

PAŽINTINIŲ GEBĖJIMŲ IR APOLIPOPOTEINO E ϵ 4 GENOTIPO SĄSAJOS: SISTEMINĖ APŽVALGA

Laura Sapranačiūtė

Doktorantė, jaunesnioji mokslo darbuotoja
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Kardiologijos institutas
Populiacinių tyrimų laboratorija
Sukilėlių pr. 17, LT-50009 Kaunas.
El. paštas: laura.sapranaviciute@ismuni.lt
Tel. (8 646) 255 92

Abdonas Tamošiūnas

Biomedicinos mokslų habilituotas daktaras,
vyriausiasis mokslo darbuotojas,
laboratorijos vedėjas
Lietuvos sveikatos mokslų universitetas
Kardiologijos institutas
Populiacinių tyrimų laboratorija
Sukilėlių pr. 17, LT-50009 Kaunas.
El. paštas: abdonas.tamosiunas@ismuni.lt
Tel. (8 37) 30 28 85

Senėjimo problemos kontekste pažintinių gebėjimų prastėjimas tampa vis aktualesnė tema. Yra duomenų, kad APOE ϵ 4 genotipas prognozuoja prastesnius pažintinius gebėjimus. Taigi, kyla poreikis išsiaiškinti, kurie pažintinių gebėjimų komponentai ir jų pokyčiai siejasi su APOE ϵ 4 genotipu. Šio straipsnio tikslas – sisteminės analizės metodu apžvelgti mokslinius tyrimus, analizavusius pažintinių gebėjimų ir APOE ϵ 4 genotipo sąsajas.

Ankstesnių tyrimų rezultatai atskleidžia, kad turintieji APOE ϵ 4 alelį pasižymi prastesniais pažintiniais gebėjimais, palyginti su asmenimis, neturinčiais APOE ϵ 4. Dauguma tyrimų įrodo, kad APOE ϵ 4 genotipas susijęs su prastesne atmintimi ir vykdomosios funkcijos rezultatais. Kiek rečiau aptinkami APOE ϵ 4 ir dėmesio ryšiai. O verbaliniai ir samprotavimo gebėjimai su šio geno polimorfizmu dažniausiai nesiejami. Manoma, kad APOE ϵ 4 genotipas gali turėti įtakos pažintinių gebėjimų prastėjimui, tačiau lieka neiški šio geno polimorfizmo įtaka pažintinių gebėjimų prastėjimui, pasireiškus Alzheimerio ligai.

Taigi, APOE ϵ 4 genotipas gali būti rizikos veiksnys, susijęs tiek su natūraliu, tiek su pataloginiu pažintinių gebėjimų prastėjimu. Tačiau tolesni APOE ϵ 4 genotipo ir pažintinių gebėjimų sąsajų tyrimai yra būtini.

Pagrindiniai žodžiai: pažintiniai gebėjimai, APOE ϵ 4 genotipas.

Įvadas

Pažintiniai gebėjimai – tai vienas iš dažniausiai analizuojamų vidutinio ir pagyvenusio amžiaus asmenų psichologinio funkcionavimo rodiklių, bene glaudžiausiai susijusių su fiziniu funkcionavimu. Pažintiniai gebėjimai – tai visaverčiam žmogaus funkcionavimui būdingi psichiniai procesai. Pažintiniai gebėjimai susideda iš jutimo, suvokimo, dėmesio, atminties (trumpalaikės ir ilgalaikės), mąstymo, vaizduotės, kalbos ir kalbėjimo, vykdomųjų pažinimo

funkcijų. Pažintiniai gebėjimai prastėja su amžiumi (Aartsen et al., 2004; Welsh-Bohmer et al., 2009; Lam et al., 2009). Pagrindiniai pažintinių funkcijų aspektai, jautriai reaguojantys į senėjimą, – atmintis, verbalinis sklandumas, dėmesio greitis ir koncentracija (Bobak et al., 2009). Nesutariama, kokie pažintiniai gebėjimai pažeidžiami smarkiausiai. Vieni autoriai teigia, kad labiausiai regresuoja psichomotorinis greitis ir mokymosi sklandumas (Lam et al., 2009). Kiti nustato, kad reikšmingiausiai su

amžiumi prastėja informacijos apdorojimo greitis ir neverbalinis sklandumas (Aartsen et al., 2004).

Greta normalaus, su amžiumi susijusio pažintinių gebėjimų prastėjimo vis dažniau pasitaiko patologinis pažintinių gebėjimų prastėjimas. Populiacijos senėjimas iškelia pažintinių gebėjimų sutrikimų problemą – daugėja Alzheimerio ligos (AL) atvejų (Ferri et al., 2005). AL – tai viena demencijos formų. Patologinis pažintinių gebėjimų sutrikimas gali pasireikšti ir dėl kitų rūšių demencijų: kraujagyslinės, kaktinės skilties, Lewy kūno, alkoholinės ar neaiškios etiologijos. Visų demencijų įtaka pažintinių gebėjimų aspektams skirtinga (Brainerd et al., 2011). Prognostiniu AL požymiu laikomas nestiprus pažintinių gebėjimų sutrikimas (NPGS, angl. *mild cognitive impairment*), kuris dar nepriskiriamas demencijai, tačiau diagnozuojamas atitikus tokiems kriterijams kaip nusiskundimai atminties sutrikimais, objektyvūs atminties sutrikimai, išlaikyti pagrindiniai pažintiniai gebėjimai, beveik nepaveiktas funkcinis aktyvumas, nėra demencijos (Petersen, 2004). Ši pažintinių gebėjimų sutrikimą reikėtų skirti nuo kitų nedemencinių pažintinių gebėjimų sutrikimų sukeltų depresijos, kraujagyslių patologijos, kitų psichiatrinių diagnozių, protinio atsilikimo, piktnaudžiavimo alkoholiu, insulto ir kitų medicininių būsenų (Brainerd et al., 2011).

1993 m. buvo nustatyta, kad apolipoproteino E (APOE) $\epsilon 4$ alelis susijęs su AL paplitimu (Corder et al., 1993). APOE genas yra lokalizuotas 19 chromosomoje. Yra trys jo alelių variantai: $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ ir $\epsilon 4$. Dažniausiai tarp gyventojų pasitaiko APOE $\epsilon 3$ alelis, o rečiausiai – APOE $\epsilon 4$. Be to, šio geno pa-

plitimas skiriasi – priklauso nuo geografinės padėties (Eisenberg et al., 2010). APOE geno polimorfizmas dalyvauja lipoproteinų metabolizme, cholesterolio metabolinėje reguliacijoje. Dėl to įvairiuose tyrimuose jis siejamas su širdies ir kraujagyslių ligomis, diabetu (Eichper et al., 2002), netgi mirtinumu. APOE $\epsilon 2$ alelis siejamas su ilgesniu vyresnio amžiaus gyventojų išgyvenamumu, o APOE $\epsilon 4$ alelis – su trumpesniu išgyvenamumu (Gerdes et al., 2000).

Būtent $\epsilon 4$ alelis dažniausiai siejamas su pažintinių gebėjimų prastėjimu (Ihle et al., 2012). Manoma, kad APOE $\epsilon 4$ dalyvauja vystymosi procese nuo normalių pažintinių gebėjimų ir NPGS iki AL, tačiau nedaro įtakos kitokios kilmės neurokognityvių pažeidimų atsiradimui (Brainerd et al., 2011). Nėra visiškai aišku, kodėl APOE padidina riziką susirgti AL. Manoma, kad tai gali būti susiję su smegenų kraujotakos pokyčiais, amiloido metabolizmu, neuritų išsiplėtimu, tau fosforizacija, neuronų išgyvenamumu (Smith, 2002). Atliktame tyrime, palyginus pacientus, turinčius NPGS, sergančius AL, ir kontrolinę grupę (sveikus tiriamuosius), nustatyta, kad APOE $\epsilon 4$ alelis labiausiai paplitęs tarp sergančiųjų AL (Almkvist and Tallberg, 2009). Taigi, kyla klausimas, ar APOE geno polimorfizmas susijęs su sveikų tiriamųjų pažintiniais gebėjimais, ar sąsajos reikšmingos tik turintiems pažintinių gebėjimų sutrikimą.

38 tyrimų metaanalizė atskleidė, kad APOE $\epsilon 4$ genotipas susijęs su pažintinių gebėjimų prastėjimu sveiko senėjimo kontekste, nesant patologijos, tačiau APOE $\epsilon 4$ efektas pažintinių gebėjimų prastėjimui nedidelis (Small et al., 2004). Kitame tyrime, 20–60 metų tiriamųjų imtyje, pažintinių gebėjimų pokyčiai apskritai nebuvo

susiję su APOE genu (Jorm et al., 2007). Yra duomenų, kad APOE ε4 tarp sveikų tiriamųjų susijęs su specifiniais pažintinių gebėjimų komponentais, kaip antai atmintis ir dėmesys, tačiau APOE ε4 įtaka jiems neaiški. Ankstesniuose ilgalaikio stebėjimo tyrimuose aptikta, kad APOE ε4 prognozuoja verbalinės epizodinės atminties pablogėjimą (Nilsson et al., 2006). Kitame tyrime APOE ε4 genotipas buvo susijęs su prastesne tiriamųjų atmintimi, tačiau nesisiejo su atminties pablogėjimu stebėjimo laikotarpiu (Albert et al., 2007). Taigi, kyla poreikis išsiaiškinti, kurie pažintinių gebėjimų komponentai ir jų pokyčiai siejami su APOE ε4 genotipu. Todėl šio straipsnio tikslas – sisteminės analizės metodu apžvelgti mokslinius tyrimus, analizavusius pažintinių gebėjimų ir APOE ε4 genotipo sąsajas. Tikslui pasiekti sisteminei literatūros analizei iškelti šie uždaviniai: nustatyti APOE ε4 ir pažintinių gebėjimų sąsajas tarp sveikų gyventojų; išsiaiškinti, kurie specifiniai pažintiniai gebėjimai yra susiję su APOE ε4; nustatyti APOE ε4 ir pažintinių gebėjimų sąsajas tarp gyventojų, kurių pažintiniai gebėjimai sutrikę; nustatyti sąsajas tarp APOE ε4 ir pažintinių gebėjimų pokyčių senėjimo kontekste.

Metodika

Straipsnių paieškos strategija

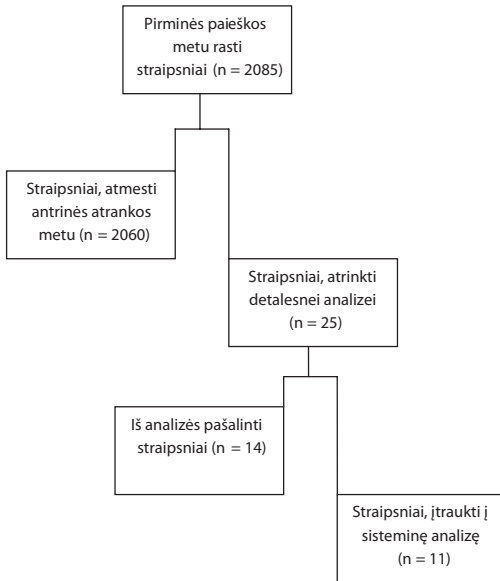
Paieška vykdyta EBSCO duomenų bazėse MEDLINE, PsycARTICLES 2012 m. balandžio 12 d. Pirminės paieškos raktiniai žodžiai: *cogniti** AND (*apoe* OR *apolipoprotein E*). Rasti 2 085 straipsniai. Toliau paieška apribota ne senesniais kaip dešimt metų (2002–2012), viso teksto moksliniais straipsniais – rasti 25 straipsniai.

Straipsnių atrankos kriterijai

Toliau minėti 25 straipsniai buvo įtraukti į išsamesnę analizę. Tyrimams keliami atrankos kriterijai:

1. Viso teksto straipsniai anglų kalba recenzuojamuose žurnaluose.
2. Kai kurie tyrimo dalyviai turėjo APOE ε4 genotipą, metodikoje aprašytas tiriamųjų pasiskirstymas pagal genotipą.
3. Tyrime matuoti pažintiniai gebėjimai.
4. Visų tipų tyrimai (eksperimentiniai, momentiniai-stebėjimo ir pan.).
5. Empiriškai tiriamos tiesioginės APOE ε4 ir pažintinių gebėjimų sąsajos.
6. Įtraukiami sveiki suaugę tiriamieji arba sutrikusių pažintinių gebėjimų grupės, pasižyminčios NPGS, arba sergančiųjų AL.
7. Atmetimas tyrimų, kurie pasižymėjo ypač maža imtimi (visos grupės mažesnės nei 20 tiriamųjų).
8. Jei keliuose straipsniuose tiriami tie patys tiriamieji (ta pati imtis), analizuoti straipsniai, kurie įtraukė didžiausią skaičių tiriamųjų.

Į sisteminę analizę nepateko 14 straipsnių. Du straipsniai buvo atmesti, nes neatitiko šešto atrankos kriterijaus, juose buvo analizuotos specifinės populiacijos (pilotai ir nukentėję nuo žemės drebėjimo) (Daly and MacLachlan, 2011; Taylor et al., 2011). Dar penki straipsniai nepateko į sisteminę analizę, nes neatitiko penkto kriterijaus (Almkvist and Tallberg, 2009; Brunce et al., 2004; Forstmeier et al., 2012; Jacobson et al., 2005; Sternang et al., 2009). Pastarieji analizavo netiesiogines sąsajas tarp pažintinių gebėjimų ir APOE geno. Dar vienas straipsnis nebuvo įtrauktas, nes neatitiko antro kriterijaus – metodikoje neaprašyta



1 pav. *Sisteminės analizės srauto diagrama*

APOE $\epsilon 4$ genotipo atranka (Mungas et al., 2010). Vienas straipsnis neatitiko aštunto kriterijaus, nes šiame straipsnyje aprašyta imtis dubliavo aprašytą kitame straipsnyje, dėl to buvo įtrauktas straipsnis, apėmęs daugiau tiriamųjų (Greenwood et al., 2005 b). Atmesti trys straipsniai, neatitikę septinto kriterijaus, – analizavo grupes, kurias sudarė mažiau nei 20 tiriamųjų (Driscoll et al., 2005; Duchek et al., 2006; McDaniel et al., 2011). Pagal penktą kriterijų atmestas teorinis straipsnis (Parasuraman et al., 2002), o pagal šeštą – straipsnis, analizavęs vaikus (Ihlea et al., 2012).

Taigi, į sisteminę analizę įtraukti 11 straipsnių: 8 tyrimai atlikti sveikoje populiacijoje ir 3 tyrimai – imtyse, turinčiose pažintinių gebėjimų pažeidimų (1-as pav.).

Duomenų sisteminimas ir analizė

Atliktų tyrimų sisteminės analizės metu straipsniai buvo analizuoti atsižvelgiant į darbo uždavinius. Pirmiausia nagrinėti

straipsniai, aprašę pažintinių gebėjimų ir APOE $\epsilon 4$ sąsajas sveikų tiriamųjų imtyje. Išskirti tyrime matuoti pažintiniai gebėjimai, imties dydis ir charakteristikos, tyrimo tipas, tyrime kontroliuoti veiksniai ir rezultatai. Atliekant antrąjį uždavinį analizuotos tyrimų nustatytos specifinių pažintinių gebėjimų ir APOE $\epsilon 4$ sąsajos. Toliau nagrinėti tyrimai, analizavę APOE $\epsilon 4$ ir pažintinių gebėjimų ryšius sutrikusių pažintinių gebėjimų tiriamųjų imtyje, prieš tai dar išskiriant minėtų kriterijų pažintinių gebėjimų sutrikimo lygmenį. Sisteminės analizės duomenys pateikti lentelėse ir aprašyti dalyje „Rezultatai“.

Rezultatai

Siekiant įgyvendinti pirmąjį šio darbo uždavinį, buvo nagrinėjami straipsniai, analizavę APOE $\epsilon 4$ sąsajas su pažintiniais sveikų tiriamųjų gebėjimais. Analizės rezultatai pateikti 1-oje lentelėje. Tyrimų rezultatai atskleidžia, kad ne visi pažintiniai gebėjimai vienodai susiję su šio geno polimorfizmu. Sąsajų specifiškumo analizė sprendžia antrąjį šio darbo uždavinį. Ji taip pat pateikta 1-oje lentelėje. P. M. Greenwood ir bendraautoriai (2005 a) nustatė, kad APOE $\epsilon 4$ alelis daro neigiamą įtaką dėmesiui ir darbinei atminčiai vidutinio ir pagyvenusio amžiaus asmenims. Asmenys, turintys homozigotinį APOE $\epsilon 4$ alelį, prasčiau atliko dėmesio užduotį nei turintys heterozigotinės formos APOE $\epsilon 4$ alelį. Taip pat APOE $\epsilon 4$ alelio homozigotos pasižymėjo prastesne atmintimi. Kito tyrimo rezultatai patvirtino, kad APOE $\epsilon 4$ alelis turi neigiamą efektą vidutinio ir pagyvenusio amžiaus asmenų dėmesiui, tačiau patikslino, kad APOE $\epsilon 4$ efektas susilpnėja po 80 metų, palyginti su jaunesniais asmenimis. Todėl autoriai daro prielaidą, kad APOE $\epsilon 4$ sąsajos su pras-

1 lentelė. Tyrimai, analizuojantys APOE ε4 ir pažintinių gebėjimų ryšius sveikoje populiacijoje

Nr.	Pirmas autorius	Metai	Šalis	Tyrimo tipas	Pažintiniai gebėjimai	Amžius, metais	Tiriamieji		Statistinis metodas	Pažintinių gebėjimų ir APOE sąsajos		Kontroliuoti veiksniai
							N, ε4	N, neturintys ε4		Nesuję su APOE	Suję su APOE	
1	Jorm A. F.	2007	Australija	Momentinis	VG, At, Dė	20–64	1 797	4 764	ANOVA	VG, At, Dė	–	A, I, GT, AV, D
2	Nilsson L. G.	2006	Švedija	Kohortinis	VG, At, VF	35–85	1 094	484	ANOVA	VG	At, VF	A, D, SB
3	Luciano M.	2009	Škotija	Kohortinis	At, S, VF, Dė	67–71	271	663	Tiesinė regresija	At, VF	S, Dė	IQ, A, I, SB, D
4	Negash S.	2009	JAV	Momentinis	Dė	41–87	45	45	ANOVA	–	Dė	A, SB, BI2, IS, SS
5	Deary I. J.	2004	Škotija	Kohortinis	At, VF, S	77–80	120	342	Tiesinė regresija	VF, S	At	SB, D, IQ, A, L
6	Greenwood P. M.	2005	JAV	Momentinis	At, Dė	41–85	12	165	ANOVA	–	At, Dė	A, I, L, SB, BI2, IS, SS
7	Raz N.	2009	JAV	Momentinis	S, At, Dė, VF	18–82	45	144	Tiesinė regresija	At, S	Dė, VF	A, I, SB, ANV, D, GT, P
8	Finkel D.	2011	Švedija	Kohortinis	VG, At, S, VF	50–91	135	320	LGCM	At	VG, S, VF	A, L, I, D

Tirti pažintiniai gebėjimai: VG – verbaliniai gebėjimai, At – atmintis, VF – vykdomoji funkcija, Dė – dėmesys, S – samprotavimas.

Kontroliuoti veiksniai: A – amžius, L – lytis, I – išsilavinimas, GT – galvos trauma, AV – alkoholio vartojimas, ANV – alkoholio ar narkotikų vartojimas, D – demencija, P – psichiatrinė diagnozė, IQ – intelekto koeficientas, B₁₂ – vitamino B₁₂ stygius, IS – imuniteto sutrikimai, SS – skydliaukės sutrikimai, SB – sveikatos būklė (persirgta galvos smegenų insultas, miokardo infarktas, ŠKL, diabetas).

tesniais pažintiniais gebėjimais vidutinio amžiaus asmenims yra prognostinis AL požymis, kuris pasireiškia jau vyresniame amžiuje (Negash et al., 2009).

Rezultatai atskleidžia, kad APOE $\epsilon 4$ ir pažintinių gebėjimų sąsajų analizei didelę reikšmę turi ir šalutinių veiksnių kontroliavimas. Pirminėje analizėje buvo nustatyta, kad darbinė atmintis ir vykdomoji funkcija yra susijusios su APOE $\epsilon 4$ aleliu, tačiau verbaliniai gebėjimai – ne. Kontroliuojant sergamumą širdies ir kraujagyslių ligomis (ŠKL) bei kitomis ligomis, susijusiomis su pažintiniais gebėjimais, reikšminga buvo tik darbinės atminties ir APOE $\epsilon 4$ sąsaja vyriausių asmenų imtyje (Nilsson et al., 2006). I. J. Deary ir bendraautorai (2004) taip pat nustatė, kad APOE $\epsilon 4$ alelį turintys vyresnio amžiaus asmenys pasižymi prastesne atmintimi, palyginti su asmenimis, neturinčiais $\epsilon 4$ alelio. Tačiau APOE neturėjo įtakos samprotavimo ar vykdomosios funkcijos gebėjimams. Įdomu, kad APOE $\epsilon 2$ pasižymėjo nuo atminties prastėjimo apsaugančia funkcija. Remiantis šiais tyrimais, galima išvelgti tendenciją, kad vyresnio amžiaus asmenims APOE $\epsilon 4$ alelio turėjimas susijęs su prastesne atmintimi.

Tačiau yra tyrimų, nustatančių kitokias pažintinių gebėjimų ir APOE $\epsilon 4$ sąsajas. A. F. Jorm ir bendraautorai (2007) aptiko, kad APOE $\epsilon 4$ nesusijęs nei su atmintimi, nei su dėmesiu, nei su verbaliniais gebėjimais. Kitu tyrimu patvirtinta, kad APOE neturi įtakos darbinei atminčiai, tačiau dėl amžiaus įtakos sulėtina vykdomąją funkciją (Raz et al., 2009). M. Luciano ir bendraautorai (2009) visiškai priešingai nustatė, kad APOE $\epsilon 4$ 67–71 metų tiriamųjų imtyje susijęs su bendru pažintinių gebėjimų rodikliu, samprotavimu ir dėmesiu, tačiau neaptiko genotipo įtakos darbinei atminčiai, vykdo-

majai funkcijai ir konstrukciniams gebėjimams atskirai. Autoriai daro prielaidą, kad APOE $\epsilon 4$ turi reikšmės vizualiam dėmesiui, tačiau ne bendrai vykdomajai funkcijai.

Vyraujančiai tendencijai taip pat prieštarauja D. Finkel ir kolegų (2011) atlikto dvynių ilgalaikio stebėjimo rezultatai. Nors tyrime APOE geno polimorfizmas buvo susijęs su pradiniu pažintinių gebėjimų lygiu, jų raida priklausė nuo gebėjimų specifiškumo. APOE $\epsilon 4$ darė neigiamą įtaką verbaliniams ir erdviniams gebėjimams ir vykdomajai funkcijai, tačiau nedarė įtakos atminties pokyčiams senėjimo procese. Tokius neįprastus rezultatus autoriai aiškina savo tyrimo ribotumu. Kadangi autoriai tyrė papildomą kintamąjį, turėjo atmesti daug tiriamųjų ir galiausiai dėl per mažo jų skaičiaus negalėjo analizuoti homozigotinių ar heterozigotinių alelių įtakos.

Taigi, sprendžiant antrąjį ir trečiąjį šio darbo uždavinius, buvo išanalizuoti aštuoni naujausi tyrimai, ieškoję sveikų vidutinio ir pagyvenusio amžiaus tiriamųjų APOE $\epsilon 4$ genotipo ir pažintinių gebėjimų sąsajų. Atsižvelgiant į tyrimų rezultatus, galima teigti, kad APOE $\epsilon 4$ alelis susijęs su pažintiniais gebėjimais, tačiau autoriai gauna gana prieštarigus rezultatus, bandydami išskirti specifinių pažintinių gebėjimų ir APOE $\epsilon 4$ sąsajas.

Siekiant išspręsti trečiąjį šio darbo uždavinį, buvo išanalizuoti trys straipsniai, nagrinėję APOE geno polimorfizmo ir pažintinių gebėjimų sąsajas sveikų ir sutrikusių pažintinių gebėjimų asmenų grupėse (2-a lentelė). Manoma, kad APOE genotipas prognozuoja NPGS (Brainerd et al., 2011). APOE yra $\epsilon 4$ alelį turi daugiau tiriamųjų, kuriems yra NPGS, nei sveiki tiriamieji. Be to, šis ryšys specifinis būtent NPGS ir

2 lentelė. Tyrimai, analizuojantys APOE ε4 ir pažintinių gebėjimų ryšius sutrikusių pažintinių gebėjimų tiriamųjų populiacijoje

Nr.	Pirmas autorius	Metai	Šalis	Tyrimo dizainas	Tirti pažintiniai gebėjimai	Amžius	Tiriamieji						Susiję su APOE	Kontroliuoti veiksniai
							N, ε4			N, neturintys ε4				
							S	NPGP	AL	S	NPGP	AL		
1	Hofer	2002	Australija	Kohortinis (7 m.)	VG, At, Dε	70+	95	-	52	339	-	110	At	A, I, L, SB, D
2	Albert	2007	JAV	Kohortinis (3 m.)	VG, At, Dε, VF	65+	24	68	-	77	158	-	At, VF	A, SB, P, D
3	Brainerd	2011	JAV	Momentinis	At	70+	72	30	87	232	68	137	At	A, SB, P, D, AV

Tiriamieji: S – sveiki, NPGP – nestiprus pažintinių gebėjimų pažeidimas, AL – sergantys Alzheimerio liga.

Tirti pažintiniai gebėjimai: VG – verbaliniai gebėjimai, At – atmintis, VF – vykdomoji funkcija, Dε – dėmesys.

Kontroliuoti veiksniai: A – amžius, L – lytis, I – išsilavinimas, AV – alkoholio vartojimas, D – demencija, P – psichiatrinės diagnozės, SB – sveikatos būklė (persirgatus gavus smegenų insultas, miokardo infarktas, ŠKL, diabetas).

neapsireiškė analizuojant kitus pažintinių gebėjimų sutrikimus. Šis tyrimas kontroliavo būtiniausius su pažintinių gebėjimų prastėjimu susijusius veiksnius ir konkrečiai išskyrė pažintinių gebėjimų sutrikimo laipsnius ir specifiką, todėl reikšmingai prisideda prie APOE genotipo ir pažintinių gebėjimų sutrikimų sąsajų nustatymo.

Siekiant paaiškinti, kaip pažintinių gebėjimų pokyčiai priklauso nuo APOE ε4 genotipo, buvo išanalizuoti trys ilgalaikio stebėjimo kohortiniai tyrimai. Nustatyta, kad tiek demenciški, tiek sveiki tiriamieji, turintys APOE ε4 alelį, pasižymi prastesne atmintimi. Didesnis atminties suprastėjimas per septynerius metus taip pat nustatytas turinčiųjų APOE ε4 alelį imtyje. Tačiau, stebint APOE ir atminties sąsajas sveikų tiriamųjų imtyje, nustatyta, kad APOE ε4 alelio turėjimas neturėjo įtakos pradiniam atminties užduočių rezultatams, jo įtaka atminčiai pasireiškė tik po septynerių metų. Taip pat nustatyta, kad dėmesio suprastėjimas per septynerius metus yra susijęs su APOE ε4 aleliu visoje tirtųjų imtyje, kai demencijos statusas buvo kontroliuojamas. Taigi, autoriai daro prielaidą, kad turinčiųjų APOE ε4 alelį asmenų grupėje pažintiniai gebėjimai prastėja labiau nei neturinčiųjų (Hofer et al., 2002).

M. Albert ir bendraautoriai (2007) ilgalaikiu stebėjimu nustatė, kad asmenys, turintys APOE ε4, pasižymėjo prastesne atmintimi, vykdomąja funkcija, bet nesiskyrė dėmesio ir verbaliniais gebėjimais. Tačiau šis genotipas neturėjo įtakos pažintinių gebėjimų pokyčiams senstant. Priešingus rezultatus pristato D. Finkel ir bendraautorių (2011) atliktas ilgalaikis dvynių stebėjimas. APOE ε4 darė neigiamą įtaką verbaliniams ir erdviniais gebėjimams bei vykdomajai

funkcijai, tačiau nedarė įtakos atminties pokyčiams senėjant. Tokius neįprastus rezultatus autoriai aiškina savo tyrimo ribotumu. Apibendrinant, pažintinių gebėjimų prastėjimo ir APOE sąsajos nėra aiškios, tyrimais gaunami gana prieštaringi rezultatai.

Rezultatų aptarimas

Sisteminė analizė atskleidė, kad APOE $\epsilon 4$ susijęs su pažintiniais gebėjimais vidutinio ir pagyvenusio amžiaus asmenims (Greenwood et al., 2005 a; Negash et al., 2009; Deary et al., 2004; Raz et al., 2009; Finkel et al., 2011). Manoma, kad šios sąsajos ypač svarbios vidutinio amžiaus asmenims, o vyresniame amžiuje ryšio stiprumas silpnėja (Albert et al., 2007; Negash et al., 2009). Taip pat šioms sąsajoms būdingos tam tikros ypatybės, dėl kurių skirtingų tyrimų autoriai nesutaria. Dauguma tyrimų patvirtina, kad APOE $\epsilon 4$ alelis susijęs su atmintimi sveikų tiriamųjų populiacijoje (Nilsson et al., 2006; Albert et al., 2007; Greenwood et al., 2005 b; Deary et al., 2004; Hofer et al., 2002), tačiau yra tyrimų, nenustatančių atminties ir šio geno polimorfizmo sąsajų (Jorm et al., 2007; Raz et al., 2009; Luciano et al., 2009; Finkel et al., 2011). Kai kurie tyrimai išskiria vykdomosios funkcijos ir APOE $\epsilon 4$ sąsajas (Albert et al., 2007; Raz et al., 2009; Finkel et al., 2011), tačiau yra duomenų, kad tik dėmesys atskirai gali būti siejamas su šiuo aleliu (Deary et al., 2004; Luciano et al., 2009). Samprotavimo ir verbalinių gebėjimų sąsajos su APOE polimorfizmu taip pat gana miglotos (Jorm et al., 2007; Nilsson et al., 2006; Finkel et al., 2011). Taigi, tyrimų rezultatai per daug prieštaringi, kad būtų galima konkrečiai įvardyti APOE ir pažintinių gebėjimų komponentų sąsajas sveikų tiriamųjų imtyje.

Analizuojant APOE $\epsilon 4$ ir pažintinių gebėjimų sąsajas imtyje, turinčioje pažintinių gebėjimų sutrikimų, paaiškėjo, kad šioms sąsajoms taip pat būdingos tam tikros ypatybės. Apibendrinant rezultatus, galima teigti, kad APOE $\epsilon 4$ susijęs su NPGS ir AL (Brainerd et al., 2011; Albert et al., 2007; Hofer et al., 2002). Atsižvelgiant į pažintinių gebėjimų specifiškumą, nustatyta, kad APOE $\epsilon 4$ susijęs tiek su sveikų, tiek turinčių pažintinių gebėjimų sutrikimų gyventojų atmintimi. Ilgalaikio stebėjimo tyrimai atskleidė gana prieštaringas APOE polimorfizmo ir pažintinių gebėjimų pokyčių sąsajas. M. Albert ir bendraautoriai (2007) nustatė, kad pažintinių gebėjimų pokyčiai trijų metų laikotarpiu nepriklauso nuo APOE $\epsilon 4$ genotipo. Aiškindami rezultatus, autoriai daro prielaidą, kad, kai pasireiškia AL, APOE $\epsilon 4$ genotipas nebeturi įtakos pažintinių gebėjimų prastėjimui. Tačiau S. M. Hofer ir bendraautoriai (2002) nustatė, kad septynerių metų laikotarpiu pažintiniai gebėjimai labiau prastėja turinčių APOE $\epsilon 4$ alelių asmenų grupėje, palyginti su neturinčiųjų. Taigi, remiantis šiais rezultatais, turinčiųjų APOE $\epsilon 4$ genotipą pažintinės funkcijos nyksta greičiau.

Tokius skirtingus rezultatus galima paaiškinti tyrimų ribotumais. Dažna tyrimuose pasitaikanti problema – mažas tiriamųjų skaičius, nes $\epsilon 4$ homozigotinės formos alelio paplitimas labai nedidelis (Small et al., 2004). Siekiant aptikti APOE $\epsilon 4$ efektą pažintinių gebėjimų pokyčiams, reikia bent 1 000 tiriamųjų, kurių vieni turėtų APOE $\epsilon 4$ alelį, o kiti jo neturėtų (Jorm et al., 2007). Tokių tyrimų, deja, yra labai maža. Todėl beveik visuose nagrinėtuose tyrimuose buvo išskirtos tik bendros APOE $\epsilon 4$ homozigotinių ir heterozigotinių alelių sąsajos su

pažintiniais gebėjimais, o mažos statistinės galios sąsajos straipsnyje nebuvo nagrinėtos. Dėl to zigotiškumo problema išlieka labai aktuali ateities tyrimams. Kitas tyrimų ribotumas yra nekontroliuojami šalutiniai veiksniai. Kai kurie tyrimai nekontroliavo veiksnių, kurie gali reikšmingai veikti APOE ε4 ir pažintinių gebėjimų sąsajas. Ypač svarbu kontroliuoti pažintinių gebėjimų sutrikimo laipsnį ir komorbidiškas diagnozes (Brainerd et al., 2011).

Rezultatams įtaką gali daryti atrankos proceso ribotumai, gali būti, kad į imtį patenka tik geriausiai funkcionuojantys APOE turėtojai (Raz et al., 2009). Analizuoti tyrimai patvirtino kitų tyrimų keltą prielaidą, kad APOE ε4 dalyvauja vystymosi procese nuo normalių pažintinių gebėjimų bei NPGS iki AL, tačiau nedaro įtakos kitokios kilmės neurokognityvių pažeidimų atsiradimui (Brainerd et al., 2011). Taip pat pažintinių gebėjimų specifiškumo problema kyla dėl skirtingų pažintinių gebėjimų matavimo priemonių naudojimo tyrimuose. Specifiniai pažintiniai gebėjimai matuojami skirtingais testais. Taigi, visos šios priežastys gali nulemti skirtingus tyrimų rezultatus.

Dauguma tyrėjų įrodo, kad APOE ε4 susijęs su pažintiniais sveikų, pasižyminčių NPGS ir sergančių AL gyventojų gebėjimais. Ilgalaikio stebėjimo tyrimai atskleidžia, kad APOE geno polimorfizmas vidutiniame amžiuje yra kaip prognostinis AL veiksnys ir dalyvauja pažintinių gebėjimų prastėjimo procese nuo NPGS iki AL išsivystymo. Sutrikusių pažintinių gebėjimų tiriamųjų imtyje atmintis yra tas pažintinis gebėjimas, kuris visuose tyrimuose labiausiai siejamas su APOE ε4. Tačiau vis dar lieka neaišku, kurie specifiniai pažintiniai gebėjimai siejasi su APOE ε4 sveikų

tiriamųjų imtyje ir kaip APOE ε4 veikia pažintinių gebėjimų prastėjimo procesą. Todėl jaučiamas populiacinių kohortinių tyrimų, kurie galėtų įvertinti specifinių pažintinių gebėjimų ir jų pokyčių sąsajas su APOE ε4, poreikis. Tad ateityje planuojama atlikti tyrimą, kuris padėtų patikslinti APOE ε4 genotipo ir pažintinių gebėjimų sąsajas vidutinio ir pagyvenusio amžiaus gyventojų imtyje.

Išvados

Vyresnio amžiaus asmenų pažintinių gebėjimų raida tampa vis aktualesnė problema senėjimo kontekste. Gausėja empirinių tyrimų, ieškančių genetinių pažintinių gebėjimų raidos vyresniame amžiuje prielaidų. Atlikus sisteminę pažintinių gebėjimų ir APOE ε4 genotipo sąsajų literatūros apžvalgą, galima apibendrinti:

1. Pažintiniai gebėjimai susiję su APOE ε4 genotipu vyresnio amžiaus gyventojų imtyje. Šio alelio turėtojai pasižymi prastesniais pažintiniais gebėjimais, palyginti su asmenimis, neturinčiais APOE ε4.
2. Specifinių pažintinių gebėjimų ir APOE ε4 sąsajų problema vis dar diskutuotina. Dauguma tyrimų įrodo, kad APOE ε4 genotipas susijęs su prastesne atmintimi ir vykdomosios funkcijos rezultatais. Kiek rečiau aptinkami APOE ε4 ir dėmesio ryšiai. O verbaliniai ir samprotavimo gebėjimai dažniausiai nesiejami su šio geno polimorfizmu.
3. Atitinkamos pažintinių gebėjimų ir APOE ε4 sąsajos nustatomos ir sutrikusių pažintinių gebėjimų imtyje. Gyventojai, pasižymintys nestipriu pažintinių gebėjimų sutrikimu arba sergantys

Alzheimerio liga, APOE ϵ 4 genotipą turi dažniau nei gyventojai, kurių pažintinių gebėjimų raida nėra sutrikusi.

4. Ilgalaikiai pažintinių gebėjimų raidos tyrimai atskleidžia gana prieštarigus rezultatus. Manoma, kad APOE ϵ 4 genotipas gali turėti įtakos pažintinių gebėjimų prastėjimui, tačiau lieka neaiški geno polimorfizmo įtaka pažinti-

nių gebėjimų prastėjimui, pasireiškus Alzheimerio ligai.

5. Skirtingi pažintinių gebėjimų ir APOE ϵ 4 genotipo sąsajų tyrimų rezultatai dėl taikomų nevienodų metodikų ir šalutinių veiksnių kontrolės nebuvimo kelia tolesnių, gerai metodologiškai parengtų, ilgalaikio stebėjimo epidemiologinių tyrimų poreikį.

LITERATŪRA

Aarsten M. J., Martin M., Zimprich D. Gender differences in level and change in cognitive functioning // *Gerontology*. 2004, vol. 50, p. 35–38.

Albert M., Blacke D., Moss M. B., Tanzi R., McArdle J. J. Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment // *Neuropsychology*. 2007, vol. 21 (2), p. 158–169.

Almkvist O., Tallberg I. M. Cognitive decline from estimated premorbid status predicts neurodegeneration in Alzheimer's disease // *Neuropsychology*. 2009, vol. 23 (1), p. 117–124.

Bobak M., Richards M., Malyutina S., Kubinova R., Peasey A., Pikhart H., Shishkin S., Nikitin I., Marmot M. Association between year of birth and cognitive functions in Russia and Czech Republic: Cross-sectional results of the HAPIEE study // *Neuroepidemiology*. 2009, vol. 33, p. 231–239.

Brainerd C. J., Reyna V. F., Petersen R. C., Smith G. E., Taub E. S. Is the apolipoprotein E genotype a biomarker for mild cognitive impairment? Findings from a nationally representative study // *Neuropsychology*. 2011, vol. 25 (6), p. 679–689.

Brunce D., Kivipelto M., Wahlin A. Utilization of cognitive support in episodic free recall as a function of apolipoprotein E and vitamin B12 or folate among adults aged 75 years and older // *Neuropsychology*. 2004, vol. 18 (2), p. 362–370.

Corder E. H., Saunders A. M., Strittmatter W., Schmechel D., Gaskell P., Small G. W., Rose A. D., Haines J. L., Pericak-Vance M. A. Science. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families // 1993, vol. 261, p. 921–923.

Daly M., MacLachlan M. Heredity links natural hazards and human health: Alipoprotein E gene moderates the health of earthquake survivors // *Health Psychology*. 2011, vol. 30 (2), p. 228–235.

Deary I. J., Whiteman M. C., Pattie A., Starr J. M., Hayward C., Wright A. F., Carothers A., Whalley L. J. Apolipoprotein E gene variability and cognitive functions at age 79: A follow-up of the Scottish mental survey of 1932 // *Psychology and Aging*. 2004, vol. 19 (2), p. 367–371.

Driscoll I., McDaniel M. A., Guynn M. J. Apolipoprotein E and prospective memory in normally aging adults // *Neuropsychology*. 2005, vol. 19 (1), p. 28–34.

Duchek J. M., Balota D. A., Cortese M. Prospective memory and apolipoprotein E in healthy aging and early stage Alzheimer disease // *Neuropsychology*. 2006, vol. 20 (6), p. 633–644.

Eichner J. E., Dunn S. T., Perveen G., Thompson D. M., Stewart K. E., Stroehla B. C. Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: A HuGE review // *American Journal of Epidemiology*. 2002, vol. 155 (6), p. 487–495.

Eisenberg D. T. A., Kuzawa C. W., Hayes M. G. Worldwide allele frequencies of the human apolipoprotein E (APOE) gene: Climate, local adaptations and evolutionary history // *American Journal of Physical Anthropology*. 2010, vol. 143 (1), p. 100–111.

Ferri C. P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Hasegawa K., Hendne H., Huang Y., Jorm A., Mathers C., Manezes P. R., Rimmer E., Sczufca M. Global prevalence of dementia: A Delphi consensus study // *Lancet*. 2005, vol. 366, p. 2112–2117.

Finkel D., Reynolds Ch. A., Larsson M., Gatz M., Pederson N. L. Both odor identification and APOE

contribute to normative cognitive aging // *Psychology and Aging*. 2011, vol. 26 (4), p. 872–883.

Forstmeier S., Maercker A., Maier W., Bussche H., Riedel-Heller S., Kaduszkiewicz H., Pentzek M., Weyerer S., Bickel A., Tebarth F., Luppa M., Wollny A., Wiese B., Wagner M., AgeCoDe Study Group. Motivational reserve: Motivation-related occupational abilities and risk of mild cognitive impairment and Alzheimer disease // *Psychology and Aging*. 2012, vol. 27 (2), p. 353–363.

Gerdes L. U., Jeune B., Ranberg K. A., Nybo H., Vaupel J. W. Estimation of apolipoprotein E genotype-specific relative mortality risk from distribution of genotype in centenarians and middle-aged men: Apolipoprotein E gene as a frailty gene, not a longevity gene // *Genetics Epidemiology*. 2000, vol. 19, p. 202–210.

Greenwood P. M., Lambert C., Sunderland T., Parasuraman R. Effects of apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: Results from the National Institute of Mental Health's BIOCARD Study // *Neuropsychology*. 2005 a, vol. 19 (2), p. 199–211.

Greenwood P. M., Sunderland T., Putman K., Levy J., Parasuraman R. Scaling of visuospatial attention undergoes differential longitudinal change as a function of APOE genotype prior to old age: Results from the NIMH BIOCARD study // *Neuropsychology*. 2005 b, vol. 19 (6), p. 830–843.

Hofer S. M., Christensen H., Mackinnon A. J., Korten A. E., Jorm A. F., Henderson S. A. Change in cognitive functioning associated with ApoE genotype in a community sample of older adults // *Psychology and Aging*. 2002, vol. 17 (2), p. 194–208.

Ihle A., Bunce D., Kliegel M. APOE and cognitive function in early life: A meta-analysis // *Neuropsychology*. 2012, vol. 26 (3), p. 267–277.

Jacobson M. W., Delis D. C., Lansing A., Houston W., Olsen R., Wetter S., Bondi M. W., Salmon D. P. Asymmetries in global-local processing ability in elderly people with the apolipoprotein E-4 allele // *Neuropsychology*. 2005, vol. 19 (6), p. 822–829.

Jorm A. F., Mather K. A., Butterworth P., Ansley K. J., Christensen H., Eastel S. APOE genotype and cognitive functioning in a large age-stratified population sample // *Neuropsychology*. 2007, vol. 21 (1), p. 1–8.

Lam L. C., Tam C. W., Lui V. W., Chan W. C., Chan S. S., Chiu H. F., Wong A., Tham M. K., Ho K. S., Chan W. M. Modality of physical exercise in Hong

Kong older Chinese community // *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009, vol. 24, p. 48–53.

Luciano M., Gow A. J., Harris S. E., Hayward C., Allerhand M., Starr J. M., Wisccher P. M., Deary I. J. Cognitive ability at age 11 and 70 years, information processing speed, and APOE variation: The lothian birth cohort 1936 study // *Psychology and Aging*. 2009, vol. 24 (1), p. 129–138.

McDaniel M. A., Shelton J. T., Breneiser J. E., Moynan S., Balota D. A. Focal and nonfocal prospective memory performance in very mild dementia: A signature decline // *Neuropsychology*. 2011, vol. 25 (3), p. 387–396.

Mungas D., Beckett L., Harvey D., Farias S. T., Reed B. Heterogeneity of cognitive trajectories in diverse older persons // *Psychology and Aging*. 2010, vol. 25 (3), p. 606–619.

Negash S., Greenwood P. M., Sunderland T., Parasuraman R., Geda J., Knopman D. S. The influence of apolipoprotein E genotype on visuospatial attention dissipates after age 80 // *Neuropsychology*. 2009, vol. 23 (1), p. 81–89.

Nilsson L. G., Adolfsson R., Backman L., Cruts M., Nyberg L., Small B. J. The influence of APOE status on episodic and semantic memory: Data from a population-based study // *Neuropsychology*. 2006, vol. 20 (6), p. 645–657.

Parasuraman R., Greenwood P. M., Sunderland T. The apolipoprotein E gene, attention, and brain function // *Neuropsychology*. 2002, vol. 16 (2), p. 254–274.

Petersen R. C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity // *Journal of International Medicine*. 2004, vol. 256, p. 183–194.

Raz N., Rodrigue K. M., Kennedy K. M., Land S. Genetic and vascular modifiers of age-sensitive cognitive skills: Effects of COMT, BDNF, ApoE, and hypertension // *Neuropsychology*. 2009, vol. 23 (1), p. 105–116.

Small B. J., Rosnick Ch. B., Fratiglioni L., Backman L. Apolipoprotein E and cognitive performance: A meta-analysis // *Psychology and Aging*. 2004, vol. 19 (4), p. 592–600.

Smith J. D. Apolipoproteins and aging: Emerging mechanisms // *Aging Research Review*. 2002, vol. 1, p. 345–365.

Sternang O., Wahlin A., Adolfsson R., Slegers K., Broeckhoven C., Nilsson L. G. APOE and lipid level synergy effects on declarative memory functioning in adulthood // *European Psychologist*. 2009, vol. 14 (4), p. 268–278.

Taylor J. L., Kennedy Q., Adamson M. M., Lazzeroni L. C., Noda A., Murphy G. M., Iesavage J. A. Influences of APOE and expertise on performance of older pilots // *Psychology and Aging*. 2011, vol. 26 (2), p. 480–487.

Welsh-Bohmer K., Ostbye T., Sanders L., Pie-

per C. F., Hayden K. M., Tschanz J. T., Norton M. C., Cache County Study Group. Neuropsychological performance in advanced age-influences of demographic factors and apolipoprotein E: Findings from the Cache County Memory Study // *Clinical Neuropsychology*. 2009, vol. 2 (3), p. 77–99.

ASSOCIATIONS BETWEEN COGNITIVE FUNCTIONS AND APOLIPOPROTEIN E ϵ 4 GENOTYPE: SYSTEMIC REVIEW

Laura Sapranavičiūtė, Abdonas Tamošiūnas

S u m m a r y

Deterioration of cognitive functions is becoming more and more important issue in context of aging. So there is the growing interest in studies looking for the risk factors of deterioration of cognitive functions. Apolipoprotein E is a plasma protein whose major function is lipids transportation. APOE ϵ 4 allele of the Apolipoprotein E gene is known as a risk factor of Alzheimer disease. Previous researchers stated, that APOE ϵ 4 also might be related to cognitive performance in normal aging. However results of previous studies are quit confusing: different studies established various associations between APOE ϵ 4 and specific cognitive functions. Moreover, longitudinal studies failed to establish prognostic value of APOE ϵ 4 genotype to different levels of cognitive functions deterioration. So the purpose of this study is to review prospective, observational, cohort studies that had researched association between APOE ϵ 4 and cognitive functions using systematic analysis method.

The weight of evidence suggests that APOE ϵ 4 is associated with cognitive functions in healthy adults. APOE ϵ 4 carriers are likely to have lower level of cognitive functions. Associations between specific cognitive functions and APOE ϵ 4 genotype are quit confusing. The most consistent finding was a negative relationship between APOE ϵ 4 genotype and performance of memory and executive functioning. Presence

of APOE ϵ 4 and attention test results was less likely to be associated. Reasoning and verbal abilities were mostly not connected to APOE ϵ 4 genotype. Associations between APOE ϵ 4 and cognitive function differ in the groups of healthy adults, adults with mild cognitive impairment or Alzheimer disease. There were established that APOE ϵ 4 is associated with cognitive functions in cognitively impaired population. People with mild cognitive impairment or Alzheimer disease more often tended to be APOE ϵ 4 carriers in comparison with people who are not cognitively impaired. Longitudinal studies revealed different links between APOE ϵ 4 and cognitive functions. Although APOE ϵ 4 might be a risk factor of deterioration of cognitive functions in healthy and impaired cognitive functions groups. Yet prognostic value of APOE ϵ 4 in deterioration of cognitive functions in Alzheimer population is confusing.

The current review suggests that APOE ϵ 4 has an effect on cognitive functions. It might be a risk factor for deterioration of cognitive functions in healthy adults and cognitively impaired population. However further researches are needed to establish specific associations between APOE ϵ 4 genotype and different cognitive functions in healthy adults and disease populations.

Keywords: cognitive functions, APOE ϵ 4 genotype.

Iteikta 2012-08-29