevski A, Petrova V, Sass C, Merched A, Salonen JT, Tirt L, Visvikis S.. Apolipoprotein E polymorphism, and serum concentration in Alzheimer's disease in nine European centres: the ApoEurope study. ApoEurope group. *Clin Chem Lab Med* 2000;38: 721–730.248: 21–24.
375. Marcovina SM, Koschinsky ML, Albers JJ, Skarlatos S. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop on Lipoprotein(a) and Cardiovascular Disease: recent advances and future directions. *Clin Chem* 2003;49:1785–1796.
376. Kamboh MI, Svitko CM, Williams ER, Ferrell RE, Pollitzer WS. Hypervariable polymorphism of APO(a) in blacks and whites as reflected by phenotyping. *Chem Phys Lipids* 1994;67:68, 283–292.
377. Ramharack R, Spahr MA, Kreick JS, Sekerke CS. Expression of apolipoprotein [a] and plasminogen mRNAs in cynomolgus monkey liver and extrahepatic tissues. *J Lipid Res* 1996;37: 2029–2040.
378. Urakami K, Wada-Isoe K, Wakutani Y, Ikeda K, Ji Y, Yamagata K, Kowa H, Okada A, Adachi Y, Nakashima K. Lipoprotein(a) phenotypes in patients with vascular dementia. *Dementia Geriatr Cognit Disord* 2000;11: 135–138.
379. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, Riley KP, Greiner PA, Markesbery WR. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA* 1997;277: 813–817.
380. Raygani AV, Rahimi Z, Kharazi H, Tavilani H, Pourmotabbed T. Association between apolipoprotein E polymorphism and serum lipid and apolipoprotein levels with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2006;408(1):68-72.
381. Solfrizzi V, Panza F, D'Introno A, Colacicco AM, Capurso C, Basile AM, Capurso A. Lipoprotein(a), apolipoprotein E genotype, and risk of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 72: 732–736.
382. Sarti C, Pantoni L, Pracucci G, Di Carlo A, Vanni P, Inzitari D. Lipoprotein[a] and cognitive performances in an elderly white population: cross-sectional and follow-up data. *Stroke* 2001;32: 1678–1683.
383. Raygani AV, Rahimi Z, Kharazi H, Tavilani H, Pourmotabbed T. Association between apolipoprotein E polymorphism and serum lipid and apolipoprotein levels with Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2006;408(1):68-72.
384. Ganda OP. Refining lipoprotein assessment in diabetes: apolipoprotein B makes sense. *Endocr Pract* 2009;15(4):370-6.
385. Charlton-Menys V, Betteridge DJ, Colhoun H, Fuller J, France M, Hitman GA, Livingstone SJ, Neil HA, Newman CB, Szarek M, DeMicco DA, Durrington PN. Apolipoproteins, cardiovascular risk and statin response in type 2 diabetes: the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Diabetologia* 2009;52(2):218-25.
386. Martín C, Silleras M, Del Río R. Body composition analysis in older adults with dementia. Anthropometry and bioelectrical impedance analysis: a critical review. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014; 68:1228–1233.

387. Camina MA, de Mateo SB, Carreño EL, de la Cruz MS, Miján de la Torre A, Redondo del Río MP. Changes in body composition in relation to the stage of dementia in a group of institutionalized elderly. *Nutr Hosp* 2013; 28: 1093–1101.
388. Villareal DT, Apovian CM, Kushner RF, Klein S. American Society for Nutrition NAASO The Obesity Society. Obesity in older adults: technical review and position statement of the American Society for Nutrition and NAASO, The Obesity Society. *Obes Res* 2005; 13: 1849–1863.
389. Sobów T, Fendler W, Magierski R. Body mass index and mild cognitive impairment-to-dementia progression in 24 months: a prospective study. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014; 68: 1216–1219.
390. Gustafson D, Rothenberg E, Blennow K, et al. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1524–28
391. García-Ptacek S, Faxén-Irving G, Čermakova P, Eriksson M, Religa D. Body mass index in dementia. *European Journal of Clinical Nutrition* 2014; 68:1204–1209.
392. Andersen K, Launer LJ, Dewey ME, et al. Gender differences in the incidence of AD and vascular dementia: The EURODEM Studies. EURODEM Incidence Research Group. *Neurology* 1999; 53: 1992–97.
393. Hayden KM, Zandi PP, Lyketsos CG, Khachaturian AS, Bastian LA, Charoonruk G et al. Vascular risk factors for incident Alzheimer disease and vascular dementia: the Cache County study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006; 20: 93–100.
394. Dahl AK, Lopponen M, Isoaho R, Berg S, Kivela SL. Overweight and obesity in old age are not associated with greater dementia risk. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:2261–2266.
395. Renvall MJ, Spindler AA, Nichols JF, Ramsdell JW. Body composition of patients with Alzheimer's disease. *J Am Diet Assoc* 1993; 93(1):47-52.
396. Gorospe EC, Dave JK. The risk of dementia with increased body mass index. *Age Ageing* 2007; 36: 23–29.
397. Reaven GM, Doberne L, Greenfield MS: Comparison of insulin secretion and in vivo insulin action in nonobese and moderately obese individuals with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes*. 1982, 31:382-384.
398. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Fève B. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006; 17(1):4-12.
399. Geer EB, Shen W. Gender Differences in Insulin Resistance, Body Composition, and Energy Balance. *Gen Med* 2009; 6:60-75.
400. Moran A, Jacobs DR, Steinberger J, et al. Changes in insulin resistance and cardiovascular risk during adolescence: Establishment of differential risk in males and females. *Circulation* 2008; 117:2361-2368.
401. Cnop M, Havel PJ, Utzschneider KM, et al. Relationship of adiponectin to body fat distribution, insulin sensitivity and plasma lipoproteins: Evidence for independent roles of age and sex. *Diabetologia* 2003; 46:459–469.
402. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab Syndr*. 2016 Jun 17. pii: S1871-4021(16)30066-2. doi: 0.1016/j.dsx.2016.06.017.
403. Jagust W, Harvey D, Mungas D et al. Central obesity and the aging brain. *Arch Neurol* 2005; 62: 1545–48.
404. Balakrishnan K, Verdile G, Mehta PD, Beilby J, Nolan D, Galvao DA, et al. Plasma Aβ42 correlates positively with increased body fat in healthy individuals. *J Alzheimer's Dis* 2005; 8: 269–282.
405. Haan MN, Wallace R. Can dementia be prevented? Brain aging in a population-based context. *Annu Rev Public Health* 2004; 25: 1–24.
406. Maassen JA, Romijn JA, Heine RJ. Fatty acid-induced mitochondrial uncoupling in adipocytes as a key protective factor against insulin resistance and beta cell dysfunction: a new concept in the pathogenesis of obesity-associated type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2007; 50(10):2036-41.
407. Obici S, Feng Z, Karkanas G, Baskin DG, Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nat Neurosci* 2002; 5:566–572.

408. Obici S, Zhang BB, Karkanias G, Rossetti L. Hypothalamic insulin signaling is required for inhibition of glucose production. *Nat Med* 2002;8:1376–1382.
409. Kern W, Benedict C, Schultes B, Plohr F, Moser A, Born J, Fehm HL, Hallschmid M. Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia* 2006; 49:2790–2792.
410. Schubert M, Gautam D, Surjo D, et al. Role for neuronal insulin resistance in neurodegenerative diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:3100–3105.

## **VIII PRILOZI**



Tabela 1. Karakteristike bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C)

	<i>Grupa A</i>	<i>Grupa B</i>	<i>Grupa C</i>
<i>Broj</i>	62	41	40
<i>Pol (m/ž)</i>	18/44	15/26	20/20
<i>Starost (godine)</i>	73.08 $\pm$ 0.74 <sup>a</sup>	71.20 $\pm$ 0.88	68.37 $\pm$ 0.54
<i>Dužina trajanja AB/BKP (godine)</i>	2.5 $\pm$ 0.31	2.32 $\pm$ 0.47	-
<i>MMSE</i>	18.32 $\pm$ 0.56	28.46 $\pm$ 0.17	-

a - rezultati su izraženi kao srednja vrednost  $\pm$  standardna greška

m-muški pol, ž-ženski pol

Tabela 2. Metabolički parametri kod bolesnika sa AB (Grupa A)

<i>M vrednost (mg/min/kg)</i>	6.22 +/- 0.31 <sup>a</sup>
<i>HOMA-IR</i>	4.59 +/- 0.28
<i>FPIR (mU/l)</i>	68.90 +/- 3.53
<i>AIR (mU/l)</i>	26.49 +/- 2.02
<i>Insulin u CST (μU/ml)</i>	0.095 +/- 0.008
<i>Insulinemija (mU/l)</i>	18.58 +/- 1.04
<i>Adiponektin (ng/ml)</i>	14.91 +/- 0.42
<i>Glikemija (mmol/l)</i>	5.60 +/- 0.13
<i>Ukupni holesterol (mmol/l)</i>	6.48 +/- 0.14
<i>HDL - holesterol (mmol/l)</i>	1.31 +/- 0.04
<i>LDL - holesterol (mmol/l)</i>	4.35 +/- 0.12
<i>Trigliceridi (Tg) (mmol/l)</i>	1.54 +/- 0.09
<i>Apo A1 (g/l)</i>	1.572 +/- 0.047
<i>Apo A-II (mg/l)</i>	328.06 +/- 5.36
<i>Apo B (g/l)</i>	1.16 +/- 0.04
<i>Lp (a) (g/l)</i>	0.26 +/- 0.03
<i>Apo E (mg/l)</i>	47.62 +/- 1.55
<i>Indeks telesne mase (ITM; kg/m<sup>2</sup>)</i>	23.95 +/- 0.56
	m 13.00 +/- 1.40
<i>Masa masnog tkiva (kg)</i>	ž 20.56 +/- 1.40
	m 56.81 +/- 1.82
<i>Bezmasna telesna masa (kg)</i>	ž 42.09 +/- 0.82
	m 86.72 +/- 2.02
<i>Obim struka (cm)</i>	ž 86.11 +/- 1.95

a - rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška

m-muški pol, ž-ženski pol

Tabela 3. Metabolički parametri kod bolesnika sa BKP (Grupa B)

<i>M vrednost (mg/min/kg)</i>	7.70 +/- 0.42 <sup>a</sup>
<i>HOMA-IR</i>	3.35 +/- 0.27
<i>FPIR (mU/l)</i>	112.51 +/- 7.36
<i>AIR (mU/l)</i>	49.54 +/- 6.26
<i>Insulin u CST (μU/ml)</i>	0.127 +/- 0.022
<i>Insulinemija (mU/l)</i>	13.76 +/- 1.07
<i>Adiponektin (ng/ml)</i>	16.99 +/- 0.91
<i>Glikemija (mmol/l)</i>	5.48 +/- 0.10
<i>Ukupni holesterol (mmol/l)</i>	6.36 +/- 0.19
<i>HDL - holesterol (mmol/l)</i>	1.40 +/- 0.05
<i>LDL - holesterol (mmol/l)</i>	4.18 +/- 0.18
<i>Trigliceridi (Tg) (mmol/l)</i>	1.45 +/- 0.11
<i>Apo A1 (g/l)</i>	1.632 +/- 0.066
<i>Apo A-II (mg/l)</i>	342.45 +/- 5.81
<i>Apo B (g/l)</i>	1.19 +/- 0.02
<i>Lp (a) (g/l)</i>	0.16 +/- 0.02
<i>Apo E (mg/l)</i>	46.14 +/- 1.68
<i>Indeks telesne mase (ITM; kg/m<sup>2</sup>)</i>	25.20 +/- 0.53
	m 20.08 +/- 1.42
<i>Masa masnog tkiva (kg)</i>	ž 22.76 +/- 1.59
	m 59.28 +/- 2.37
<i>Bezmasna telesna masa (kg)</i>	ž 44.15 +/- 1.11
	m 95.07 +/- 2.16
<i>Obim struka (cm)</i>	ž 87.04 +/- 2.28

a - rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška  
m-muški pol, ž-ženski pol

Tabela 4. Metabolički parametri u zdravih ispitanika sa očuvanim kognitivnim statusom (grupa C)

<i>M vrednost (mg/min/kg)</i>	8.25 +/- 0.24 <sup>a</sup>
<i>HOMA-IR</i>	1.49 +/- 0.15
<i>FPIR (mU/l)</i>	147.43 +/- 8.86
<i>AIR (mU/l)</i>	72.05 +/- 3.68
<i>Insulin (mU/l)</i>	7.18 +/- 0.68
<i>Adiponektin (ng/ml)</i>	18.63 +/- 0.58
<i>Glikemija (mmol/l)</i>	5.12 +/- 0.67
<i>Ukupni holesterol (mmol/l)</i>	5.66 +/- 0.14
<i>HDL - holesterol (mmol/l)</i>	1.59 +/- 0.04
<i>LDL - holesterol (mmol/l)</i>	3.35 +/- 1.81
<i>Trigliceridi (Tg) (mmol/l)</i>	1.57 +/- 0.13
<i>Apo A1 (g/l)</i>	2.084 +/- 0.046
<i>Apo A-II (mg/l)</i>	329.78 +/- 8.09
<i>Apo B (g/l)</i>	0.99 +/- 0.03
<i>Lp (a) (g/l)</i>	0.16 +/- 0.02
<i>Apo E (mg/l)</i>	38.91 +/- 0.94
<i>Indeks telesne mase (ITM; kg/m<sup>2</sup>)</i>	25.66 +/- 0.45
	m 22.29 +/- 0.65
<i>Masa masnog tkiva (kg)</i>	ž 22.76 +/- 1.69
	m 64.21 +/- 1.15
<i>Bezmasna telesna masa (kg)</i>	ž 44.59 +/- 1.15
	m 100.1 +/- 1.04
<i>Obim struka (cm)</i>	ž 83.40 +/- 2.30

a - rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška

m-muški pol, ž-ženski pol

Tabela 5. Ispitivanje povezanosti parametra insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije sa nivoom insulina u cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa AB Pearsonovim testom linearne korelacije.

	<b>Insulin u CST</b>
<i>M vrednost</i>	0.122 <sup>a</sup> <i>ns</i>
<i>HOMA-IR</i>	-0.329 <b>0.001<sup>b</sup></b>
<i>Insulin</i>	-0.292 <b>0.021</b>
<i>FPIR</i>	0.089 <i>ns</i>
<i>AIR</i>	0.210 <i>ns</i>

a - koeficijent korelacije; b – verovatnoća, ns - nije signifikantno

Tabela 6. Ispitivanje povezanosti parametra insulinske senzitivnosti i kapaciteta insulinske sekrecije sa nivoom insulina u cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa BKP Pearsonovim testom linearne korelacije.

	<b>Insulin u CST</b>
<i>M vrednost</i>	0.426 <sup>a</sup> <b>0.001</b> <sup>b</sup>
<i>HOMA-IR</i>	-0.767 <b>0.001</b>
<i>Insulin</i>	-0.750 <b>0.001</b>
<i>FPIR</i>	-0.037 <i>ns</i>
<i>AIR</i>	-0.020 <i>ns</i>

a - koeficijent korelacije; b – verovatnoća, ns - nije signifikantno

Tabela 7. Ispitivanje povezanosti parametara insulinske senzitivnosti i metaboličkih parametara u bolesnika sa AB Pearsonovim testom linearne korelacije

	M vrednost	HOMA-IR	Insulin
<i>Adiponektin</i>	0.802 <sup>a</sup> <b>0.001<sup>b</sup></b>	-0.163 <i>ns</i>	-0.121 <i>ns</i>
<i>Ukupni holesterol</i>	0.305 <b>0.016</b>	0.084 <i>ns</i>	0.048 <i>ns</i>
<i>HDL - holesterol</i>	0.240 <b>0.006</b>	-0.010 <i>ns</i>	0.008 <i>ns</i>
<i>LDL - holesterol</i>	0.250 <b>0.05</b>	0.089 <i>ns</i>	0.058 <i>ns</i>
<i>Trigliceridi</i>	-0.020 <i>ns</i>	0.200 <i>ns</i>	0.086 <i>ns</i>
<i>Apo A1</i>	0.034 <b>0.001</b>	-0.127 <i>ns</i>	-0.093 <i>ns</i>
<i>Apo A-II</i>	-0.121 <i>ns</i>	-0.006 <i>ns</i>	0.052 <i>ns</i>
<i>Apo B</i>	0.150 <i>ns</i>	-0.087 <i>ns</i>	-0.050 <i>ns</i>
<i>Lp (a)</i>	0.115 <i>ns</i>	0.151 <i>ns</i>	-0.065 <i>ns</i>
<i>Apo E</i>	-0.163 <i>ns</i>	-0.322 <b>0.01</b>	0.149 <i>ns</i>
<i>Indeks telesne mase</i>	-0.322 <b>0.01</b>	0.175 <i>ns</i>	0.175 <i>ns</i>
<i>Masa masnog tkiva</i>	m -0.259 <i>ns</i>	m 0.284 <i>ns</i>	m 0.160 <i>ns</i>
	ž -0.405 <b>0.006</b>	ž 0.036 <i>ns</i>	ž 0.153 <i>ns</i>
<i>Bezmasna telesna masa</i>	m -0.128 <i>ns</i>	m 0.182 <i>ns</i>	m 0.129 <i>ns</i>
	ž -0.351 <b>0.02</b>	ž 0.104 <i>ns</i>	ž 0.234 <i>ns</i>
<i>Obim struka</i>	m -0.073 <i>ns</i>	m 0.436 <i>ns</i>	m 0.335 <i>ns</i>
	ž -0.217 <i>ns</i>	ž 0.058 <i>ns</i>	ž 0.147 <i>ns</i>

a - koeficijent korelacije; b – verovatnoća, ns - nije signifikantno;

m - muški pol; ž - ženski pol

Tabela 8. Ispitivanje povezanosti parametara insulinske senzitivnosti i metaboličkih parametara u bolesnika sa BKP Pearsonovim testom linearne korelacije

	M vrednost	HOMA-IR	Insulin
<i>Adiponektin</i>	0.823 <sup>a</sup> <b>0.001<sup>b</sup></b>	-0.279 <i>ns</i>	-0.284 <i>ns</i>
<i>Ukupni holesterol</i>	-0.139 <i>ns</i>	0.056 <i>ns</i>	0.032 <i>ns</i>
<i>HDL - holesterol</i>	0.134 <i>ns</i>	-0.240 <i>ns</i>	-0.329 <b>0.035</b>
<i>LDL - holesterol</i>	-0.082 <i>ns</i>	0.042 <i>ns</i>	0.027 <i>ns</i>
<i>Trigliceridi</i>	-0.231 <i>ns</i>	0.040 <i>ns</i>	0.063 <i>ns</i>
<i>Apo AI</i>	0.124 <i>ns</i>	-0.063 <i>ns</i>	-0.111 <i>ns</i>
<i>Apo A-II</i>	-0.218 <i>ns</i>	0.240 <i>ns</i>	0.176 <i>ns</i>
<i>Apo B</i>	0.038 <i>ns</i>	0.015 <i>ns</i>	-0.014 <i>ns</i>
<i>Lp (a)</i>	-0.269 <i>ns</i>	0.258 <i>ns</i>	0.237 <i>ns</i>
<i>Apo E</i>	-0.105 <i>ns</i>	-0.129 <i>ns</i>	-0.141 <i>ns</i>
<i>Indeks telesne mase</i>	-0.509 <b>0.001</b>	0.119 <i>ns</i>	0.119 <i>ns</i>
	m -0.406 <i>ns</i>	m 0.292 <i>ns</i>	m 0.288 <i>ns</i>
<i>Masa masnog tkiva</i>	ž -0.606 <b>0.001</b>	ž -0.222 <i>ns</i>	ž 0.186 <i>ns</i>
	m -0.160 <i>ns</i>	m -0.085 <i>ns</i>	m -0.135 <i>ns</i>
<i>Bezmasna telesna masa</i>	ž -0.261 <i>ns</i>	ž 0.261 <i>ns</i>	ž -0.226 <i>ns</i>
	m 0.568 <b>0.027</b>	m 0.239 <i>ns</i>	m 0.270 <i>ns</i>
<i>Obim struka</i>	ž -0.562 <b>0.003</b>	ž 0.066 <i>ns</i>	ž 0.028 <i>ns</i>

a - koeficijent korelacije; b – verovatnoća, ns - nije signifikantno;

m - muški pol; ž - ženski pol



Tabela 9. Ispitivanje povezanosti kapaciteta insulinske sekrecije i metaboličkih parametara u bolesnika sa AB Pearsonovim testom linearne korelacije

		<b>FPIR</b>		<b>AIR</b>
		0.028 <sup>a</sup>		0.001
<i>Adiponektin</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
		-0.045		-0.116
<i>Ukupni holesterol</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
		0.067		-0.044
<i>HDL - holesterol</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
		0.001		-0.058
<i>LDL - holesterol</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
		-0.032		-0.178
<i>Trigliceridi</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
		0.165		0.201
<i>Apo A1</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
		-0.080		-0.006
<i>Apo A-II</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
		0.183		0.037
<i>Apo B</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
		-0.051		-0.040
<i>Lp (a)</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
		0.065		-0.050
<i>Apo E</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
		-0.002		-0.090
<i>Indeks telesne mase</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
	m	0.040	m	-0.444
		<i>ns</i>		<i>ns</i>
<i>Masa masnog tkiva</i>	ž	-0.056	ž	-0.045
		<i>ns</i>		<i>ns</i>
	m	0.011	m	-0.263
		<i>ns</i>		<i>ns</i>
<i>Bezmasna telesna masa</i>	ž	0.008	ž	-0.034
		<i>ns</i>		<i>ns</i>
	m	0.095	m	-0.045
		<i>ns</i>		<i>ns</i>
<i>Obim struka</i>	ž	-0.169	ž	-0.224
		<i>ns</i>		<i>ns</i>

a - koeficijent korelacije; ns - nije signifikantno;

m – muški pol; ž – ženski pol

Tabela 10. Ispitivanje povezanosti kapaciteta insulinske sekrecije i metaboličkih parametara u bolesnika sa BKP Pearsonovim testom linearne korelacije

		<b>FPIR</b>		<b>AIR</b>
		-0.250 <sup>a</sup>		0,016
<i>Adiponektin</i>		<i>ns</i>		<i>ns</i>
<i>Ukupni holesterol</i>		-0.058		-0.199
		<i>ns</i>		<b>0.02<sup>b</sup></b>
<i>HDL - holesterol</i>		-0.054		0.188
		<i>ns</i>		<b>0.02</b>
<i>LDL - holesterol</i>		-0.066		-0.231
		<i>ns</i>		<b>0.005</b>
<i>Trigliceridi</i>		0.184		0.060
		<i>ns</i>		<i>ns</i>
<i>Apo A1</i>		0.142		0.321
		<i>ns</i>		<b>0.001</b>
<i>Apo A-II</i>		0.357		-0.018
		<b>0.022</b>		<i>ns</i>
<i>Apo B</i>		-0.015		-0.141
		<i>ns</i>		<i>ns</i>
<i>Lp (a)</i>		0.066		-0.125
		<i>ns</i>		<i>ns</i>
<i>Apo E</i>		-0.207		-0.279
		<i>ns</i>		<b>0.001</b>
<i>Indeks telesne mase</i>		0.373		0.165
		<b>0.016</b>		<b>0.05</b>
	m	0.264	m	0.463
		<i>ns</i>		<b>0.001</b>
<i>Masa masnog tkiva</i>	ž	0.325	ž	0.134
		<i>ns</i>		<i>ns</i>
	m	0.368	m	0.205
		<i>ns</i>		<i>ns</i>
<i>Bezmasna telesna masa</i>	ž	0.426	ž	0.188
		<b>0.03</b>		<i>ns</i>
	m	0.040	m	0.335
		<i>ns</i>		<b>0.01</b>
<i>Obim struka</i>	ž	0.320	ž	-0.019
		<i>ns</i>		<i>ns</i>

a - koeficijent korelacije; b – verovatnoća, ns - nije signifikantno;

m – muški pol; ž – ženski pol

Tabela 11. Ispitivanje povezanosti nivoa insulina u CST i metaboličkih parametara u bolesnika sa AB Pearsonovim testom linearne korelacije

		<b>Insulin u CST</b>
		-0.155 <sup>a</sup>
<i>Adiponektin</i>		<i>ns</i>
		0.102
<i>Ukupni holesterol</i>		<i>ns</i>
		-0.098
<i>HDL - holesterol</i>		<i>ns</i>
		-0.147
<i>LDL - holesterol</i>		<i>ns</i>
		-0.102
<i>Trigliceridi</i>		<i>ns</i>
		-0.022
<i>Apo AI</i>		<i>ns</i>
		0.226
<i>Apo A-II</i>		<i>ns</i>
		0.019
<i>Apo B</i>		<i>ns</i>
		0.040
<i>Lp (a)</i>		<i>ns</i>
		-0.021
<i>Apo E</i>		<i>ns</i>
		0.065
<i>Indeks telesne mase</i>		<i>ns</i>
	m	-0.151
<i>Masa masnog tkiva</i>		<i>ns</i>
	ž	-0.038
		<i>ns</i>
	m	-0.048
<i>Bezmasna telesna masa</i>		<i>ns</i>
	ž	0.289
		<i>ns</i>
	m	-0.104
<i>Obim struka</i>		<i>ns</i>
	ž	0.312
		<b>0.039<sup>b</sup></b>

a - koeficijent korelacije; b – verovatnoća, ns - nije signifikantno;

m – muški pol; ž – ženski pol

Tabela 12. Ispitivanje povezanosti nivoa insulina u CST i metaboličkih parametara u bolesnika sa BKP Pearsonovim testom linearne korelacije

		<b>Insulin u CST</b>
		-0.154 <sup>a</sup>
<i>Adiponektin</i>		<i>ns</i>
		-0.337
<i>Ukupni holesterol</i>		<b>0.031<sup>b</sup></b>
		-0.138
<i>HDL - holesterol</i>		<i>ns</i>
		0.341
<i>LDL - holesterol</i>		<b>0.029</b>
		0.079
<i>Trigliceridi</i>		<i>ns</i>
		-0.197
<i>Apo A1</i>		<i>ns</i>
		0.278
<i>Apo A-II</i>		<i>ns</i>
		-0.639
<i>Apo B</i>		<b>0.001</b>
		-0.164
<i>Lp (a)</i>		<i>ns</i>
		0.160
<i>Apo E</i>		<i>ns</i>
		-0.097
<i>Indeks telesne mase</i>		<i>ns</i>
	m	-0.437
<i>Masa masnog tkiva</i>		<i>ns</i>
	ž	-0.038
		<i>ns</i>
	m	-0.426
<i>Bezmasna telesna masa</i>		<i>ns</i>
	ž	-0.163
		<i>ns</i>
	m	-0.717
<i>Obim struka</i>		<b>0.003</b>
	ž	0.040
		<i>ns</i>

a - koeficijent korelacije; b – verovatnoća, ns - nije signifikantno;

m – muški pol; ž – ženski pol

Tabela 13. Ispitivanje uticaja insulinske senzitivnosti, insulinske sekrecije i metaboličkih parametara na pojavu kognitivne disfunkcije binarnom logističkom regresionom analizom (backward metoda)

<i>Parametri</i>	<i>OR (95%)</i>	<i>p<sup>c</sup></i>
------------------	-----------------	----------------------

Insulin	0.785 – 0.960	.006
M vrednost	1.096 – 1.751	.006
FPIR	1.024 – 1.061	0.01

Model: -2 Log likelihood - 86.868; Cox & Snell R - 0.394; Nagelkerke R - 0.533;  
 procenat predikcije AB i BKP: 85.4.

U binarnu logističku regresionu analizu su uključeni sledeći parametri:

<i>Parametri</i>	<i>B<sup>a</sup></i>	<i>S.E.<sup>b</sup></i>	<i>p<sup>c</sup></i>
HOMA-IR	.198	.320	.535
Insulin	-.186	.101	.065
Inslin u CST	3.026	3.723	.416
M vrednost	.265	.230	.249
Adiponektin	.060	.185	.744
AIR	-.004	.021	.840
FPIR	.043	.014	.003

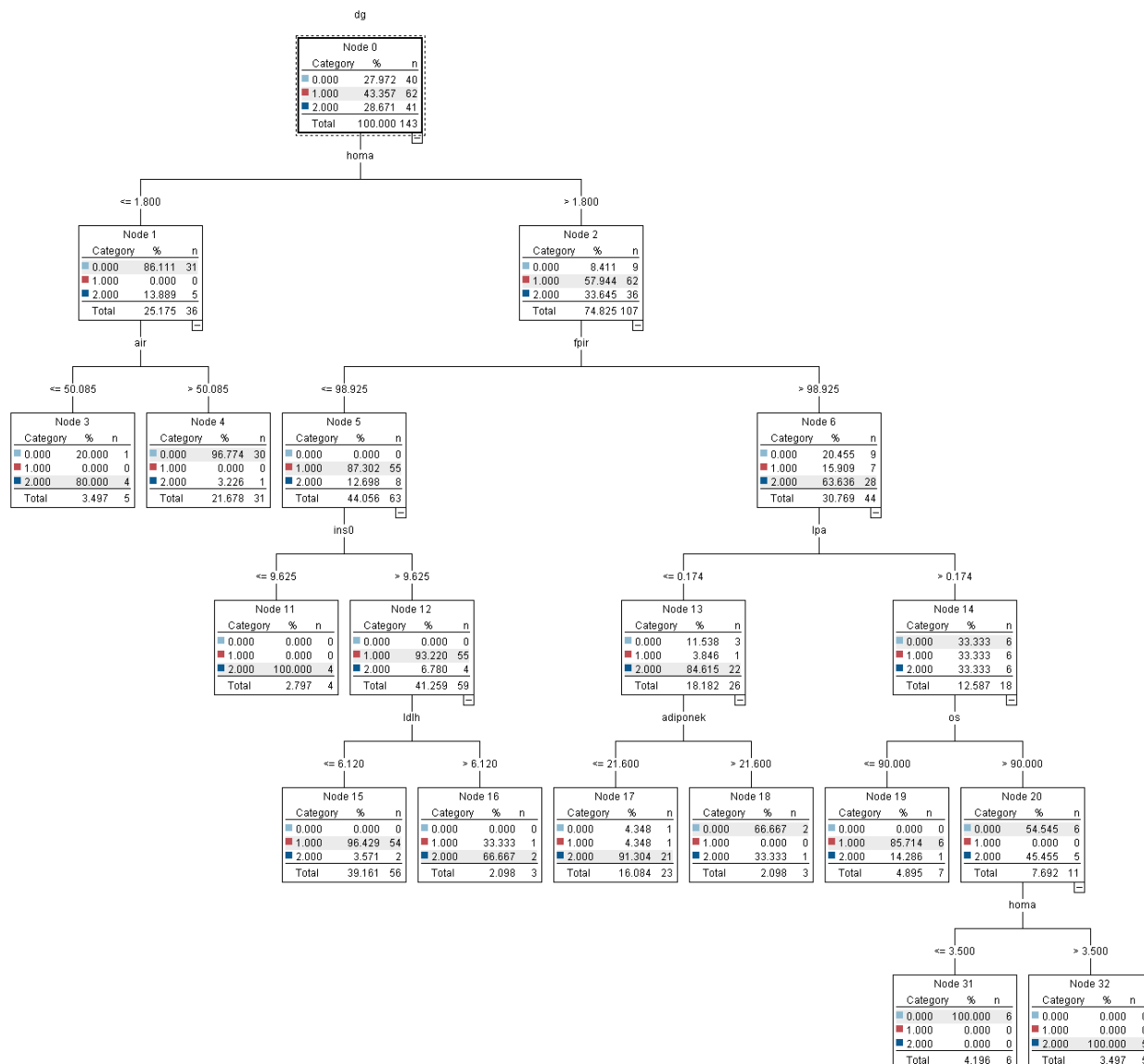
Model: -2 Log likelihood - 85.600; Cox & Snell R - 0.402; Nagelkerke R - 0.543;  
 procenat predikcije AB i BKP: 85.4.

a - nestandardizovani koeficijent binarne regresije

b - standardna greška

c - verovatnoća

Tabela 14. Model stabla odlučivanja (CHAID algoritam)



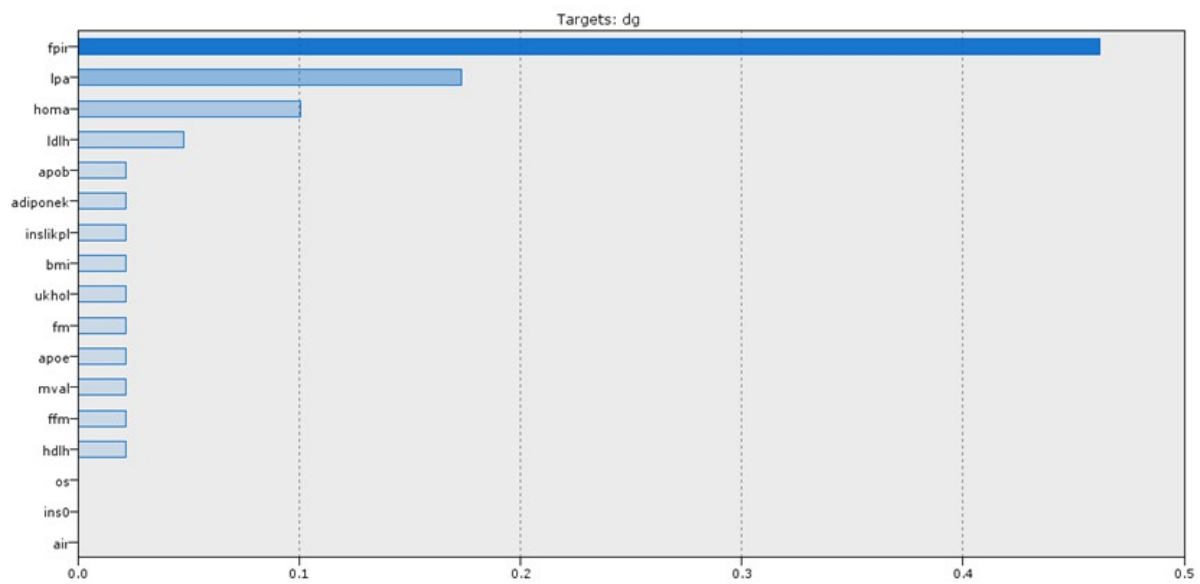
**Matrica predviđanja:**

<i>Predviđanje dg (AB/BKP)</i>	<i>Broj ispitanika</i>	<i>Procenat (%)</i>
Tačnost predviđanja dg	134	93.71
Pogrešno predviđanje dg	9	6.29
Ukupno	143	100

Chisquare = 232.295; df=4; p= 0.000;

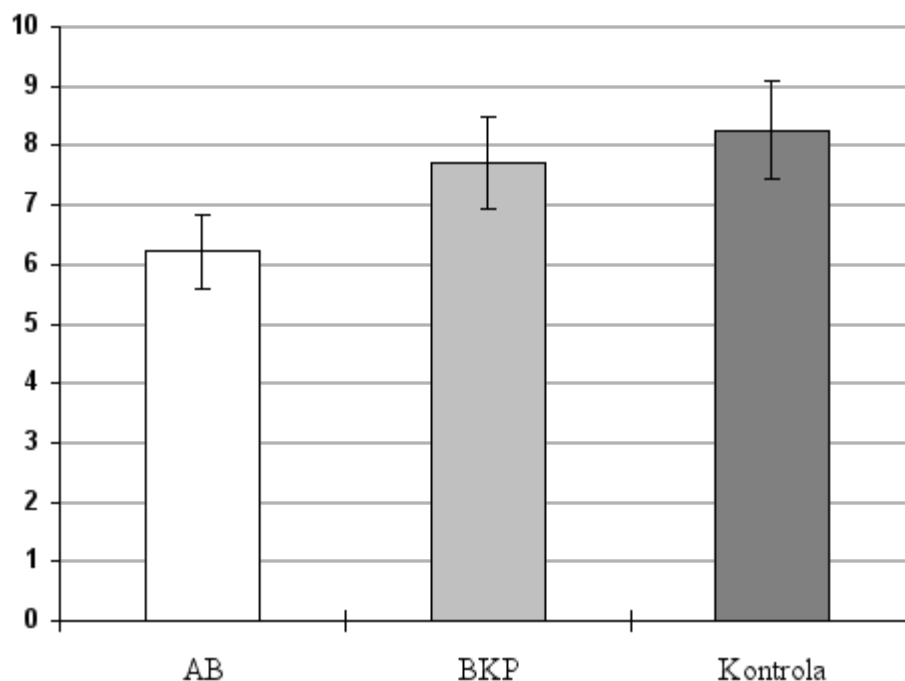
**Legenda:** O-kontrolna grupa; 1-AB; 2-BKP; homa-HOMA-IR (pokazatelj insulinske senzitivnosti); AIR-akutni insulinski odgovor; FPIR-prva faza insulinskog odgovora; ins0-bazalna insulinemija; lp(a)-lipoprotein a; ldl-h – LDL-holesterol; adiponek-adiponektin u serumu; os-obim stuka.

**Značajnost metaboličkih varijabli u predikciji dijagnoze kognitivne disfunkcije:**



**Legenda:** FPIR-prva faza insulinskog odgovora; lp(a)-lipoprotein a; HOMA-IR (pokazatelj insulinske senzitivnosti); ldl-h-LDL-holesterol; apob-apolipoprotein B; adiponek-adiponektin u serumu; inslikpl-insulin u cerebrospinalnoj tečnosti; bmi-indeks telesne mase; ukhol-ukupni kolesterol; fm- masa masnog tkiva; apoe-apolipoprotein E; mval- M vrednost (pokazatelj insulinske senzitivnosti); ffm-bezmasna telesna masa; hdlh- HDL-holesterol; os-obim stuka; ins0-bazalna insulinemija; AIR-akutni insulinski odgovor.

M vrednost (mg/min/kg)



**Grafikon 1.** Vrednosti parametra insulinske senzitivnosti određene metodom euglikemijskog hiperinsulinemijskog klampa u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C).

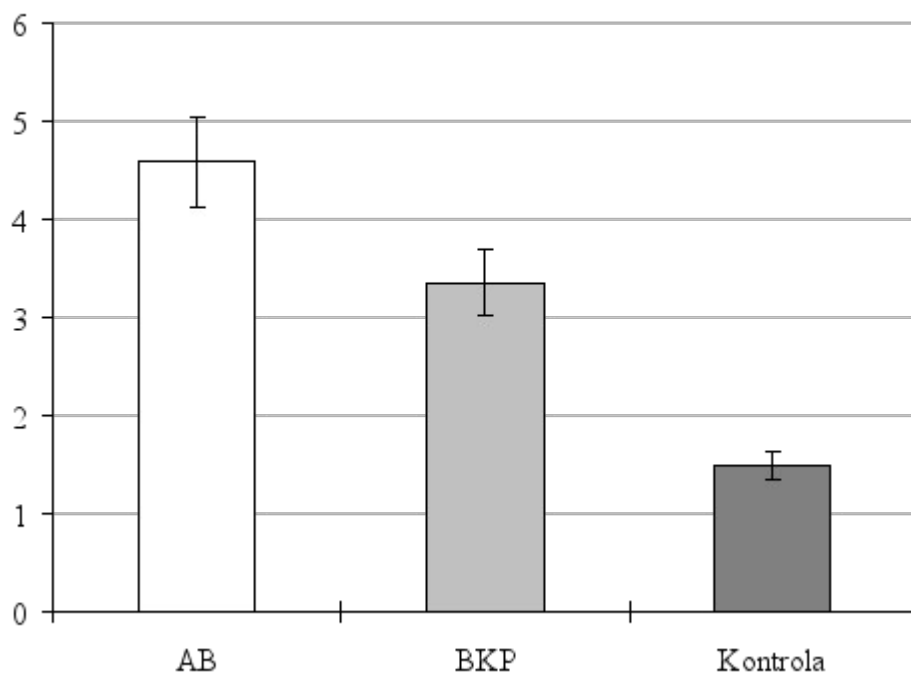
Parametri su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Statistički značajna razlika uočena je između grupe A i grupe B, grupe B i grupe C, grupe A i grupe C ( $p < 0.01$ ).

HOMA-IR indeks





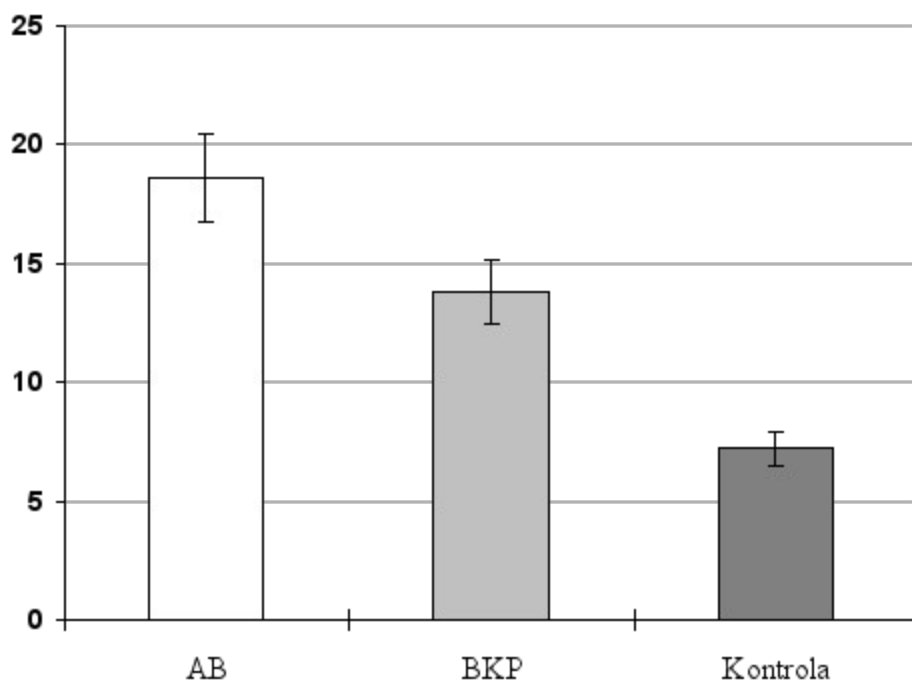
**Grafikon2.** Vrednosti parametra insulinske senzitivnosti određene HOMA-IR modelom u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C).

Parametri su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Statistički značajna razlika uočena je između grupe A i grupe B, grupe B i grupe C, grupe A i grupe C ( $p < 0.01$ ).

Insulin (mU/L)



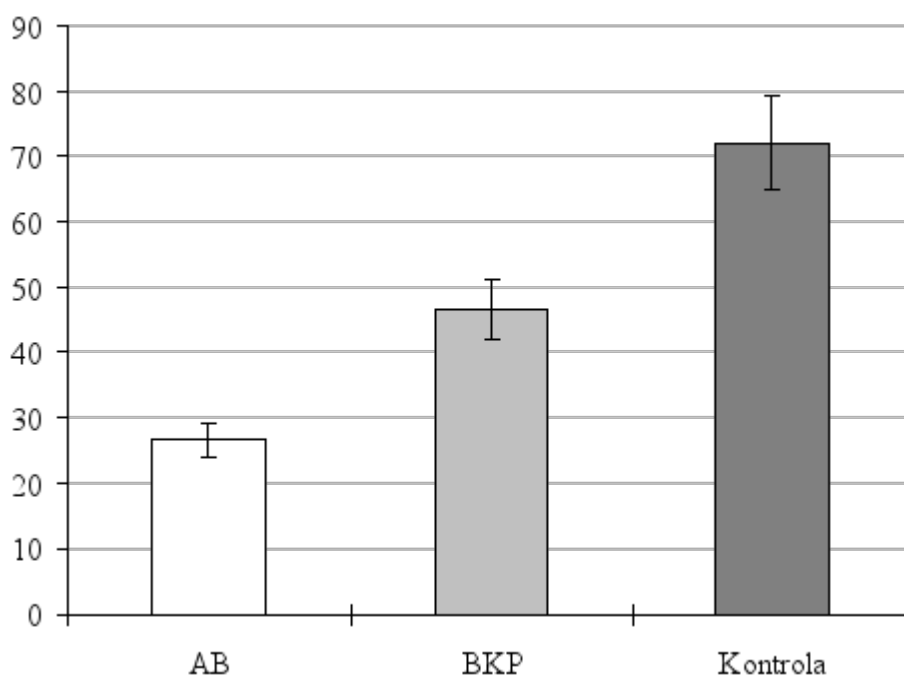
**Grafikon3.** Vrednosti insulinemije u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C).

Parametri su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Statistički značajna razlika uočena je između grupe A i grupe B, grupe B i grupe C, grupe A i grupe C ( $p < 0.01$ ).

AIR (mU/l)



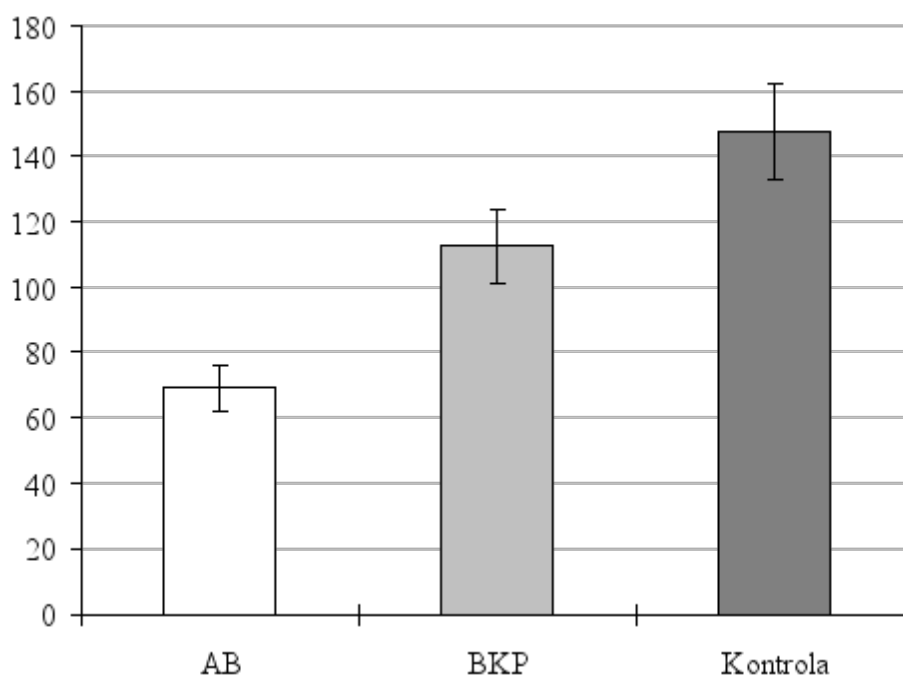
**Grafikon4.** Vrednosti parametra akutnog insulinskog odgovora određenog metodom intravenskog testa tolerancije glukoze u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C).

Parametri su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Statistički značajna razlika uočena je između grupe A i grupe B, grupe B i grupe C, grupe A i grupe C ( $p < 0.01$ ).

FPIR (mU/l)



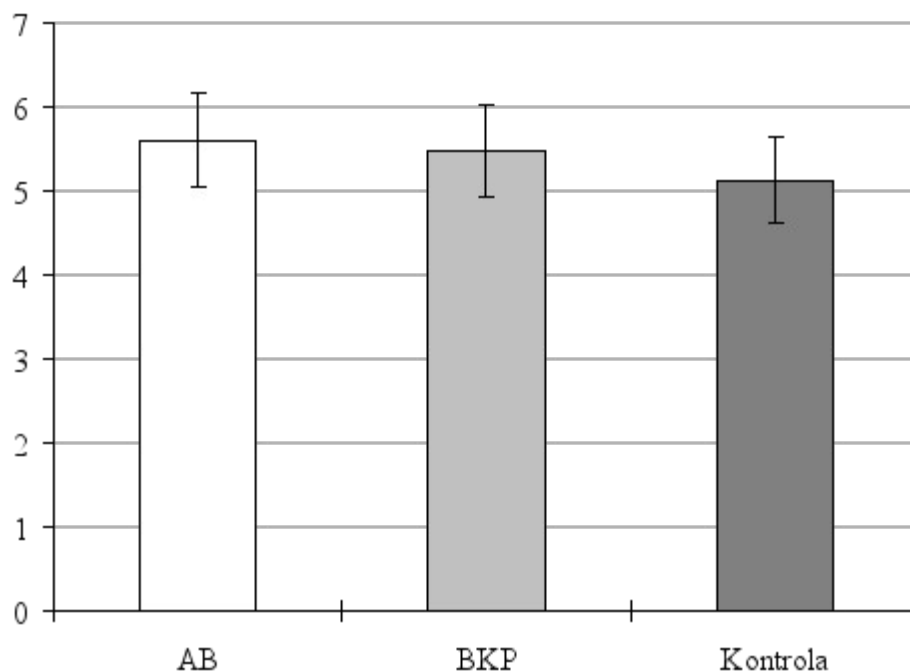
**Grafikon 5.** Vrednosti parametra prve faze insulinskog odgovora određenog metodom intravenskog testa tolerancije glukoze u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C).

Parametri su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Statistički značajna razlika uočena je između grupe A i grupe B, grupe B i grupe C, grupe A i grupe C ( $p < 0.01$ ).

Glikemija (mmol/l)



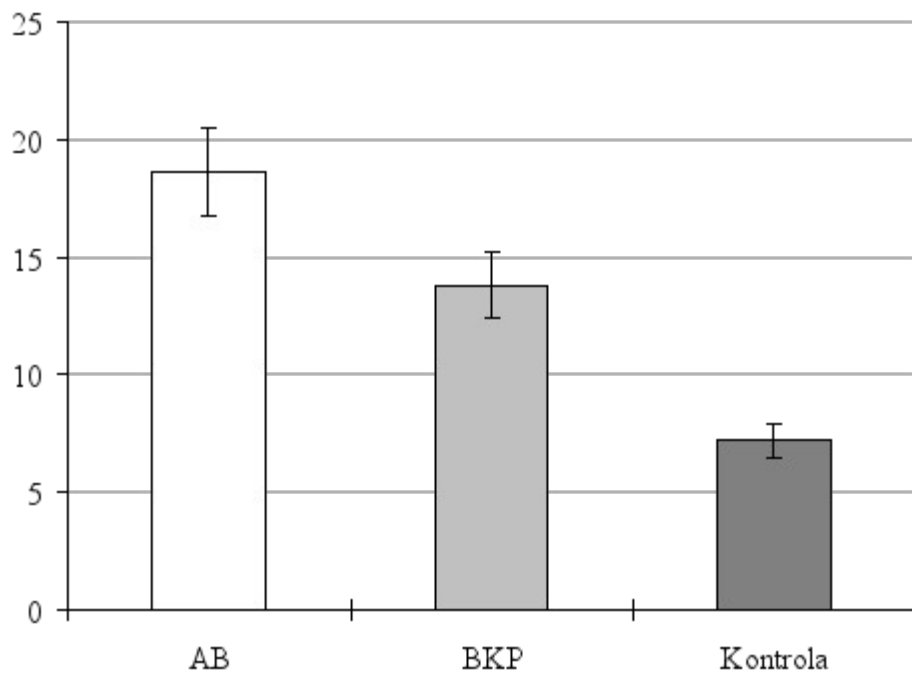
**Grafikon6.** Vrednosti glikemije u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C).

Parametri su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Razlika uočena između grupe A, grupe B i grupe C nije bila statistički značajna ( $p=NS$ ).

Adiponektin (ng/ml)



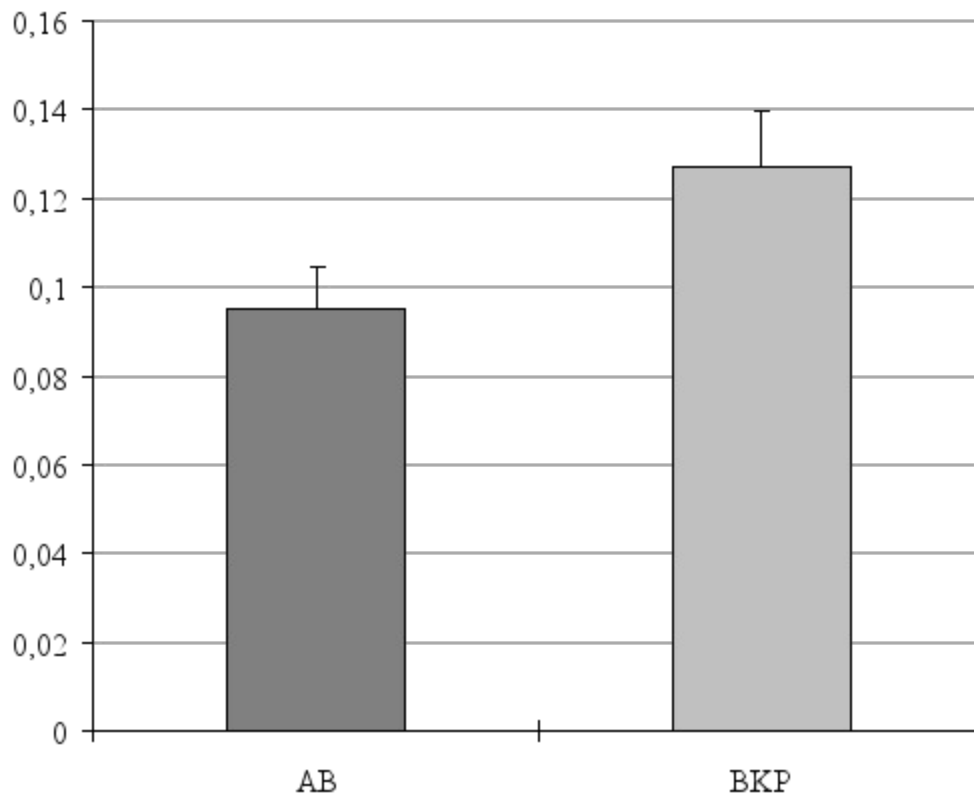
**Grafikon 7.** Vrednosti adiponektina u plazmi u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C).

Parametri su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

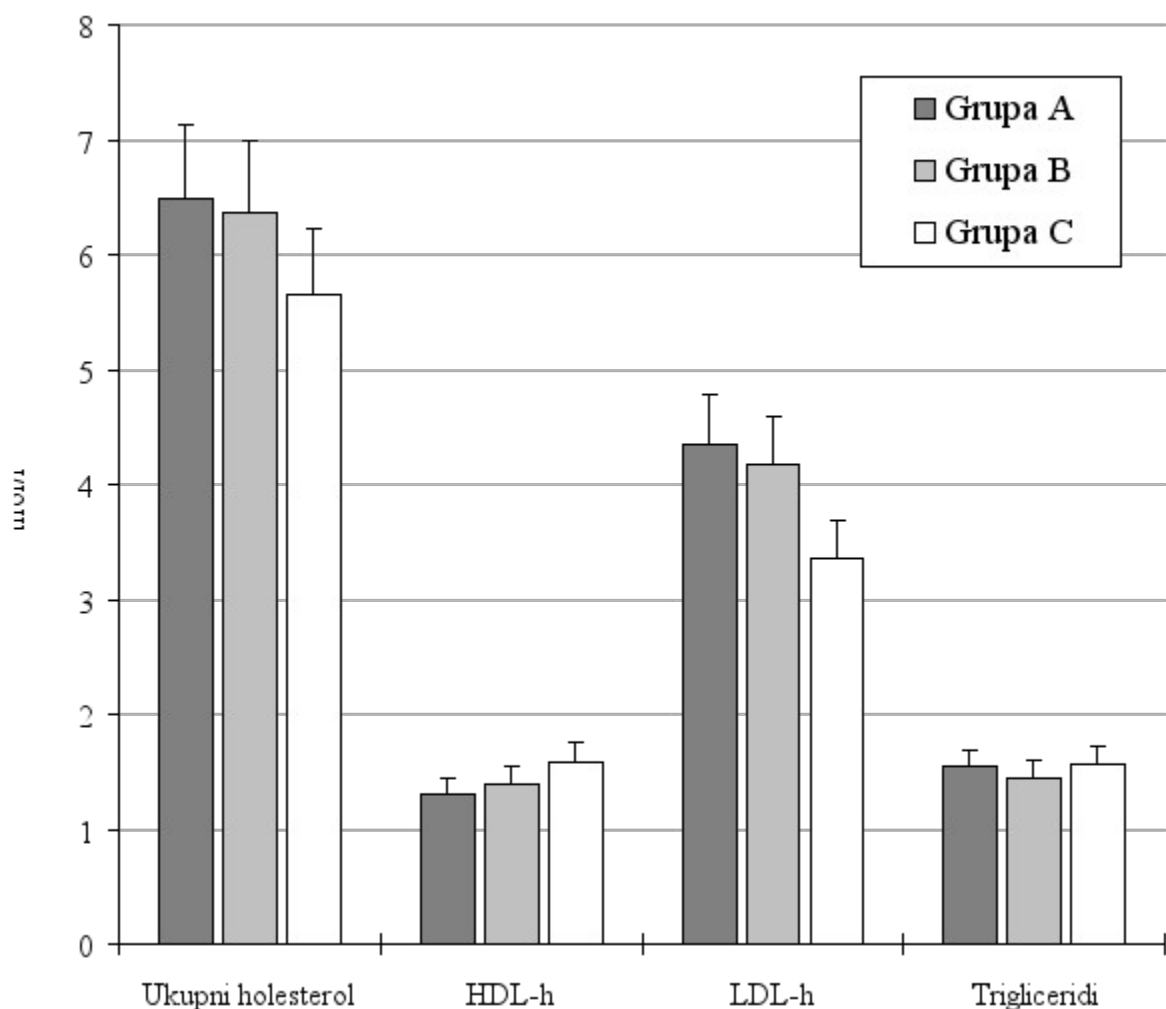
Statistički značajna razlika uočena je između grupe A i grupe B ( $p < 0.01$ ), grupe B i grupe C ( $p < 0.05$ ), grupe A i grupe C ( $p < 0.01$ ).

Insulin u CST ( $\mu\text{U/ml}$ )



**Grafikon 8.** Vrednosti insulina u cerebrospinalnoj tečnosti (CST) u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B). Parametri su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška. Značajnost razlike je ispitivana Studentovim t-testom.

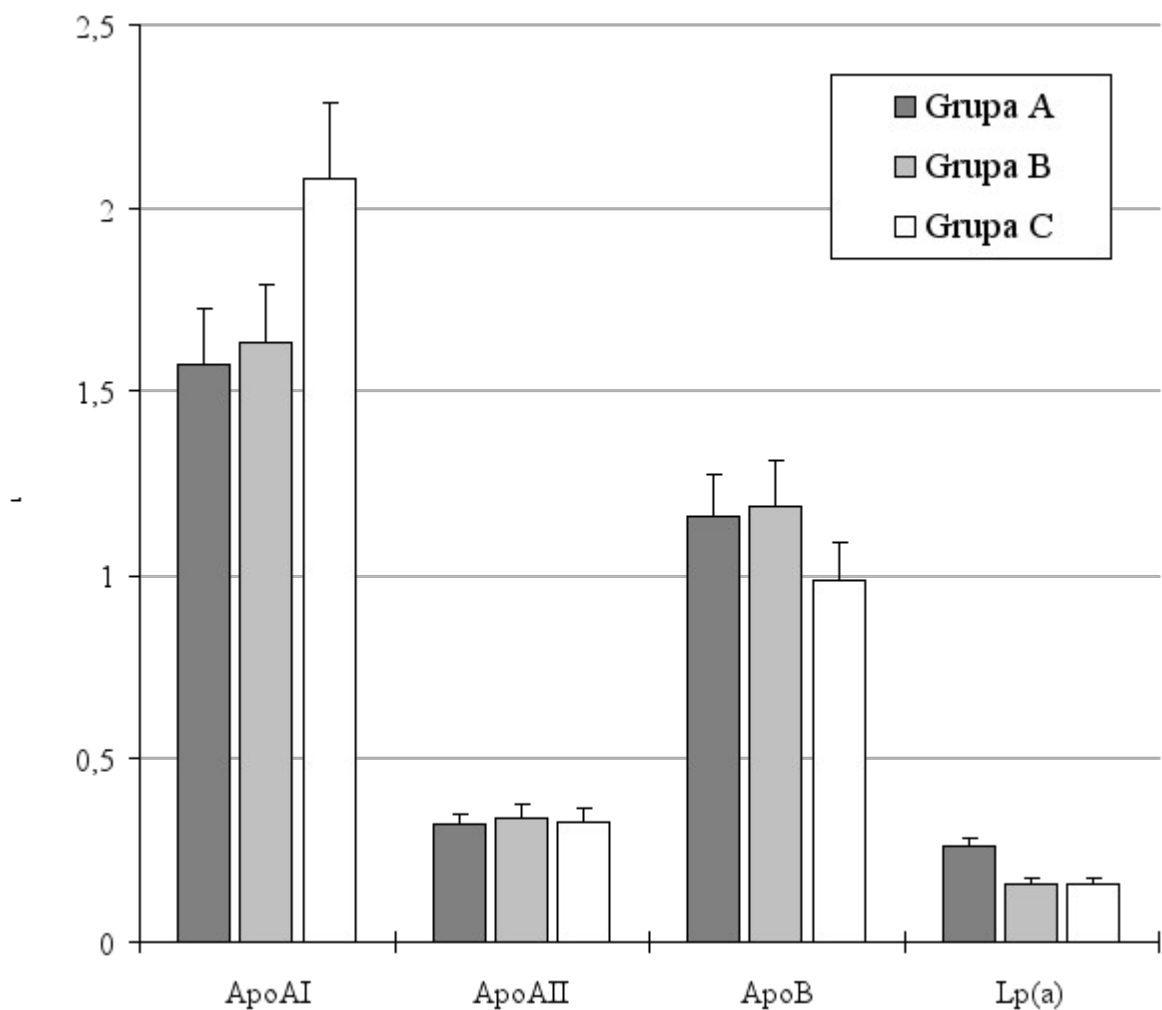
Nije uočena statistički značajna razlika u nivou insulina u CST između grupe A i grupe B ( $p=\text{NS}$ ).



**Grafikon 9.** Nivo ukupnog holesterola, HDL-holesterola, LDL-holesterola i triglicerida u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C). Rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška. Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Statistički značajna razlika je uočena za vrednosti ukupnog holesterola, HDL-holesterola i LDL-holesterola između grupe A i grupe C ( $p < 0.01$ ), grupe B i grupe C ( $p < 0.01$ ), ali ne i grupe A i grupe B ( $p = \text{NS}$ ); Uočena razlika za vrednosti triglicerida između ispitivanih grupa nije bila statistički značajna ( $p = \text{NS}$ ).



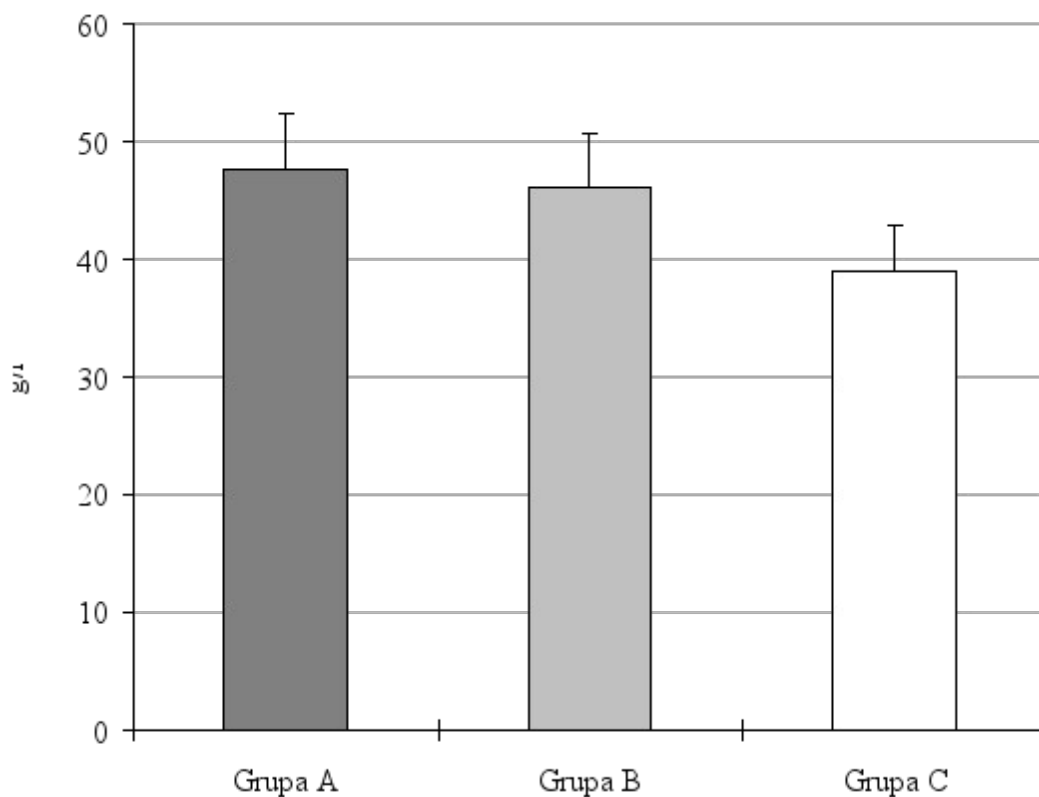


**Grafikon 10.** Nivo apolipoproteina ApoAI, Apo AII, ApoB i Lp(a) u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C). Rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška. Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Statistički značajna razlika je uočena za vrednosti ApoAI, ApoB između grupe A i grupe C ( $p < 0.01$ ), grupe B i grupe C ( $p < 0.01$ ), ali ne i grupe A i grupe B ( $p = \text{NS}$ );

Uočena razlika za vrednosti ApoAII između ispitivanih grupa nije bila statistički značajna ( $p = \text{NS}$ ).

Statistički značajna razlika je uočena za vrednosti Lp(a) između grupe A i grupe B ( $p < 0.01$ ), B i C ( $p < 0.01$ ), ali nije uočena statistički značajna razlika između grupe B i grupe C ( $p = \text{NS}$ ).



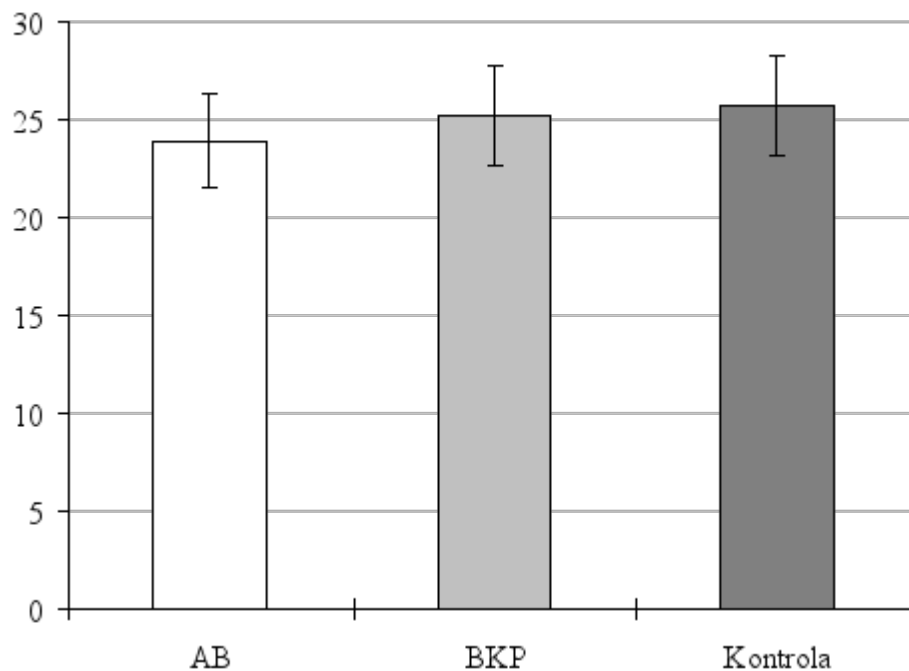
**Grafikon 11.** Nivo apolipoproteina ApoE u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C).

Rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

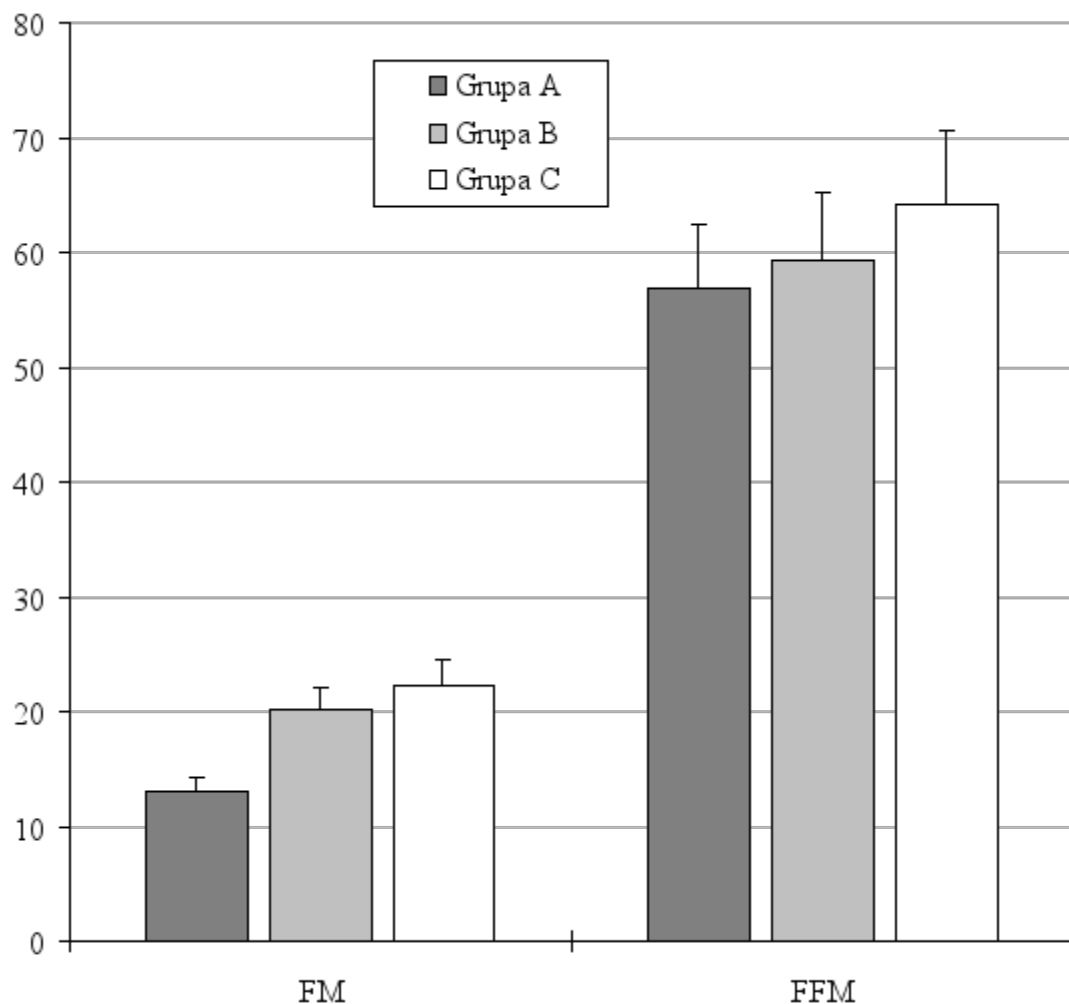
Statistički značajna razlika je uočena za vrednosti ApoE između grupe A i grupe C ( $p < 0.01$ ), grupe B i grupe C ( $p < 0.01$ ), ali ne i grupe A i grupe B ( $p = \text{NS}$ ).

ITM (kg/m<sup>2</sup>)



**Grafikon 12.** Vrednosti indeksa telesne mase (ITM), kao pokazatelja stepena ukupne gojaznosti u bolesnika sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C). Parametri su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška. Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem. Razlika uočena između grupe A, grupe B i grupe C nije bila statistički značajna (p=NS).

FM, FFM (kg)

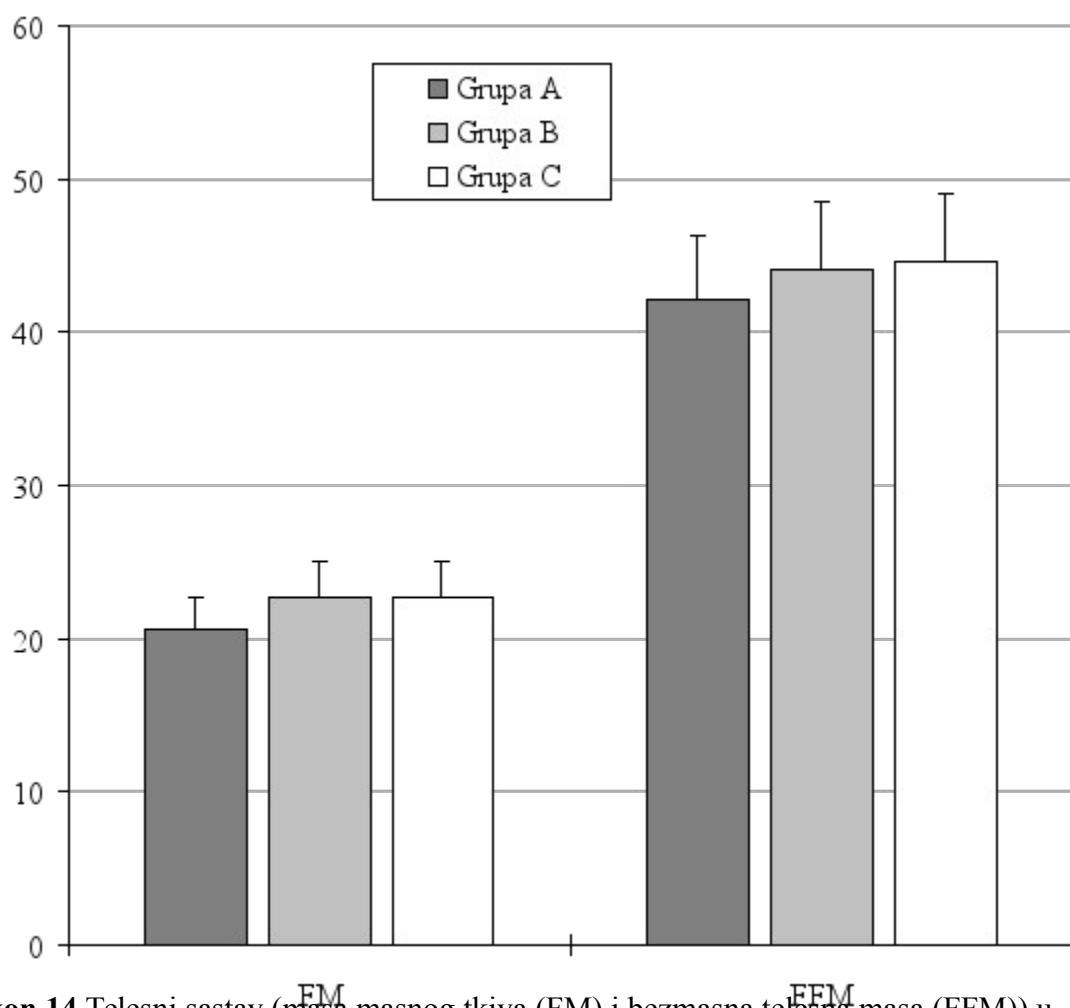


**Grafikon 13.** Telesni sastav (masa masnog tkiva (FM) i bezmasna telesna masa (FFM)) u bolesnika muškog pola sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C). Rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška. Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Statistički značajna razlika je uočena u masi masnog tkiva između grupe A i grupe B, kao i između grupe A i grupe C ( $p < 0,01$ ), dok razlika između grupe B i grupe C nije bila statistički značajna ( $p = \text{NS}$ ).

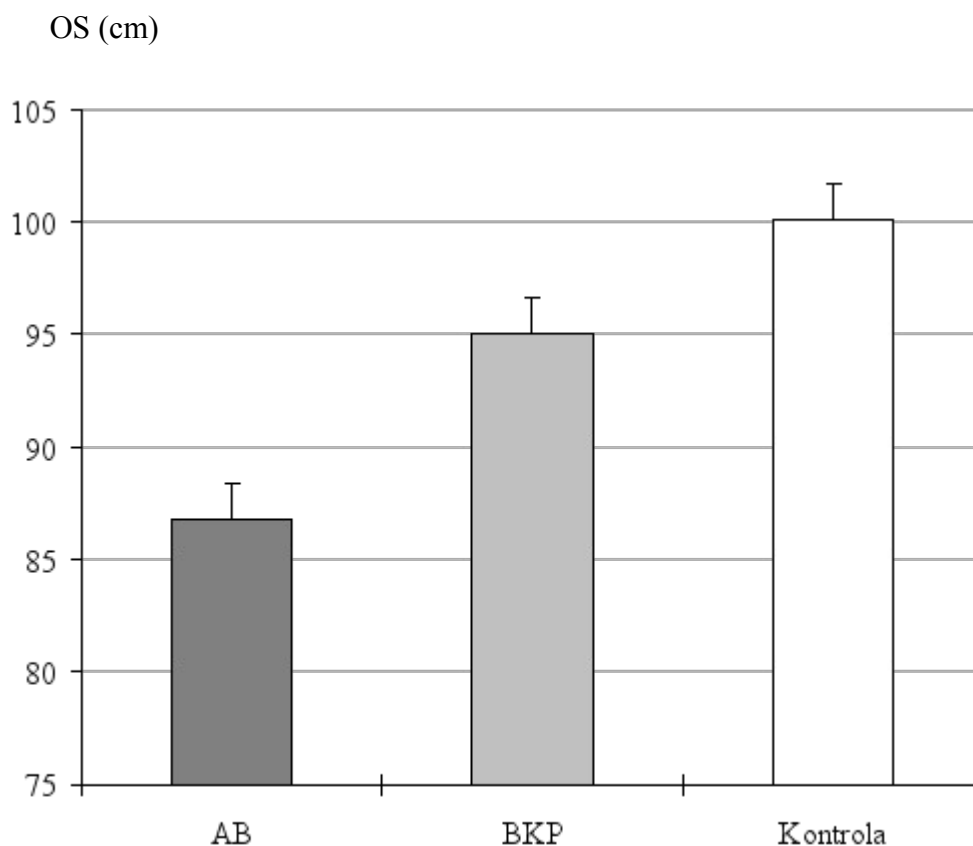
Statistički značajna razlika je nađena u bezmasnoj telesnoj masi između grupe A i grupe C ( $p < 0,01$ ), ali nije uočena statistički značajna razlika između grupe A i grupe B, kao ni između grupe B i grupe C ( $p = \text{NS}$ ).

FM, FFM (kg)



**Grafikon 14.** Telesni sastav (masa masnog tkiva (FM) i bezmasna telesna masa (FFM)) u bolesnika ženskog pola sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C). Rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška. Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Nije uočena statistički značajna razlika u masi masnog tkiva i bezmasnoj telesnoj masi između grupe A, grupe B i grupe C ( $p=NS$ ).

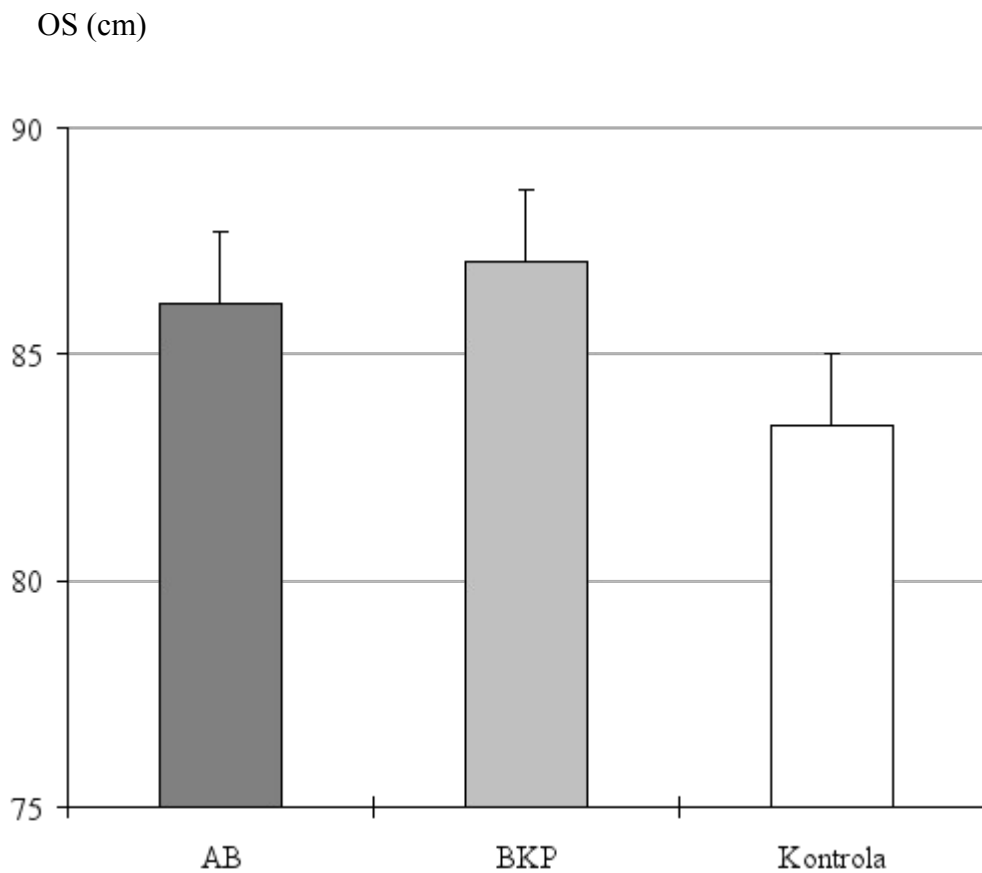


**Grafikon 15.** Vrednosti obima struka, kao pokazatelja rasporeda masnog tkiva u bolesnika muškog pola sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C).

Rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Statistički značajna razlika je nađena u obimu struka između grupe A i grupe B, kao i grupe A i grupe C ( $p < 0,01$ ), ali nije uočena statistički značajna razlika između grupe B i grupe C ( $p = \text{NS}$ ).



**Grafikon 16.** Vrednosti obima struka, kao pokazatelja rasporeda masnog tkiva u bolesnika ženskog pola sa Alchajmerovom bolešću (Grupa A), blagim kognitivnim poremećajem (grupa B) i zdravih ispitanika sa urednim kognitivnim statusom (Grupa C).

Rezultati su izraženi kao srednja vrednost +/- standardna greška.

Značajnost razlike je ispitivana analizom varijanse (ANOVA) sa Tukey post hoc testiranjem.

Nije uočena statistički značajna razlika u obimu struka između grupe A, grupe B i grupe C ( $p=NS$ ).

### 8.3. SPISAK SKRAĆENICA

24S-OH hol-24S-hidroksiholesterol  
3-HMG CoA-3-hidroksi-3metilglutaril koenzim A  
AB - Alchajmerova bolest  
APP-amiloid prekursor protein  
A $\beta$  - beta amiloid  
BKP - blagi kognitivni poremećaj  
Cdk5 - ciklin-zavisna protein kinaza  
CNS – centralni nervni sistem  
CST - cerebrospinalna tečnost  
DPP-4 - dipeptidyl peptidase-4 (dipeptidil peptidaza 4)  
FAD - familijarni oblik Alchajmerove demencije  
FFM – bezmasna telesna masa  
FM – masa masnog tkiva  
FTDP-17 - parkinsonizam povezan za hromozomom 17  
GLP-1 - glucagon-like peptide-1 (peptid sličan glukagonu)  
GSK3 $\beta$  - glikogen sintaza kinaza-3 $\beta$   
IGF-1 - insulinu sličan faktor rasta  
IGT - intolerancija na glukozu  
IRE - insulin-razgrađujućim enzim  
IRp – insulinski receptor  
JNK signalni put - c-Jun amino terminalna kinaza  
KB - koronarna bolest  
KMB - krvno-moždana barijera  
KT -kompjuterizovana tomografija  
LPL - lipoproteinska lipaza  
LRP-1 - protein koji je u vezi sa LDL receptorom  
MAP - microtubule associated protein neuronalni protein povezan sa mikrotubulima  
MMSE - Mini-Mental Skor  
MR - magnetna rezonanca  
NF $\kappa$ -B - indukujuća kinaza - nuklearni faktor kapa B indukujuća knaza (NIK)  
OGTT - oralni test tolerancije glukoze  
OS – obim struka  
PAI-1 - inhibitora aktivatora plazminogena  
PCSK9 - proprotein konvertaza subtilizin/kexin tip  
PHF- par heliksnih filamenata  
PS gen - presenilin gen  
sAPP - sekretorna forma APP  
SKO - struk/kuk odnos  
SMK - slobodne masne kiseline  
T2D - tip 2 dijabetesa  
WHO - the World Health Organization (Svetska Zdravstvena Organizacija)



Mr sci.med. dr Marija Maćešić

## BIOGRAFIJA

Rođena je 26.januara 1978.godine u Beogradu, gde je završila osnovnu školu i gimnaziju sa odličnim uspehom.

Upisala je Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu 1996/97. školske godine, a diplomirala 2003.godine sa prosečnom ocenom 9.43.

Nakon diplomiranja i završenog lekarskog staža od maja 2003.g angažovana je u Klinici za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije kao istraživač saradnik i stipendista Ministarstva nauke i zaštite životne sredine Republike Srbije na naučnoistraživačkom projektu finansiranom od strane Republičkog ministarstva za nauku, u periodu 2003-2007.g.

Od 01.05.2007.g zaposlila se na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu na poslovima saradnika na realizaciji projekta Ministarstva nauke i zaštite životne sredine pod rukovodstvom prof. dr Nebojše Lalića, a 15.01.2009.g kao klinički lekar u Centru za metaboličke poremećaje, intenzivirani tretman i ćelijsku terapiju u dijabetesu, Klinike za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, gde i sada radi.

Magistarski rad iz oblasti endokrinologije sa temom "*Analiza uticaja insulinske senzitivnosti i insulinske sekrecije na nivo insulina u cerebrospinalnoj tečnosti u bolesnika sa Alchajmerovom demencijom*" odbranila je 10. novembra 2009. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Specijalistički ispit iz Interne medicine položila je 23.juna 2016. godine sa odlikom.

Do sada je autor ili koautor u 152 publikovana rada (prvi autor u 28 radova) objavljenih kao radovi u celini u međunarodnim časopisima (12), radova izlaganih na međunarodnim (84) i domaćim (52) naučnim skupovima objavljenih u izvodu.

Član je Endokrinološke sekcije Srpskog lekarskog društva (SLD) i Evropske asocijacije za studije u dijabetesu (EASD).

Završila je nekoliko domaćih i stranih posle diplomskih kurseva iz oblasti dijabetologije.

Govori engleski jezik.

Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Marija Maćešić

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**ANALIZA UTICAJA INSULINSKE REZISTENCIJE I  
METABOLIČKIH DETERMINANTI NA KOGNITIVNU DISFUNKCIJU U  
BLAGOM KOGNITIVNOM POREMEĆAJU I ALCHAJMEROVOJ BOLESTI**

---

---

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

U Beogradu, 13.06.2016.

Potpis doktoranda

Marija Maćešić

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Marija Maćešić

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada **ANALIZA UTICAJA INSULINSKE REZISTENCIJE I  
METABOLIČKIH DETERMINANTI NA  
KOGNITIVNU DISFUNKCIJU U BLAGOM KOGNITIVNOM  
POREMEĆAJU I ALCHAJMEROVOJ BOLESTI**

Mentor Akademik Nebojša M. Lalić

Potpisani Marija Maćešić

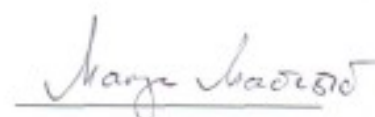
izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 13.06.2016.





Prilog 3.

## Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

ANALIZA UTICAJA INSULINSKE REZISTENCIJE I  
METABOLIČKIH DETERMINANTI NA KOGNITIVNU DISFUNKCIJU U  
BLAGOM KOGNITIVNOM POREMEĆAJU I ALCHAJMEROVOJ BOLESTI

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

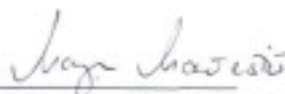
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 13.06.2016.



1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.