

## HIPERKOLESTEROLEMIA DAN APOE GENOTIP $\epsilon 4/\epsilon 4$ SEBAGAI FAKTOR RISIKO GANGGUAN BAHASA PADA LANJUT USIA

### HYPERCHOLESTEROLEMIA AND APOE $\epsilon 4/\epsilon 4$ GENOTYPE AS A RISK FACTOR OF LANGUAGE IMPAIRMENT IN ELDERLY

Stephanus Anggara, \*Yoviana Adi Putra, \* Josephine Retno Widayanti, \* Yuda Turana, \*\*  
Yvonne Suzy Handajani\*\*

#### ABSTRACT

**Introduction:** Language impairment is often the earliest sign of cognitive decline in the elderly.

**Aim:** This study aimed to determine the effect of vascular risk factors and APOE  $\epsilon 4$  genotype on language function in the elderly.

**Methods:** This was a cross-sectional study, with 108 subjects aged over 60 years and older from September to November 2014 Kalianyar urban community, West Jakarta. Vascular risk factors and the  $\epsilon 4$  allele of apolipoprotein E (APOE  $\epsilon 4$ ) were assessed using blood test and interview. Language function was assessed using the Boston naming test (BNT) and the verbal fluency test (VFT).

**Results:** There were 108 subjects with mean age  $63.5 \pm 5.25$  years. Most were woman (63.9%) with less than 9 years of education (77.7%). Some of them had diabetes (17.6%), systolic hypertension (52.8%), diastolic hypertension (56.5%), hypercholesterolemia (67.6%), and smoking habits (25%). More than half of the subjects had language function impairment, assessed with BNT (50.9%) and VFT (80.6%). The vascular risk factor that affect language function was only hypercholesterolemia, as assessed using BNT ( $p=0.047$ ) and VFT ( $p=0.029$ ). Education, sex, and age did not show significant effects towards language function. All subjects with positive APOE  $\epsilon 4/\epsilon 4$  had lower BNT scores.

**Discussion:** Hypercholesterolemia was related to language impairment in elderly. All subjects with positive APOE  $\epsilon 4/\epsilon 4$  had lower BNT scores.

**Keywords:** Elderly, hypercholesterolemia, language, the  $\epsilon 4$  allele of apolipoprotein E

#### ABSTRAK

**Pendahuluan:** Diketahui bahwa gangguan bahasa dapat menjadi penanda awal penurunan fungsi kognitif.

**Tujuan:** Mengetahui faktor risiko vascular dan genotip  $\epsilon 4$  alel dari apoprotein E (APOE  $\epsilon 4$ ) terhadap gangguan bahasa pada masyarakat lanjut usia.

**Metode:** Penelitian dengan metode potong lintang terhadap subjek berusia 60 tahun atau lebih pada bulan September-November 2014 di kelurahan Kalianyar, Jakarta Barat. Dilakukan wawancara untuk menilai riwayat faktor risiko vaskular dan pengambilan darah untuk penilaian genetik APOE  $\epsilon 4$ . Fungsi bahasa dinilai dengan *boston naming test* (BNT) dan *verbal fluency test* (VFT).

**Hasil:** Diperoleh 108 subjek dengan rerata usia  $63,5 \pm 5,25$  tahun, sebagian besar perempuan (63,9%) dan tingkat pendidikan kurang dari 9 tahun (77,7%). Lebih dari separuh subjek memiliki penurunan fungsi bahasa berdasarkan BNT (50,9%) dan VFT (80,6%). Faktor risiko yang berhubungan dengan fungsi bahasa hanya hiperkolesterolemia yang berhubungan dengan gangguan pada BNT ( $p=0,047$ ) dan VFT ( $p=0,029$ ). Seluruh subjek dengan APOE  $\epsilon 4/\epsilon 4$  mempunyai nilai BNT rendah.

**Kesimpulan:** Hiperkolesterolemia berhubungan dengan gangguan bahasa pada lansia. Seluruh subjek dengan APOE  $\epsilon 4/\epsilon 4$  mempunyai nilai BNT rendah.

**Kata kunci:**  $\epsilon 4$  alel, apolipoprotein E, bahasa, hiperkolesterolemia, lansia

---

\*Fakultas Kedokteran UNIKA Atma Jaya, Jakarta, \*\*Pusat Penelitian Kesehatan UNIKA Atma Jaya, Jakarta.

Korespondensi: yudaturana@yahoo.com

## PENDAHULUAN

Bertambah majunya keadaan ekonomi dan teknologi serta berbagai fasilitas kesehatan menyebabkan pertambahan jumlah penduduk Indonesia yang berusia diatas 60 tahun. Hal ini akan meningkatkan kemungkinan jumlah lanjut usia (lansia) yang mengalami berbagai penyakit degeneratif otak, termasuk demensia alzheimer (DA). Gejala awal DA adalah penurunan fungsi kognitif yang ditandai gangguan memori, atensi/konsentrasi, orientasi, serta visuospasial dan bahasa.

Bahasa merupakan dasar aspek sosial manusia dan bertanggung jawab dalam penyampaian maksud dan kemampuan berkomunikasi. Gangguan bahasa dikatakan mempunyai makna klinik yang sangat relevan dibandingkan dengan ranah kognitif lain dalam proses deteksi perubahan dari DA sedang menjadi berat dan berhubungan pula dengan aspek non-kognitif, seperti perawatan diri, hobi, pekerjaan, dan perilaku.<sup>1</sup> Penelitian longitudinal selama 20 tahun menunjukkan adanya penurunan fungsi bahasa sebanyak 2% pada setiap dekade pada kelompok usia 30-94 tahun.<sup>2</sup>

Green dkk telah meneliti peran gangguan bahasa terhadap demensia. Berdasarkan pemeriksaan neurologis dan histopatologis yang dilakukan, menunjukkan hilangnya sel neuron dan mikrovakuolasi pada subjek yang menderita afasia dan menyatakan bahwa gangguan bahasa merupakan prekursor demensia.<sup>3</sup> Hal ini didukung oleh penelitian yang dilakukan oleh Mendez dkk, pada 13 subjek tanpa demensia, onset gangguan bahasa ditemukan pada rata-rata usia 64 tahun, karakteristik klinis demensia baru muncul setelah subjek diamati hingga 14 tahun kemudian.<sup>4</sup> Penelitian Cummings dkk juga menunjukkan hubungan antara kemampuan bahasa dengan demensia dengan menyatakan bahwa semakin tinggi gangguan kemampuan bahasa, maka risiko perkembangan demensia akan semakin meningkat.<sup>5</sup> Hal tersebut menunjukkan bahwa fungsi bahasa dapat digunakan sebagai penanda awal terjadinya demensia pada lansia.

Penelitian Berg dkk menyatakan bahwa faktor-faktor vaskular seperti hipertensi dan diabetes

berhubungan dengan peningkatan risiko dari demensia.<sup>6</sup> Selain faktor vaskular, faktor biologis seperti umur, jenis kelamin, serta faktor lingkungan seperti kebiasaan merokok dan konsumsi alkohol juga berperan dalam perkembangan terjadinya penurunan fungsi kognitif.<sup>7</sup> Berdasarkan hal-hal diatas terlihat pentingnya bahasa sebagai penanda awal demensia dalam mencari faktor-faktor risiko yang berhubungan dengan gangguan bahasa pada lansia.

## METODE

Penelitian ini adalah studi deskriptif analitik yang dilakukan secara potong lintang. Pengumpulan data dilaksanakan pada bulan September-November 2014 di kelurahan Kalianyar, Jakarta Barat, yang merupakan wilayah binaan Fakultas Kedokteran Unika Atma Jaya dan merupakan bagian dari *Atma Jaya Cognitive and Aging Research (ACTIVE Aging Research)*. Kriteria inklusi adalah lansia berusia lebih atau sama dengan 60 tahun, mampu membaca dan menulis, dan bersedia diwawancara. Kriteria eksklusi yaitu subjek dengan riwayat trauma kepala sedang hingga berat, infeksi radang otak, tumor kepala, gangguan pendengaran (anamnesis terstruktur) dan adanya depresi berdasarkan pemeriksaan *geriatric depression rating scale* dengan skor depresi  $\geq 8$ .<sup>8</sup>

Semua subjek sesuai kriteria inklusi dan dilakukan wawancara terstruktur meliputi karakteristik demografis, pemeriksaan riwayat faktor risiko vaskular, kognitif, pemeriksaan lab darah, dan pemeriksaan  $\epsilon 4$  allele dari apolipoprotein E (APOE). Instrumen yang digunakan untuk mengukur gangguan bahasa adalah *boston naming test* (BNT) dan *verbal fluency test* (VFT). *Boston naming test* (BNT) adalah suatu instrumen pengukuran fungsi bahasa dengan meminta subjek untuk menyebutkan nama dari 15 gambar yang tersedia, apabila menyebutkan dengan benar diberi skor 1 dan apabila salah diberi skor 0 dan skor maksimal 15.<sup>1</sup> Untuk pengukuran fungsi kognitif digunakan VFT, yaitu pasien diminta menyebutkan sebanyak-banyaknya nama binatang yang diketahui dalam 1 menit, tiap kata yang disebutkan mendapatkan poin 1 dan dijumlah sebanyak kata yang disebutkan dalam 1 menit.<sup>9</sup> Subjek dikatakan memiliki gangguan bahasa bila skor BNT  $\leq 13$  dan skor VFT  $\leq 17$ .<sup>10</sup>

**Tabel 1. Hubungan antara Karakteristik Demografis, Penyakit Vaskular, dan Genotip dengan Fungsi Bahasa Berdasarkan *Boston Naming Test***

Variabel	Terganggu		Tidak Terganggu		p	Rasio odds	IK 95%
	n	%	n	%			
<b>Jenis Kelamin</b>							
• Perempuan	34	31,4	35	32,4	0,648*	1,201	0,547-2,638
• Laki-laki	21	19,4	18	16,6			
<b>Tingkat Pendidikan</b>							
• <9 tahun	42	38,9	42	38,9	0,719*	0,846	0,341-2,102
• ≥9 tahun	13	12,1	11	10,1			
<b>Usia</b>							
• ≤65 tahun	38	35,1	43	39,8	0,149*	0,52	0,212-1,272
• >65 tahun	17	15,7	10	9,2			
<b>Diabetes</b>							
• Ya	11	10,2	8	7,4	0,503*	1,406	0,517-3,827
• Tidak	44	40,7	45	41,7			
<b>Hipertensi sistolik</b>							
• Ya	26	24,1	31	28,7	0,243*	0,636	0,297-1,362
• Tidak	29	26,9	22	20,4			
<b>Hipertensi diastolik</b>							
• Ya	28	25,9	33	30,6	0,234*	0,629	0,292-1,353
• Tidak	27	25	20	18,5			
<b>Hiperkolesterolemia</b>							
• Ya	42	38,9	31	28,7	<b>0,047*</b>	2,293	1,002-5,247
• Tidak	13	12	22	20,4			
<b>Merokok</b>							
• Ya	12	11,1	15	13,9	0,437*	0,707	0,295-1,697
• Tidak	43	39,8	38	35,2			
<b>APOE</b>							
• Positif	18	62,1	11	37,9	0,195*	0,538	0,225-1,286
• Negatif	37	46,8	42	53,2			
<b>APOE</b>							
• 2/3	10	62,5	6	37,5	0,120*		
• 3/3	27	42,9	36	57,1			
• 2/4	1	33,3	2	66,7			
• 3/4	13	59,1	9	40,9			
• 4/4	4	100	0	0			

APOE: ε4 allele dari apolipoprotein E, \*Uji *Chi-square*

Data-data yang dikumpulkan dilakukan penyuntingan, verifikasi, dan pengkodean, lalu dimasukkan dan diolah dengan menggunakan program statistik SPSS 15.0, menggunakan uji statistik *Chi-square*. Pada variabel dengan  $p < 0,25$

pada analisis bivariat dilakukan analisis multivariat menggunakan regresi logistik. Penelitian ini telah mendapat persetujuan komite etik Fakultas Kedokteran Atma Jaya.

**Tabel 2. Hubungan antara Karakteristik Demografis, Penyakit Vaskular, dan Genotip Dengan Fungsi Bahasa Berdasarkan Verbal Fluency Test (VFT)**

Variabel	Terganggu		Tidak terganggu		p	Rasio odds	IK 95%
	n	%	n	%			
<b>Jenis Kelamin</b>							
• Perempuan	53	49	16	14,8	0,191*	2,053	0,688-6,122
• Laki-laki	34	31,4	5	4,6			
<b>Tingkat Pendidikan</b>							
• <9 tahun	69	63,8	15	13,8	0,436*	1,533	0,521-4,513
• ≥9 tahun	18	16,6	6	5,5			
<b>Usia</b>							
• ≤65 tahun	66	61,1	15	13,8	0,674*	1,257	0,433-3,652
• >65 tahun	21	19,4	6	5,5			
<b>Diabetes</b>							
• Ya	14	13	5	4,6	0,404**	0,614	0,193-1,949
• Tidak	73	67,6	16	14,8			
<b>Hipertensi sistolik</b>							
• Ya	45	41,7	12	11,1	0,655*	0,804	0,307-2,101
• Tidak	42	38,9	9	8,3			
<b>Hipertensi diastolik</b>							
• Ya	52	48,1	9	8,3	0,161*	1,981	0,755-5,198
• Tidak	35	32,4	12	11,1			
<b>Hiperkolesterolemia</b>							
• Ya	63	58,3	10	9,3	<b>0,029*</b>	2,888	1,087-7,670
• Tidak	24	22,2	11	10,2			
<b>Merokok</b>							
• Ya	21	19,4	6	5,6	0,674*	0,795	0,274-2,311
• Tidak	66	61,1	15	13,9			
<b>APOE</b>							
• Positif	23	79,3	6	20,7	1,000*	1,113	0,386-3,212
• Negatif	64	81,0	15	19,0			
<b>APOE</b>							
• 2/3	14	87,5	2	12,5	0,907*		
• 3/3	50	79,4	13	20,6			
• 2/4	2	66,7	1	33,3			
• 3/4	18	81,8	4	18,2			
• 4/4	<b>3</b>	<b>75,0</b>	<b>1</b>	<b>25,0</b>			

APOE: ε4 allele dari apolipoprotein E, \*Uji Chi-square \*\*Uji Fisher

**HASIL**

Didapatkan 108 subjek yang sebagian besar perempuan (63,9%) dengan rerata usia 63,5±5,25 tahun, berpendidikan rendah kurang dari 9 tahun (77,7%), dan memiliki faktor risiko vaskular tersering hiperkolesterolemia (67,6%). Sebagian besar subjek

mengalami gangguan bahasa berdasarkan skor BNT (50,9%) dan gangguan VFT (80,6%). Pada Tabel 1 terlihat bahwa hiperkolesterolemia berhubungan bermakna dengan gangguan pada BNT (p=0,047). Analisis multivariat dengan regresi logistik dilakukan terhadap variabel yang memiliki p <0,25 yaitu usia, hiperkolesterolemia, hipertensi sistolik, hipertensi

diastolik, dan APOE. Didapatkan hanya variabel hiperkolesterolemia yang bermakna terhadap BNT ( $p=0,040$ ).

Tabel 2 menunjukkan hiperkolesterolemia berhubungan bermakna dengan gangguan pada VFT ( $p=0,029$ ). Analisis multivariat dengan regresi logistik dilakukan terhadap variabel yang memiliki  $p < 0,25$  yaitu jenis kelamin dan hipertensi diastolik. Didapatkan hanya variabel hiperkolesterolemia yang bermakna terhadap VFT ( $p=0,034$ ). Tidak terdapat hubungan antara faktor risiko vaskular lain, seperti diabetes, hipertensi sistolik, hipertensi diastolik, merokok, genotip APOE dengan BNT maupun VFT. Namun terdapat 4 subjek dengan genotip  $\epsilon 4/4$  yang seluruhnya mengalami gangguan BNT, sementara 3 orang diantaranya (75%) mengalami gangguan VFT.

## PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan tingkat pendidikan tidak berhubungan dengan fungsi bahasa, hal ini disebabkan karena variabel pendidikan homogen dimana sebagian besar lansia mempunyai pendidikan rendah (77,7%). Berbeda halnya dengan penelitian oleh Naoko dkk terhadap lansia dengan alzheimer dan *mild cognitive impairment* (MCI) menunjukkan bahwa tingkat pendidikan berhubungan dengan fungsi bahasa. Pada penelitian Naoko dkk ini hampir sebagian besar lansia berpendidikan tinggi dengan lansia alzheimer sebesar (60,9%), sedangkan pada lansia MCI sebesar (68,3%).<sup>11</sup>

Pada penelitian ini didapatkan bahwa umur dan jenis kelamin tidak berhubungan dengan fungsi bahasa. Hal ini sesuai dengan Brucki dkk bahwa laki-laki memiliki skor total yang lebih rendah daripada perempuan, namun tidak bermakna secara statistik.<sup>9</sup>

Penelitian ini mendapatkan hiperkolesterolemia merupakan faktor risiko gangguan bahasa. Hal ini sejalan dengan Zambon dkk bahwa paparan awal peningkatan kolesterol LDL (*low density lipoprotein*) mungkin menjadi faktor risiko kerusakan kognitif ringan pada subjek dengan hiperkolesterolemia familial.<sup>12</sup> Berbeda dengan Okusaga dkk yang menunjukkan bahwa hiperkolesterolemia tidak berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif tanpa mengikutsertakan penilaian fungsi bahasa.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini diabetes merupakan faktor yang tidak berhubungan terhadap fungsi bahasa pada lansia. Awad dkk juga menyatakan bahwa pada lansia yang memiliki gula darah terkontrol, diabetes hanya memiliki dampak pada ranah kognitif memori dan kecepatan memproses informasi, sedangkan ranah kognitif visual-spasial, atensi, dan bahasa tidak terganggu.<sup>14</sup>

Hubungan antara hipertensi dan fungsi bahasa pada lansia masih kontroversi. Penelitian Kilander dkk selama 20 tahun menunjukkan bahwa tekanan darah yang terkontrol memiliki hubungan bermakna dengan fungsi kognitif di usia lanjut.<sup>15</sup> Namun hal ini bertentangan dengan Farmer dkk bahwa tekanan darah terkontrol maupun tidak terkontrol tidak berpengaruh terhadap fungsi kognitif.<sup>16</sup> Posner dkk juga mendapatkan bahwa hipertensi tidak berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif, termasuk ranah memori dan bahasa.<sup>17</sup>

Pada penelitian ini didapatkan kebiasaan merokok tidak berpengaruh terhadap fungsi bahasa. Peters dkk menyatakan kebiasaan merokok memang dapat meningkatkan terjadinya perkembangan demensia alzheimer, sedangkan demensia vaskular tidak berhubungan dengan kebiasaan merokok.<sup>18</sup> Okusaga dkk menunjukkan subjek yang merokok memiliki hasil pemeriksaan kognitif yang lebih rendah dari yang tidak merokok, namun ranah bahasa tidak terpengaruh terhadap kebiasaan merokok.<sup>13</sup>

Pada penelitian ini, APOE  $\epsilon 4$  tidak berhubungan dengan fungsi bahasa. Namun subjek yang memiliki genotip  $\epsilon 4/4$  hampir seluruhnya, mengalami gangguan bahasa. Telah diketahui bahwa APOE khususnya genotip  $\epsilon 4/4$  memiliki hubungan dengan gangguan fungsi kognitif.<sup>19</sup> APOE genotip  $\epsilon 4$  memiliki peranan terhadap fungsi kognitif yang lebih besar dibandingkan dengan genotip lainnya. Hal ini diutarakan Blair dkk bahwa genotip  $\epsilon 4$  lebih berpengaruh terhadap penurunan fungsi kognitif dibandingkan dengan genotip  $\epsilon 2$ .<sup>20</sup> Jacob dkk juga mendapatkan genotip  $\epsilon 4$  lebih berpengaruh terhadap penurunan kognitif dibandingkan dengan genotip  $\epsilon 3$ .<sup>21</sup>

Keterbatasan penelitian ini adalah jenis penelitian potong lintang sehingga hubungan variabel

risiko tidak kuat. Penelitian selanjutnya dapat dilakukan secara longitudinal dengan variabel luaran penurunan fungsi bahasa pada 2 kali pemeriksaan.

## KESIMPULAN

Hubungan antara faktor risiko vaskular dengan fungsi bahasa ditemukan hanya pada hiperkolesterolemia. Pada 4 pasien APOE genotip  $\epsilon 4/4$ , seluruhnya menunjukkan gangguan bahasa (fungsi penamaan).

## DAFTAR PUSTAKA

1. Toro C del, Bislick L, Comer M. Development of a short form of the Boston naming test for individuals with aphasia. *J Speech, Lang Hear Res.* 2011;54:1089–100.
2. Connor L, Spiro A. Change in object naming ability during adulthood. *J Gerontol.* 2004 ;59(5):203–9.
3. Green J, Morris JC, Sandson J, McKeel DW, Miller JW. Progressive aphasia A precursor of global dementia? *Neurology.* 1990;40(3 Part 1):423–9.
4. Mendez MF, Zander BA. Dementia presenting with aphasia: clinical characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1991;54(6):542–5.
5. Cummings JL, Benson DF, Hill MA, Read S. Aphasia in dementia of the Alzheimer type. *Neurology.* 1985;35(3):394.
6. Van den Berg E, Reijmer YD, de Bresser J, Kessels RPC, Kappelle LJ, Biessels GJ. A 4 year follow-up study of cognitive functioning in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2009 ;53(2010):58–65.
7. Riyanto BW. Beberapa kondisi fisik dan penyakit yang merupakan faktor risiko gangguan fungsi kognitif. *CDK-212.* 2014;41(1):25–31.
8. Yesavage JA. Development and validation of geriatric screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1983;17:37-49.
9. Brucki S, Rocha M. Category fluency test: effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Brazilian J Med Biol Res.* 2004;37:1771–7.
10. Indrajaya A, Lumempouw S, Ramli Y, Prihartono J. Nilai normal pemeriksaan Neuropsikologi CERAD di Jakarta. *Neurona;* 2013:30:3.
11. Kawano N, Umegaki H, Suzuki Y, Yamamoto S, Mogi N, Iguchi A. Effects of educational background on verbal fluency task performance in older adults with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr.* 2010;22(6):995–1002.
12. Zambón D, Quintana M, Mata P, Alonso R, Benavent J, Cruz-Sánchez F, dkk. Higher incidence of mild cognitive impairment in familial hypercholesterolemia. *Am J Med.* 2010;123(3): 267–274.
13. Okusaga O, Stewart MC, Butcher I, Deary I, Fowkes FG, Price JF. Smoking, hypercholesterolaemia and hypertension as risk factors for cognitive impairment in older adults. *Age Ageing.* 2013;42(3):306-11.
14. Awad N, Gagnon M, Messier C. The relationship between impaired glucose tolerance, type 2 diabetes, and cognitive function. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2004;26(8):1044–80.
15. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Lithell H. The association between low diastolic blood pressure in middle age and cognitive function in old age. A population-based study. *Age Ageing.* 2000;29(3):243–8.
16. Farmer ME, White LR, Abbott RD, Kittner SJ, Kaplan E, Wolz MM, dkk. Blood pressure and cognitive performance the Framingham study. *Am J Epidemiol.* 1987;126(6):1103–14.
17. Posner HB, Tang M-X, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology.* 2000;58(8):1175–81.
18. Peters R, Poulter R, Warner J, Beckett N, Burch L, Bulpitt C. Smoking, dementia, and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8(1):36.
19. Dik MG, Jonker C, Comijs HC, Bouter LM, Twisk JWR, Kamp GJ van, dkk. Memory complaints and APOE- $\epsilon 4$  accelerate cognitive decline in cognitively normal elderly. *Neurology.* 2001;57(12):2217–22.
20. Blair CK, Folsom AR, Knopman DS, Bray MS, Mosley TH, Boerwinkle E. APOE genotype and cognitive decline in a middle-aged cohort. *Neurology.* 2005;64(2):268–76.
21. Jacob R, Wong D, Yu G-Q, Buttini M, Mahley RW, Pitas RE, dkk. Alzheimer's disease: Apolipoprotein E and cognitive performance. *Nature.* 2000;23;404(6776):352–4.