

АЛЦХАЈМЕРОВА БОЛЕСТ: РАСТУЋИ ТРЕНДОВИ КАО ФУНКЦИЈА ИЗЛАГАЊА АТМОСФЕРСКИМ ЧИНИОЦИМА

Хира Максуд

Дау Универзитет здравствених наука, Институт за менаџмент у здравству, Карачи, Пакистан

ALZHEIMER DISEASE: THE RISING TRENDS DERIVATIVE OF THE ATMOSPHERIC EXPOSURES

Hira Maqsood

Dow University of Health Sciences, Institute of Health Management, Karachi, Pakistan.

Сажетак

Чланак анализира Алцхајмерову болест, менталну или моторичку дегенерацију, узимајући у обзир атмосферске чиниоце посматраног региона, који регулишу или дерегулишу сатурацију кисеоником. Фаза дефинисања еколошке студије трајала је два месеца, од маја до јуна 2023. године. Одабрано је 20 земаља применом непропорционалне методе узорковања; свака од одабраних земаља објавила је своје податке о преваленцији Алцхајмерове болести. Анализа је започета испитивањем доминантних трендова у преваленцији Алцхајмерове болести. Након тога је испитана преваленција Алцхајмерове болести у функцији атмосферских чинилаца. Изведена је фактор анализа, груписањем шест претходно одабраних променљивих са компонентним оптерећењем изнад 0,55 у две саставне групе. Након тога, израчунат је коефицијент корелације и коефицијент вишеструке корелације, који означава однос посматраних фактора и Алцхајмерове болести. Статистичка анализа је подразумевала примену SPSS-22 и MS Excel програма. Алцхајмерова болест показује већу преваленцију у развијеним регионима него у регионима у развоју, укључујући углавном територије у Европи. Стопе Алцхајмерове болести падају и расту са растом и падом засићења кисеоником, редом. Студија је открила да је равнотежа оксигенације одређена помоћу два скупа фактора, фактора деоксигенације, који смањују концентрацију кисеоника, као што су PM2.5, NO₂, SO₂, и фактора оксигенације, који повећавају концентрацију кисеоника, дефинисаних променљивима као што су индекс УВ зрачења, температура и притисак. Подручја са високим концентрацијама фактора деоксигенације а ниским вредностима фактора оксигенације показују вишу преваленцију Алцхајмерове болести, где ове групе фактора доприносе повећању преваленције од 82% и 85%, редом. Студија закључује да излагање атмосферским утицајима, дефинисано кроз индексе фактора деоксигенације и оксигенације, често доводи до дисбаланса оксигенације што за последицу има повећан ризик од Алцхајмерове болести.

Кључне речи: Алцхајмерова болест, PM2.5, NO₂, SO₂, температура, притисак

Abstract

Article studies Alzheimer's disease, the mental or motor degeneration, considering the relevant region's atmospheric variables which regulate or deregulate oxygen saturation. The ecological study articulation phase lasted two months, from May to June 2023. It selected 20 countries using the nonproportional sampling method; each of the selected countries had reported its Alzheimer's prevalence data. The analysis began by exploring the prevailing trends in Alzheimer's. It then proceeded to examine the prevalence of Alzheimer's against atmospheric variables. A factor-analysis, grouping six prespecified variables bearing component loading above 0.55, classified in two constituent groups, was performed. Subsequently, correlation-coefficient and multiple-correlation-coefficient, i.e., the relation of the observed factors to Alzheimer's, were calculated. Statistical analysis was performed using SPSS-22 and MS-Excel. Alzheimer's shows a higher prevalence in developed regions than in developing ones, including mostly European territories. The rates of Alzheimer's decline and rise with the saturation and desaturation of oxygen, respectively. Study reveals that the balance of oxygenation is determined by the two sets of factors, deoxygenation factors (those that deplete oxygen), represented by PM2.5, NO₂, SO₂, and the oxygenation factors that increase oxygen level, defined by UV-index temperature, and pressure. The regions high in deoxygenation factors and low in oxygenation factors show a higher prevalence of Alzheimer's, each resulting in 82% and 85% prevalence increase, respectively. The study concludes the atmospheric exposures defined as the indices of deoxygenation and oxygenation factors frequently lead to oxygenation imbalance, resulting in heightened risk of Alzheimer's disease.

Keywords: Alzheimer's, PM2.5, NO₂, SO₂, temperature, pressure.

Увод

Деменција, која се одликује смањењем когнитивних функција, представља погоршање како психолошког тако и физичког здравља. На глобалном нивоу болест погађа 55 милиона људи, са 10 милиона регистрованих нових случајева годишње [1]. Најосетљивија група са-

Introduction

Dementia, characterized by cognitive impairment, represents both a psychological and a physical decline in health. Globally, 55 million people are affected by the disease, with 10 million new cases reported annually [1]. The most vulnerable group consists mainly of the female popu-

стоји се углавном од популације жена преко 65 година старости [1].

Међу главним врстама деменције, 60 до 70% се категоризује као Алцхајмерова болест, која представља пети водећи узрок морталитета на глобалном нивоу. Постоје видљиви трендови у преваленцији (на 100.000 становника) који показују велику разлику у развијеним подручјима као што су Европа (1443) и Америка (938) у поређењу са земљама у развоју у Азији (598) и Африци (197) [2, 3]. Ово би се вероватно могло приписати дужем очекиваном животном веку, као и ревноснијем прикупљању здравствених података.

Алцхајмерова болест, као болест пропадања неурона, одређена је у високој мери сатурацијом кисеоника, коју атмосферски фактори могу регулисати или дерегулисати. Оксидативни стрес – дисбаланс редокс потенцијала, погоршан настанком слободних радикала и смањењем антиоксидантних одбрамбених система, доводи до уништавања макромолекула и, коначно, ћелија, може да појача дегенеративне процесе у мозгу [4]. Ово стање често започиње уласком загађивача у ЦНС преко циркулације. Уз то, убрзава га и хипоксија, дефинисана као снабдевање ткива кисеоником неадекватно за одржавање хомеостазе [5].

Претходно објављени резултати потврђују дерегулацију сатурације кисеоником излагањем загађивачима ваздуха [6]. Уз то, десатурација кисеоником је утврђена у профилима атмосферских прилика који се одликују ниским атмосферским притиском и температуром [7].

Циљ овог чланка је да анализира Алцхајмерову болест, тј. менталну или моторичку дегенерацију, у корелацији са атмосферским чиниоцима посматраног региона, које регулишу, тј. појачавају или смањују, сатурацију кисеоником.

Намена студије је да испита преваленцију Алцхајмерове болести у корелацији са факторима деоксигенације – атмосферским загађивачима одговорним за десатурацију кисеоником.

Такође се посматра преваленција Алцхајмерове болести у корелацији са факторима оксигенације – атмосферским параметрима одговорним за сатурацију кисеоником.

Методе

Фаза дефинисања еколошке студије трајала је два месеца, од маја до јуна 2023. године. Одабрано је 20

lation aged above 65 [1].

Of all prevailing dementia, some 60 to 70% is categorized as Alzheimer's, the 5th leading cause of global mortality. There are visible trends in the prevalence (per 100,000), that show a major difference in developed regions like Europe (1443) and America (938) compared to the developing nations in Asia (598) and Africa (197) [2, 3]. This could probably be ascribed to high life expectancy, backed by more diligently collected health metrics.

Alzheimer's, as a disease of neuronal decline, is highly determined by oxygen saturation, which can be regulated or de-regulated by atmospheric variables. Oxidative stress – the imbalance of the Redox potential, exacerbated by the generation of free radicals and a decrease in antioxidant defenses, which leads to the destruction of macromolecules and ultimately cells, can increase degenerative processes in the brain [4]. The condition is frequently initiated by the pollutants entering the CNS through circulatory pathways. It is also accelerated by hypoxia, defined by the inadequacy of oxygen supply to tissues to sustain homeostasis [5].

The previously reported findings corroborate the deregulation of oxygen saturation by exposure to the air pollutants [6]. Moreover, oxygen desaturation is demonstrated in the environmental profiles characterized by low atmospheric pressure and temperature [7].

The purpose of this article is to study Alzheimer's, i.e., the mental or motor degeneration, in correlation to the region's atmospheric variables, which up-regulate or down-regulate oxygen saturation.

The study aimed to examine Alzheimer's disease prevalence in correlation to the deoxygenation factors - the atmospheric pollutants responsible for oxygen desaturation.

It also examined the prevalence of Alzheimer's disease in correlation to the oxygenation factors – the atmospheric parameters responsible for oxygen saturation.

Methods

An ecological study articulation phase lasted two months, from May to June, 2023. It selected 20 countries using non-random non-proportional sampling: Austria, Belgium, Canada, Czechia, Denmark, France, Germany, Greece, Hungary, Ireland, Italy, Japan, Luxembourg, Netherlands, New Zealand, Poland, Portugal, Spain, Switzerland, and United Kingdom.

земаља помоћу неслучајног, непропорционалног узорковања: Аустрија, Белгија, Канада, Чешка, Данска, Француска, Немачка, Грчка, Мађарска, Ирска, Италија, Јапан, Луксембург, Холандија, Нови Зеланд, Пољска, Португал, Шпанија, Швајцарска и Велика Британија.

Свака од земаља објавила је своје податке о преваленцији Алцхајмерове болести, откривајући стопу појаве болести изнад 1000 на 100.000 становника. У почетку је одабрано 30 земаља, што је довело до значајних изазова. Међутим, касније је тај број смањен на 20 земаља, у складу са лакоћом приступа и доступности података.

Студија је користила и примарне и секундарне изворе података. Коришћени су изводи из најрелевантнијих извора података, као што су Институт за здравствена мерења (*Institute of Health Metric*) [8], Европска агенција за заштиту животне средине (*European Environmental Protection Agency*) [9], Статиста [10], Светска банка (*World Bank*) [11], Атлас времена (*Weather Atlas*) [12], и Време и датум (*Time and day*) [13]. Уз то, преглед литературе је подразумевао преглед база података *PubMed* и резултата претраживања интернета на *Google* претраживачу, за релевантне публикације. За одабране земље је испитивана преваленција Алцхајмерове болести (стопа на 100.000 становника класификована је као 1<1500, 2=1500 до 1700, 3>1700) у корелацији са променљивима које су у вези са физичким окружењем. Разматране атмосферске променљиве су обухватале концентрације $PM_{2.5}$ у $\mu g/m^3$ (<11=1, 11 до 15=2, >15=3), азот-диоксид у 1000 t (<100=1, 100 до 200=2, >200=3), сумпор-диоксид у 1000 метричких тона (<50=1, 50 до 100=2, >100=3), индекс УВ зрачења (1 до 4=3, 5 до 8=2, 9 до 12=1), температуру у °C (<11=3, 11 до 20=2, >20=1), и притисак у mbar (<1013=3, 1014 до 1015=2, >1015=1). Ради лакше обраде, свака променљива је категорисана помоћу ординалне скале, као што је наведено у заградама. Мерења су била у складу са стандардима које су прописали надлежни органи, уз препоруке које се концентрације сматрају безбедним или штетним.

Анализа је започета испитивањем трендова Алцхајмерове болести. Потом је изведена факторска анализа, груписањем променљивих које се могу модификовати, са оптерећењем компоненте већим од 0,55 у чиниоце са сопственим вредностима већим од 1. Коначно, израчунати су коефицијент корелације и коефицијент вишеструке корелације, који су означили корелацију уочених фактора и Алцхајмерове болести. Потпуна статистичка анализа спроведена је помоћу SPSS-22 и MS Excel програмских пакета. Студија је извршена са малим узорком, уз игнорисање међусобне интерактивности

Each country selected had reported its Alzheimer's prevalence data, revealing a rate of occurrence above 1000 per 100,000. Initially, 30 countries had been enlisted, entailing significant challenges. However, the number was later reduced to 20 countries, in line with the ease of data accessibility and availability.

The study used both primary and secondary data sources. Excerpts from the most relevant data of sources such as the Institute of Health Metric [8], European Environmental Protection Agency [9], Statista [10], World Bank [11], Weather Atlas [12], and Time and day [13] were used. In addition, the literature review involved browsing PubMed and Google search engines for related publications. The selected countries were examined for Alzheimer's disease prevalence (the rate per 100,000 classified as "1" <1500, "2" =1500 to 1700, "3">1700) in correlation to the ambient modifiable variables. The considered atmospheric variables included $PM_{2.5}$ levels in $\mu g/m^3$ (<11 = 1, 11 to 15 = 2, >15 = 3), nitrogen dioxide in 1000t (<100 = 1, 100 to 200 = 2, >200 = 3), sulfur dioxide in 1000 metric tons (<50 = 1, 50 to 100 = 2, >100 = 3), indexation of UV radiation (1 to 4 = 3, 5 to 8 = 2, 9 to 12 = 1), temperature in °C (<11 = 3, 11 to 20 = 2, >20 = 1), pressure in mbar (<1013 = 3, 1014 to 1015 = 2, >1015 = 1). For convenience, each variable was categorized using the ordinal scale as specified in the brackets. The scale measures were in compliance with the standards prescribed by authorized bodies, with recommendations of the levels to be considered harmless or harmful.

The analysis began by exploring the prevailing trends in Alzheimer's. Factor analysis was then performed, grouping the modifiable variables with component loading above 0.55 into constituents with eigenvalues greater than 1. Finally, the correlation coefficient and multiple correlation coefficient were calculated, signifying the correlation of the observed factors to Alzheimer's. The complete statistical analysis used SPSS-22 and MS Excel software packages. The study was carried out using a small sample size, ignoring the interactivity of variables with each other, with possible limitations to the findings.

Results

According to the analysis, the highest prevalences were reported in Japan, Italy, and Greece. Specifically, 45% of the 20 considered states observed figures between 1500 and 1700. Another 30% sustained a prevalence rate below 1500, while 25% reported prevalences above 1700. Of the collected sample (n = 20), assessment revealed significant rates (per 100,000) in developed countries, including 17 in Europe.

променљивих, што може потенцијално да представља ограничење њених налаза.

Резултати

У складу са налазима анализе, највеће преваленције пријављене су у Јапану, Италији и Грчкој. Конкретније, 45% од 20 посматраних држава пријавило је вредности између 1500 и 1700. Додатних 30% је пријавило стопу преваленције испод 1500, док је 25% држава пријавило преваленције изнад 1700. Од прикупљеног узорка ($n=20$), оцењивањем су откривене значајне стопе (на 100.000) у развијеним земљама, укључујући 17 земаља у Европи.

Анализа је настављена испитивањем два фактора, оних који су смањивали и оних који су појачавали у равнотеженост оксигенације, помоћу факторске анализе. Сваки сложени фактор састојао се од три компоненте. Прво, фактори деоксигенације ($EV=1,98$, $x=33\%$) су доминантно проиштели из људских активности, смањујући концентрације кисеоника и доводећи до хипоксије. Они су се одликовали отпуштањем честица (PM, од енгл. *particulate matter*, честични материјал, прим. прев.) што је доводило до виших концентрација PM, као и до отпуштања оксида азота и сумпора (табела 1). Друго, фактори оксигенације ($EV=1,35$, $x=23\%$), који су представљали природне егзистенцијалне променљиве за које је вероватно да доводе до допуњавања кисеоника одржавајући његову доступност, дефинисани су преко индекса УВ зрачења, температуре и притиска (табела 1).

Табела 1. Сложени фактори: фактори оксигенације и деоксигенације

Analysis proceeded by examining two factors, those that down-regulated and those that up-regulated the balance of oxygenation, using factor analysis. Each composite factor was composed of 3 components. Firstly, deoxygenation factors ($EV = 1.98$, $x = 33\%$) excessively derived from human activities, depleting oxygen levels and leading to hypoxia. These were characterized by the release of particulate matter leading to higher PM levels, as well as the release of nitrogen and sulfur oxides (Table 1). Secondly, oxygenation factors ($EV = 1.35$, $x = 23\%$), which represented naturally existential variables likely to supplement oxygen by sustaining availability, defined by UV indexation, temperature, and pressure (Table 1).

Table 1. Compound factors: deoxygenation and oxygenation factors.

| Анализа главних компонента <i>Principal Component Analysis</i> | Компоненте <i>Components</i> | |
|--|--------------------------------------|---------------|
| | 1 | 2 |
| Почетне сопствене вредности (% варијансе) <i>Initial eigenvalues (% variance)</i> | 1.98 (32.98%) | 1.35 (22.56%) |
| Променљиве <i>Variables</i> | Оптерећење <i>Loadings</i> | |
| PM2.5 | 0,56 | 0,01 |
| NOx <i>NOx</i> | 0,77 | 0,51 |
| SOx <i>SOx</i> | 0,74 | 0,25 |
| УВ <i>UV</i> | -0,54 | 0,57 |
| Температура <i>Temperature</i> | -0,48 | 0,64 |
| Притисак <i>Pressure</i> | 0,05 | 0,55 |

Након тога, израчунати коефицијент корелације за сваку од три компоненте у два сложена фактора, PM2.5 ($r=0,57$), NO₂ ($r=0,30$), SO₂ ($r=0,22$) за деоксигенаторе и УВ ($r=-0,54$), Т ($r=-0,35$), Р ($r=-0,10$) за оксигенаторе, показао је позитивну и негативну корелацију са преваленцијом Алцхајмерове болести, редом.

Анализа је показала да су високе концентрације PM2.5 (25%), NO₂ (65%), SO₂ (35%) и ниски индекси УВ зрачења (80%), температура (45%) и притисак (0%) праћени појачаним трендовима, као последица смањених концентрација кисеоника (табела 2).

Табела 2. Фактори који су процењивани у корелацији са преваленцијом Алцхајмерове болести

| | PM2.5 | NOx NOx | SOx SOx | УВ UV | Температура Temperature | Притисак Pressure |
|--|---|------------|------------|----------|----------------------------|----------------------|
| Преваленција Алцхајмерове болести <i>Alzheimer's Disease Prevalence</i> | Коефицијент корелације <i>Correlation Coefficient</i> | | | | | |
| | 0,57 | 0,30 | 0,22 | -0,54 | -0,35 | -0,10 |
| | Коефицијент вишеструке корелације <i>Multiple Correlation Coefficient</i> | | | | | |
| | 0,82 | | | | | 0,85 |

Налази су добили додатну подршку кроз израчунати коефицијент вишеструке корелације, који је открио да подручја са генерално високим вредностима за факторе деоксигенације и ниским вредностима за факторе оксигенације показују повећање преваленције Алцхајмерове болести од 82% и 85%, редом (табела 2).

Дискусија

Алцхајмерова болест, која је међу водећим узроцима смртности, показује више преваленције у развијеним подручјима у поређењу са подручјима у развоју, 85% више у европским земљама него у остатку света. Јапан (3079), Италија (2269,8), Грчка (2270) и Немачка (1875) бележе највеће стопе преваленције (на 100.000). Без обзира на дугачак очекивани животни век у тим земљама, као и боље бележење здравствених показатеља, разлог овог тренда и даље није познат.

Студија је открила да стопе Алцхајмерове болести падају и расту са растом и падом засићења кисеоником, редом. Довољна доступност кисеоника, регулисана факторима животне средине у датом подручју, додатно је подржана смањењем фактора деоксигенације и одржавањем фактора оксигенације. Подручја са високим концентрацијама фактора деоксигенације (>10 µg/m³), азот-оксида (>100 на 1000 t), сумпор-оксида (>50 на 1000 метричких тона) и ниским факторима оксигена-

Subsequently, the computed correlation coefficient for each three components in the two composite factors, PM2.5 ($r = 0.57$), NO₂ ($r = 0.30$), SO₂ ($r = 0.22$) for deoxygenators and UV ($r = -0.54$), T ($r = -0.35$), P ($r = -0.10$) for oxygenators, showed positive and negative association to the prevalence of Alzheimer's, respectively.

The analysis showed that high concentrations of PM2.5 (25%), NO₂ (65%), SO₂ (35%) and the low UV indices (80%), temperature (45%), pressure (0%) were accompanied by aggravated trends, as a result of depleted oxygen levels (Table 2).

Table 2. Factors assessed against Alzheimer's disease prevalence.

The findings were further substantiated by the calculated multiple correlation coefficient, revealing that the territories high in overall deoxygenation factors and low on oxygenation factors showed 82% and 85% increase in Alzheimer's prevalence, respectively (Table 2).

Discussion

Alzheimer's disease, among the leading causes of mortality, shows higher prevalences in developed regions compared to developing ones, 85% more in European countries than the rest of the world. Japan (3079), Italy (2269.8), Greece (2270), and Germany (1875) encounter the most striking prevalence rates (per 100,000). Even considering the long life expectancy in these countries, backed by the pronounced health metrics, the reason behind this trend remains elusive.

This study revealed that the prevalence rates of Alzheimer's fell and rose with the saturation and desaturation of oxygen, respectively. Availability of oxygen supply, regulated by the regions' environmental factors, is supported by suppression of deoxygenation factors and sustainment of oxygenation factors. A region high in deoxygenation factors, defined as by the levels of particulate matter (>10 µg/m³), nitrogen oxide (>100 per 1000t), sulfur oxide (>50 per 1000 metric ton) and low in oxygenation factors, defined as UV indices (1 to 4), temperature (<10°C), pressure (1013

ције, дефинисаних преко индекса УВ зрачења (1 до 4), температуре (<10 °C) и притиска (1013 mbar), показују релативно ниску концентрацију кисеоника.

Ментална и моторичка добробит се осигуравају адекватном доступношћу кисеоника. Хипоксија, тј. недовољна оксигенација, доприноси смрти неурона кроз унутарћелијско упетљавање неуронских влакана и стварање ванћелијског плака, што доводи до оштећења ткива мозга и последично до његове дисфункције [5].

Ова студија указује да би повећање подложности Алцхајмеровој болести од 82% могло да се припише високим емисијама и излагању факторима деоксигенације. Појединачно, само PM2.5 су одговорне за 57% укупног повећања ризика, док 30% и 22% повећања ризика могу да се припишу NO₂ и SO₂, редом. Алцхајмерова болест погађа значајан број људи у Јапану, Немачкој и Грчкој, што су све земље са интензивном изложеношћу овим факторима. Релативно мањи проценти су уочени у Данској (1331) и Луксембургу (1024), што су земље које одржавају релативно ниже емисије PM2.5, NO₂ и SO₂.

Претходна истраживања су показала пад сатурације кисеоником повећаним излагањем загађивачима ваздуха [6]. Постоји значајна вероватноћа да ће немерљиво мале честице, када се удахну, допрети до циркулаторног система, путовати кроз циркулацију и доспети до органа, укључујући и мозак. Када је реч о пристизању у ЦНС, једна студија је пронашла да фактори за које је откривено да могу да повећају оксидативни стрес и доведу у дисбаланс редокс систем потичу из превеликог генерисања реактивних кисеоничних врста, које превазилазе капацитете антиоксидативних одбрамбених система [4]. Иста студија је разматрала извештаје са аутопсије који се односе на узорке фронталног кортекса и потврдила слична генетска оштећења проузрокована загађењем каква се јављају и код оксидативног стреса [4].

Одговорне за милионе превремених смрти годишње, PM2.5 представљају све већу претњу на глобалном нивоу. Свако повећање PM2.5 од 5 µg/m³ представља повећање ризика по јавно здравље од 7% [14]. Студија је открила повећање од 25% у подложности Алцхајмеровој болести са продуженим излагањем PM2.5 честицама. Лонгитудинална студија која је посматрала 12,4 милиона људи преко 65 година старости објавила је инциденцију Алцхајмерове болести од 6,5%. Такође се процењује однос опасности (HR, енгл. *hazard ratio*, прим. прев.) од 1,08 на сваких 3,2 µg/m³ годишњег пораста PM2.5. Ови резултати су у складу са претход-

mbar), results in a relatively depleted oxygen level.

Mental and motor wellbeing are ascertained by the adequacy of oxygen supply. Hypoxia, i.e., insufficient oxygenation, contributes to neuronal death through the intracellular tangling of neuronal fibers and formation of extracellular plaques, causing damage to the brain tissues and leading to its dysfunction [5].

This study suggests an 82% increase in susceptibility to Alzheimer's disease could be attributed to heavy emission and exposure to deoxygenation factors. Individually, PM2.5 alone are responsible for 57% of the total risk increase, while 30% and 22% of the risk increase is derived from NO₂ and SO₂, respectively. Alzheimer's afflicts significant number of people in Japan, Greece and Germany, which are all countries with intense exposures. Relatively fewer percentages are observed in Denmark (1331) and Luxembourg (1024), countries sustaining comparatively lower discharge of PM2.5, NO₂, and SO₂.

Prior research demonstrated a drop in oxygen saturation by increased exposure to the air pollutants [6]. The infinitesimally small particles, when inhaled, are likely to enter the circulatory system, travel and pass into the organs, including the brain. In reaching the CNS, a study found that the factors that were found to be able to augment oxidative stress and the imbalance the redox system were derived from excess generation of reactive oxygen species beyond the capacity of the anti-oxidative defense system [4]. The same study considered the autopsy reports relating to frontal cortex samples and confirmed similar pollution-induced gene damage as observed in oxidative stress [4].

Accounting for millions of premature mortality cases annually, PM2.5 represent a rising threat on a global level. Each 5 µg/m³ increase in PM2.5 represents a 7 % increase in risk to public health [14]. The study found a 25% increase in susceptibility to Alzheimer's with prolonged exposure to PM2.5. A longitudinal study that looked at 12.4 million people aged over 65, reported a 6.5% incidence of Alzheimer's. It also estimated a hazard ratio of 1.08 for cognitive decline for each 3.2 µg/m³ annual rise in PM2.5. These findings are in line with the previous findings suggesting that an annual rise in PM2.5 of 5 µg/m³ is accompanied by a 1.17 hazard ratio [15]. Study further found that every 3.2 µg/m³ decline in PM2.5 exposure resulted in 7% decreased risk of Alzheimer's [15].

The release of gases, such as nitrogen dioxide, turns more deleterious due to their pairing with the atmospheric substances. The environmental protection agencies consider air quality indices for nitrogen as safe below 100, as slight between 100 and 200, and severe above 200 [16]. Road-

ним налазима који указују да годишњи пораст PM2.5 од 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ прати однос опасности од 1,17 [15]. Студија је даље пронашла да на сваких 3,2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ смањења у излагању PM2.5 честицама долази до пада ризика од Алцхајмерове болести од 7% [15].

Отпуштање гасова, као што је азот-оксид, постаје још штетније због његовог удруживања са другим супстанцама у атмосфери. Агенције за заштиту животне средине сматрају безбедним индексе квалитета ваздуха за азот испод 100, благим између 100 и 200 и озбиљним изнад 200 [16]. Дуж путева се бележе двоструко веће концентрације NO₂ него у стамбеним подручјима. Подручја у кругу од око 50 миља од саобраћајних гужви показују 30 до 100% веће отпуштање NO₂ [16]. Према нашој анализи, индекс NO₂ оцењен као врло озбиљан може се сматрати одговорним за 65% више случајева Алцхајмерове болести. Европске земље попут Италије и Немачке, са повећаним ослобађањем NO₂, пријављују стопе инциденције Алцхајмерове болести од 2270 и 1863, редом (на 100.000 становника). Уз то, 15 лонгитудиналних студија је указало да 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO₂ одговара 5% повећању ризика од смрти [14]. У истраживањима је израчунат однос опасности за NO₂ од 1,031 [16]. Слично томе, мета-анализа девет студија је потврдила везу између загађења и Алцхајмерове болести. Израчунат је однос вероватноћа (OR, енгл. *odds ratio*, прим. прев.) за укупно загађење од 1,32 а појединачно, од 1,95 за PM2.5 и 1,0 за NO₂ [17]. Уз то, сваких 11,6 ppb смањења у NO₂ доведено је у везу са смањењем броја случајева Алцхајмерове болести од 3% [14].

Емисије сумпор-диоксида се често доводе у везу са здравственим проблемима. У складу са стандардима, излагање 100 AQI SO₂ током једног сата се сматра безопасним, између 100 и 200 штетним, а преко 200 опасним [18]. Индикаторима квалитета ваздуха у САД као граница је прописано свакодневно излагање SO₂ од 75 ppb током три године [14]. Истраживање које је обухватило 704 пацијента који пате од Алцхајмерове болести, а живе у различитим градовима, открило је да високо излагање PM10, NO₂, SO₂ и CO на годишњем нивоу доводи до убрзаног когнитивног пропадања. Уз то, SO₂ се сматра једним од најштетнијих загађивача ваздуха [19]. У овој студији је објављено повећање учесталости Алцхајмерове болести од 35% у случајевима претераног излагања. Такође, отпуштање великих количина SO₂ је доведено у везу са највећом преваленцијом Алцхајмерове болести у развијеним земљама попут Јапана (3079 на 100.000 становника).

С друге стране, природни атмосферски параметри, као што су УВ зрачење, температура и притисак, заједно

ways record twice the concentration of NO₂ as residential areas. The area about 50 miles from traffic congestion shows 30 to 100% increased release NO₂ [16]. According to our analysis, high severity index of NO₂ can be held responsible for 65% more cases of Alzheimer's. European countries like Italy and Germany, with excess NO₂ release, report 2270 and 1863 as their Alzheimer's occurrence rates (per 100,000), respectively. In addition, 15 longitudinal studies suggested that 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ of NO₂ account for a 5% increase in mortality risks [14]. Substantive research calculated a 1.031 hazard ratio for NO₂ [16]. Likewise, a meta-analysis of nine studies corroborated the association between pollution and Alzheimer's disease. It calculated a 1.32 odd ratio for overall pollution, and individually, 1.95 for PM2.5 and 1.0 for NO₂ [17]. Additionally, each 11.6 ppb decrease in NO₂ was linked to 3% reduction in Alzheimer's cases [14].

Sulfur dioxide emissions are frequently associated to health problems. According to the standards, a one-hour exposure to 100 AQI SO₂ is considered harmless, between 100 to 200 harmful, and beyond 200 hazardous [18]. Daily SO₂ exposure of 75 ppb for 3 years is the limit defined by US air quality indicators [14]. The research that looked at 704 Alzheimer's patients residing in different cities revealed a high annual exposure to PM10, NO₂, SO₂, CO, leading to cognitive degeneration at an accelerating pace. Moreover SO₂ is regarded among the most adverse of all air pollutants [19]. This study reported a 35% increase in frequency of Alzheimer's with excess exposure. In addition, the heavy release of SO₂ was linked to the highest prevalence of Alzheimer's in developed countries like Japan (3079 per 100,000).

On the other hand, the natural atmospheric variables, including UV-radiation, temperature and pressure, regulate the concentration of the oxygen, along the altitude. There are a number of findings suggesting that ascending to a high altitude, accompanied by a drop in atmospheric variables, was subsequently followed by decreased oxygen saturation. A study that observed 19 healthy individuals, revealed a 3.6% fall in SpO₂ by climbing 695 m in altitude [7]. In line with the above finding, this study also noted the impact of altitude on lower values of pressure, solar index, and temperature, leading to oxygen desaturation and increased Alzheimer's prevalence reports. These findings are supported by the calculated negative correlation of atmospheric metrics of pressure (-0.10), temperature (-0.35), and UV-index (-0.54) to Alzheimer's.

The observed partial pressure of inhaled oxygen at sea level is 19.6 kPa [20]. The atmospheric pressure is composed of integrated partial pressures of the constituent gases nitrogen, oxygen, and water vapor. A drop in the atmospheric

са надморском висином, регулишу концентрацију кисеоника. Постоји већи број резултата који указују да пењање на вишу надморску висину, што доводи до пада атмосферских параметара, доводи до смањене сатурације кисеоником. Студија која је посматрала 19 здравих појединаца, открила је пад SpO_2 од 3,6% приликом пењања на надморску висину вишу за 695 метара [7]. У складу са овим налазима, студија је такође уочила утицај надморске висине на ниже вредности притиска, соларног индекса и температуре, што доводи до мање засићености кисеоником и повећања у броју пријављених случајева Алцхајмерове болести. Ови резултати су подржани израчунатом негативном корелацијом атмосферских параметара за притисак (-0,10), температуру (-0,35) и индекс УВ зрачења (-0,54) са Алцхајмеровом болешћу.

Уочени парцијални притисак удахнутог кисеоника на нивоу мора је 19,6 kPa [20]. Атмосферски притисак се састоји од интегрисаних парцијалних притисака саставних гасова – азота, кисеоника и водене паре. Пад атмосферског притиска и температуре, који је уочен на повећаној надморској висини, прати пад парцијалног притиска кисеоника [20]. То доводи до потешкоћа у дисању услед ограничене дифузије и дистрибуције атмосферског кисеоника, што опет доводи до хипоксије која изазива когнитивна оштећења.

Према резултатима ове студије, 11,1% здравих појединаца показало је пад у сатурацији кисеоником при ниском атмосферском притиску, при чему је сваких 166,67 hPa пада у притиску доводило до 1% смањења SpO_2 [21]. Развијена подручја која се налазе у областима са релативно ниским атмосферским притиском (1014 mbar), као што су Јапан и Ирска, налазе се међу земљама које пријављују веома неповољне трендове у преваленцији Алцхајмерове болести.

Велика лонгитудинална студија, која је извршена са три милиона појединаца, пријавила је ниску стопу хоспитализације због деменције тамо где су сезонске температуре топлије. До ових резултата се дошло испитивањем важног показатеља Алцхајмерове болести, акумулираних тау фосфорилата и амилоид бета пептида, који су били последица смањене телесне температуре приликом излагања хладноћи [22]. То потврђује и наша анализа земаља са највећим оптерећењем Алцхајмеровом болешћу, од којих се 80% налази у подручјима са ниским УВ зрачењем (1 до 4), а 45% има просечне температуре испод 11 °C.

pressure and temperature, reported at increased elevation, is accompanied by the decline in partial oxygen pressure [20]. This results in breathing difficulty due to the limited diffusion and distribution of atmospheric oxygen, and leads to hypoxia, causing cognitive impairment.

According to the study, 11.1% healthy individuals showed a decline in oxygen saturation at low atmospheric pressure, with every 166.67 hPas drop accounting for 1% reduction in SpO_2 [21]. The developed territories located in areas with a relatively low atmospheric pressure (1014 mbar), like Japan and Ireland, are among the countries reporting grueling trends in Alzheimer's prevalence.

A large-scale longitudinal study, carried out with 3 million individuals, reported low dementia-related hospitalization in warmer seasonal temperatures. These findings were elucidated by examining a major indicator of Alzheimer's, the accumulated tau phosphorylates and amyloid beta peptides, which resulted from reduced body temperature at cold exposure [22]. They were substantiated by our analysis of countries bearing the highest burden of Alzheimer's disease, of which 80% are located in areas with low UV radiation (1 to 4) and 45% maintain average temperatures below 11° C.

Conclusion

Alzheimer's disease is significantly more prevalent in developed regions compared to developing ones, and more prevalent in European countries than the rest of the world. This is probably due to the prolonged life span, supported by more diligent health metrics. The study concludes that Alzheimer's disease could possibly be caused by atmospheric exposures that frequently imbalance oxygenation. Atmospheric parameters, defined as the indices of deoxygenating and oxygenating factors, are positively and negatively associated with Alzheimer's, respectively. The high levels of PM2.5, NO₂, SO₂, and the low UV index, temperature, and pressure lead to increased disease prevalence.

Закључак

Алцхајмерова болест показује значајно више прева-ленције у развијеним подручјима у поређењу са по-дручјима у развоју, и више преваленције у европским земљама него у остатку света. Ово је вероватно по-слевица дужег очекиваног животног века, уз подршку ревноснијег бележења здравствених података. Студија закључује да би Алцхајмерова болест могла да буде проузрокована излагањем одређеним атмосферским чиниоцима који често доводе до дисбаланса оксигена-ције. Атмосферски параметри, дефинисани као индек-си деоксигенационих и оксигенационих фактора, су у позитивној и негативној корелацији са Алцхајмеровом болешћу, редом. Високе концентрације PM_{2.5}, NO₂, SO₂, као и ниски индекси УВ зрачења, температура и притисак, доводе до повећане преваленције болести.

Литература / References

1. World Health Organization (WHO). Dementia [Internet]. Geneva: WHO; 2023 Mar 15 [cited 2024 Jun 30]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
2. GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol.* 2019; 18(5): 459–80. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30499-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30499-X)
3. Javaid SF, Giebel C, Khan MA, Hashim MJ. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias: rising global burden and forecasted trends. *F1000Res* 2021; 10: 425. <https://doi.org/10.12688/f1000research.50786.1>
4. Moulton PV, Yang W. Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *J Environ Public Health.* 2012; 2012: 472751. <https://doi.org/10.1155/2012/472751>
5. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's Dement.* 2021; 17(3): 327–406. <https://doi.org/10.1002/alz.12328>
6. DeMeo DL, Zanobetti A, Litonjua AA, Coull BA, Schwartz J, Gold DR. Ambient air pollution and oxygen saturation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004; 170(4): 383–7. <https://doi.org/10.1164/rccm.200402-244OC>
7. Horiuchi M, Endo J, Handa Y, Nose H. Barometric pressure change and heart rate response during sleeping at ~3000 m altitude. *Int J Biometeorol.* 2018; 62(5): 909–12. <https://doi.org/10.1007/s00484-017-1487-x>
8. Institute of Health Metrics and Evaluation. Seattle (WA): University of Washington. Supplementary Appendix – Dementia 2019; [cited May 2022]. Available from: <https://osf.io/gb8d2>. Link where data is currently archived.
9. Grösslinger E., Radunsky K., Ritter M. Corinair 1990 Summary Report 1. Copenhagen: EEA [Internet]; 1996 [cited 2022 May]. Table 2.1: Nitrogen oxides emissions per country and group. Available from: <https://www.eea.europa.eu/publications/92-9167-031-6/page006.html>
10. Global Sulfer oxide emissions by key country 2019 [Internet]. Hamburg: Statista; [cited 2022 May]. Available from: <https://www.statista.com/statistics/478809/leading-countries-based-on-sulphur-oxide-emissions/>

11. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Air Pollution Exposure Estimates 1990-2019. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). doi.org/10.6069/70JS-NC54. Cited in: World Bank Open Data [Internet]. Washington: World Bank. [Table], PM2.5 air pollution, mean annual exposure (micrograms per cubic meter) for the year 2017; [cited 2022 May]. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/en.atm.pm25.mc.m3>
12. Weather [Internet]. Ras Al Khaimah (UAE): Weather Atlas. ©2022–2024 [cited 2022 May]. Available from: <https://www.weather-atlas.com/>
13. Climate & Weather Averages. Stavanger (Norway): Time and Date AS. [cited 2022 May] Available from: <https://www.timeanddate.com/weather/>
14. Ritz B, Hoffmann B, Peters A. The Effects of Fine Dust, Ozone, and Nitrogen Dioxide on Health. *Dtsch Arztebl Int.* 2019; 116(51–52): 881–6. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0881>
15. Shi L, Steenland K, Li H., Liu P, Zhang Y, Lyles R et al. A national cohort study (2000–2018) of long-term air pollution exposure and incident dementia in older adults in the United States. *Nat Commun*, 2021; 12(1): 6754. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-27049-2>
16. U.S. Environmental Protection Agency. Air Quality Guide for Nitrogen Dioxide [Internet]. Washington, D.C.; 2011. Available from: <https://document.airnow.gov/air-quality-guide-for-nitrogen-dioxide.pdf>
17. Fu P, Yung KKL. Air Pollution and Alzheimer’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimer’s Dis.* 2020; 77(2): 701–14. PMID: 32741830.
18. Environmental Protection Agency (EPA). Primary National Ambient Air Quality Standard for Sulfur Dioxide. Final rules. *Fed Regist.* 2010 Jun 22; 75(119): 64810–81.
19. Lin FC, Chen CY, Lin CW, Wu MT, Chen HY, Huang P. Air Pollution Is Associated with Cognitive Deterioration of Alzheimer’s Disease. *Gerontology.* 2022; 68(1): 53–61. <https://doi.org/10.1159/000515162>
20. Peacock AJ. ABC of oxygen: oxygen at high altitude. *BMJ.* 1998; 317(7165): 1063–6. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7165.1063>
21. Dohmen LME, Spigt M, Melbye H. The effect of atmospheric pressure on oxygen saturation and dyspnea: the Tromsø study. *Int J Biometeorol.* 2020; 64(7): 1103–10. <https://doi.org/10.1007/s00484-020-01883-3>
22. Wei Y, Wang Y, Lin CK, Yin K, Yang J, Shi L et al. Associations between seasonal temperature and dementia-associated hospitalizations in New England. *Environ Int.* 2019; 126: 228–33. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.12.054>



Примљено / Received

28. 4. 2024.

Ревидирано / Revised

30. 6. 2024.

Прихваћено / Accepted

18. 7. 2024.

Кореспонденција / Correspondence

Хира Максуд - Hira Maqsood
hera_khan@outlook.com