

# Orsaker till demens



Citera gärna Centrum för epidemiologi och samhällsmedicins rapporter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Referera till rapporten enligt: Backhans M, Andersson E, Lager A. Orsaker till demens. Stockholm: Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Stockholms läns landsting; 2017. Rapport 2017:1.

**Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin**


Box 45436, 104 31 Stockholm



ces.sls@sl.se



Rapport 2017:1xxx



ISBN 978-91-87691-45-4



Författare: Mona Backhans, Emelie Andersson och Anton Lager

Layout: Viktoria Jonze

Stockholm mars 2017

Rapporten kan laddas ner från Folkhälsoguiden,

[www.folkhalsoguiden.se](http://www.folkhalsoguiden.se)

# Förord

Kunskap om folksjukdomarnas orsaker är en av hörnstenarna i ett strategiskt folkhälsoarbete. CES rapporter om folksjukdomarnas orsaker baseras på andra redan genomförda systematiska sammanställningar. De ger därigenom en snabb, bred och aktuell bild av kunskapsläget.

Tillsammans med kunskap om sjukdomarnas utbredning, orsakernas orsaker, interventioner och implementering kan sammanställningarna bidra till förståelsen av hur vi på bästa sätt ska verka för att förebygga sjukdom, förlänga liv och främja hälsa. Dessutom kan texterna fungera som motvikt mot påståenden som saknar vetenskaplig grund och bidra till att kunskapsluckor på sikt täpps till.

Den huvudsakliga målgruppen är praktiker, forskare och beslutsfattare på folkhälsoområdet.

*Cecilia Magnusson*

Verksamhetschef

Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Stockholms läns landsting, SLSO

# Innehåll

Förord .....	3
Sammanfattning .....	5
Introduktion.....	6
Bidrag till sjukdomsördan .....	6
Mål och metod .....	7
Resultat .....	8
Exponeringar med gott vetenskapligt stöd .....	8
Mental aktivitet.....	8
Fysisk aktivitet.....	8
Exponeringar som har studerats i experiment utan att resultaten har övertygat.....	9
Högt blodtryck och blodtryckssänkande läkemedel.....	9
Förhöjt kolesterol och statiner .....	10
Inflammation och antiinflammatoriska läkemedel .....	10
Könshormoner och substitutionsbehandling med könshormoner (HRT).....	11
Kolinesterashämmare.....	11
B-vitamin .....	11
C- och E-vitamin.....	12
D-vitamin.....	12
Omega 3-fettsyror och fisk .....	12
Medelhavsdiät.....	13
Exponeringar som har tydliga eller mycket tydliga samband med demens i observationsstudier .....	13
ApoE-4 .....	13
Depression .....	13
Diabetes .....	14
Vanliga exponeringar som har ett visst samband med demens i observationsstudier .....	14
Utbildning.....	14
Socioemotionella färdigheter .....	14
Övervikt och fetma .....	15
Det metabola syndromet .....	15
Mättat fett .....	15
Alkoholkonsumtion .....	15
Koffein.....	16
Tyreotropin.....	16
Koagulationsrubbingar.....	16
Övriga exponeringar .....	17
Tack.....	18
Referenser .....	19

# Sammanfattning

Det finns mycket gott vetenskapligt stöd för att mental och fysisk aktivitet främjar kognitiv funktion och dessa två exponeringar är också relaterade till minskat demensinsjuknande i observationsstudier. Därutöver är en genetisk riskfaktor (ApoE4) samt sjukdomarna depression och diabetes tydligt förknippade med insjuknande i demens i observationsstudier.

För övrigt är kunskapsläget mer oklart. Vissa exponeringar har studerats i experiment utan att resultaten övertygat och andra faktorer är bara studerade i observationsstudier med svaga eller mycket svaga samband.

Somliga faktorer är dock så vanliga att även svaga samband kan – om de visar sig vara verkliga orsakssamband – ha betydelse för insjuknandet på befolkningsnivå. Detta gäller bland annat för de potentiellt skyddande faktorerna utbildning, samvetsgrannhet, emotionell kontroll, kaffe och låg till måttlig alkoholkonsumtion samt för riskfaktorerna fetma och rökning.

# Introduktion

Demens är ett samlingsbegrepp för en rad olika neurologiska sjukdomar som kännetecknas av minnesförlust och kognitiv störning. Symtomen kan komma smygande och utvecklas under flera år mot allt större grad av funktionsnedsättning tills patienten får problem att hantera sitt vardagsliv. Antalet personer som lider av demens i Sverige har skattats till 160 000 (1). Ungefär en tredjedel av alla med demens har så stora vårdbehov att de inte längre kan bo hemma (2).

I denna översikt behandlas forskningen kring orsaker till de två vanligaste demenssjukdomarna: Alzheimers sjukdom (AD) och vaskulär demens (VaD). Alzheimers sjukdom står för ungefär 60 – 70 procent av alla demensfall (3). Sjukdomen leder till gradvis nedbrytning av nervcellerna i hjärnan. Vaskulär demens står för 25–30 procent av alla demensfall. Den orsakas av störningar i blodflödet i hjärnan, exempelvis på grund av blodproppar, blödningar eller förkalkningar i blodkärlen. Blanddemens, det vill säga att patienten har båda typerna av demens samtidigt, är vanlig. Andra mer ovanliga demenssjukdomar är frontotemporal demens, lewykroppsdemens och parkinsonsdemens. Man kan också få en sekundär demenssjukdom på grund av en hjärnskada, till exempel av alkoholmissbruk, olyckor eller infektioner.

Vård av demenssjuka är mycket resurskrävande och en stor utmaning såväl för den offentliga vården och omsorgen som för de demenssjukas närmaste. De totala samhällskostnaderna har uppskattats till 63 miljarder kr år 2012, varav primärkommunerna beräknas bära nästan 80 procent (4).

## Bidrag till sjukdomsördan

Enligt beräkningar för år 2015 står demens för 3,2 procent av den totala sjukdomsördan i Stockholms län och 3,7 procent i Sverige (<http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>). Demensens andel av den totala sjukdomsördan globalt skattas till 1,0 procent. I takt med att befolkningen blir äldre samt i takt med att bidraget från andra sjukdomar och skador minskar, så ökar demensens andel av den totala sjukdomsördan. Globalt, där denna trend är tydlig, har demensens andel av sjukdomsördan mer än fördubblats sedan år 1990. I Stockholms län och landet som helhet är ökningarna mer beskedliga (1,3 respektive 1,4 gånger) och beror till största delen på att bidraget från annat (exempelvis hjärtinfarkt och stroke) har minskat.

I åldersgruppen 70 år och äldre beräknas sjukdomen stå för nästan 8,8 respektive 8,9 procent av sjukdomsördan i Stockholms län och landet som helhet, år 2015. Motsvarande andel globalt är 5,5 procent.

# Mål och metod

Målet med CES litteraturgenomgångar om folksjukdomar är att bistå med ett kunskapsunderlag om de viktigaste orsakerna till sjukligheten. Den huvudsakliga målgruppen är beslutsfattare, praktiker och forskare på folkhälsoområdet.

Rapporten baseras på en systematisk sammanställning av redan publicerade systematiska sammanställningar. Mål och metod har beskrivits i detalj i ett separat protokoll (5).

Sökningarna begränsades till PubMed och inriktades mot systematiska sammanställningar och metaanalyser som har ett fokus på demens genom att kräva att sjukdomen fanns i titeln (dementia [ti] eller alzheimer\* [ti]) samt ingick i PubMeds eget så kallade "subset" för systematiska sammanställningar (systematic [sb]). Ytterligare en sökning gjordes också, med mesh-termerna dementia [MeSH Terms] eller Alzheimer disease [MeSH Terms] samt meta-analysis [Publication Type].

I sammanställningen inkluderades studier som undersökte all demens, vaskulär demens, Alzheimer, lindrig kognitiv störning (MCI) och/eller annan påverkan på kognitiv funktion. Tvärsnittstudier där riskfaktorn mätts vid samma tidpunkt som utfallet exkluderades. Litteraturen om genetiska riskfaktorer är mycket omfattande och sambanden med demens är typiskt mycket svaga. Vi har därför enbart granskat litteraturen som rör de riskfaktorer som beräknas ha etiologiska fraktioner över fem procent (6).

Sökningen (den sista genomförd 2016-06-03) resulterade efter dubblettkontroller i 1008 referenser publicerade från 1 januari 2011, vars titlar och abstract granskades. Ett slumpmässigt urval av 80 referenser granskades av två författare (MB & EA). Totalt 115 studier från sökningen uppfyllde inklusionskriterierna och ingår i sammanställningen nedan. Till dessa referenser tillfogades studier från The Lancet Neurology Commission (7) samt referenser identifierade via referenslistor och på andra sätt; totalt 63 stycken.

I resultatdelen redovisas först exponeringar som är studerade i experiment, följt av orsaker studerade i observationsstudier med tydliga (statistiska riskestimat  $>2$  i jämförelse mellan de två mest extrema grupperna i studien) till mycket tydliga samband (riskestimat  $>4$ ). Därefter följer faktorer som bara är studerade i observationsstudier och uppvisar ett svagt/visst samband med demens (samband mellan 1,3 och 2) men där exponeringarna är vanliga. Slutligen redovisas ovanliga exponeringar som har svaga samband med demens i observationsstudier tillsammans med exponeringar som har mycket svaga eller obefintliga samband med demens i sådana studier.

Forskningsfältet är mycket omfattande och mycket komplext. Många olika riskfaktorer finns studerade, och de är ofta studerade i relation till ett flertal av de inkluderade utfallen, samt i studier med olika vetenskaplig design. Vår genomgång återspeglar denna komplexitet – en komplexitet som inte alltid enkelt låter sig sammanfattas. Ett försök till syntes av det samlade kunskapsläget har dock gjorts i rapportens sammanfattning.

# Resultat

## Exponeringar med gott vetenskapligt stöd

### Mental aktivitet

Kognitiv aktivitet som att läsa, spela spel, ägna sig åt hantverk eller spela instrument har undersökts i flera översikter och det finns samlat ett gott vetenskapligt stöd för dess skyddande effekt. Det saknas fortfarande experimentella studier med faktiskt insjuknande i demens som det studerade utfallet, men detta är vanligt i forskningsområden där interventionerna är resurskrävande samtidigt som det skulle ta lång tid innan ett tillräckligt stort antal deltagare insjuknat för att man ska kunna säkerställa en statistisk skillnad mellan experimentgrupperna.

Experimenten på området gäller därför istället kognitiv funktion. Två metaanalyser av sådana randomiserade kontrollerade studier (RCTs) stödjer en positiv effekt av mental aktivitet (8, 9). En Cochran-översikt av minnesträning kunde inte visa på några signifikanta effekter när experimentgrupper jämfördes med aktiva kontrollgrupper men däremot effekt i jämförelse med kontrollgrupper som inte slumpades till någon särskild aktivitet (10).

Även observationsstudier visar på samband mellan mental aktivitet och senare kognitiv funktion eller demens. En metaanalys av sex kohortstudier och två fall-kontrollstudier visar på ett visst samband med insjuknande i AD (11). I en annan systematisk översikt av 18 kohortstudier utan metaanalys fann man vissa eller tydliga negativa samband mellan kognitivt stimulerande aktivitet och nedsatt kognitiv funktion eller demens i alla studier (12). Bilden bekräftas i ytterligare tre systematiska översikter med AD som utfall (13-15) och två med demens som utfall (16, 17). I en mindre översikt av kohortstudier visade tre av fyra studier på ett samband mellan kognitiv aktivitet och kognitiv funktion (18). En systematisk översikt utan metaanalys av 17 observationsstudier (varav 10 kohortstudier) visar att komplexitet i arbetet (specifikt det som handlade om arbete med människor eller information) var förknippat med lägre insjuknande i demens och lägre förekomst av nedsatt kognitiv funktion (19).

### Fysisk aktivitet

Kunskapsläget vad gäller fysisk aktivitet är mycket likt det som gäller för kognitiv aktivitet och det finns samlat ett gott vetenskapligt stöd för dess skyddande effekt. Även här saknas experimentella studier med faktiskt insjuknande i demens som det studerade utfallet men det finns gott om experiment med kognitiv funktion som utfall, och resultaten är konsistenta med sambanden i observationsstudier av demens.

De randomiserade kontrollerade studierna på området sammanställdes senast år 2010 (antal studier, N=29), och visade att interventioner med olika typer av fysisk träning har en positiv effekt på kognitiv funktion (20). Flera metaanalyser av longitudinella observationsstudier pekar också på ett visst samband mellan fysisk aktivitet och nedsatt kognitiv funktion (21-23).

Bilden bekräftas i fem metaanalyser av observationsstudier med AD som utfall (11, 13, 18, 24, 25). En metaanalys av kohortstudier med VaD som utfall fann också ett visst samband (N=5) (26). Ett samband i observationsstudier, om än mycket svagt, rapporteras också från två sammanställningar där utfallet varit demens oavsett form (RR cirka 0,80) (21, 22). Att det finns ett samband mellan fysisk aktivitet och kognitiv



funktion eller demens stöds också i systematiska översikter utan metaanalys (12, 16-18, 27).

Vidare har gångförmåga (speciellt långsam gång) visat sig ha ett visst samband med VaD (dock inte AD) i en metaanalys av 12 prospektiva observationsstudier. Författarna påpekar dock att snarare än att vara en oberoende riskfaktor kanske dålig gångförmåga bör ses som en del i sjukdomsprocessen. För fysisk skörhet bland äldre (omfattande nedsättningar i fysiskt funktionstillstånd till följd av åldrande, skada eller sjukdom) fanns samband i en systematisk översikt, som dock inte rapporterade effektstorlekar (28), respektive inget samband i en metaanalys av tre kohortstudier (11).

## Exponeringar som har studerats i experiment utan att resultaten har övertygat

### Högt blodtryck och blodtryckssänkande läkemedel

Litteraturen som rör högt blodtryck påminner om den som rör kognitiv eller fysisk aktivitet, så till vida att den i huvudsak består av experimentella studier med kognitiv funktion som utfall respektive observationsstudier av kognitiv funktion och/eller demens. Men på detta område finns det dessutom experiment där man kunnat följa effekten på faktiskt insjuknande i demens. Den samlade bilden är dock inte entydig.

I en metaanalys av randomiserade kontrollerade studier av blodtryckssänkande läkemedel fann man en effekt på kognitiv funktion (N=19) (29). Tydligast var effekten för angiotensinreceptorblockerare. Effekten av blodtryckssänkande läkemedel på *insjuknandet i demens* var dock inte signifikant när analysen begränsades till RCTs (N=4). Det var den dock när även sju kohortstudier inkluderades (N=11).

I en annan metaanalys av åtta RCTs med demens som utfall fanns ingen effekt totalt, och ingen effekt av angiotensinreceptorblockerare - medan diuretika (urindrivande mediciner) och kalciumantagonister här hade en effekt (30). I en annan studie av angiotensinreceptorblockerare och demens fanns ett svagt samband i fall-kontrollstudier men sambandet var mycket svagt i kohortstudier, och inget samband alls fanns i RCTs (31).

Två andra metaanalyser av RCTs finner inget samband mellan blodtryckssänkande medicin och demens (32, 33). En systematisk översikt av sex RCTs utan metaanalys rapporterar i sin tur en effekt på kognitiv funktion eller demens i tre studier (34).

En metaanalys av både RCTs och kohortstudier fann ett samband med blodtryckssänkande läkemedel enbart för VaD (N=4) (35), medan en metaanalys av åtta observationsstudier visade på ett visst samband för AD (11).

I en annan översikt (ej metaanalys) pekade sex av sju longitudinella observationsstudier, men enbart två av sju RCTs, på samband med kognitiv funktion (36). För demens visade sju av elva kohortstudier på ett svagt samband. I en annan systematisk översikt utan metaanalys som inkluderade både RCTs, kohortstudier och fall-kontrollstudier (N=6) hade diuretika och ACE-hämmare ett samband med demens (37).

En metaanalys av 15 kohortstudier visade på ett svagt samband mellan diuretika och demens eller AD (38). En översikt av åtta kohortstudier med generell icke-konsistent resultat pekar på ett samband mellan längre behandling och lägre risk för AD (18). Detta undersöktes dock bara i två studier.

Högt blodtryck som riskfaktor har också undersökts i flera metaanalyser med skiftande resultat. Flera visar på ett visst samband med VaD (39) eller AD (40, 41) medan samband saknas i andra (11, 18, 42, 43). Även systematiska översikter utan metaanalys kommer till icke-konsistenta resultat (13, 18, 44) även om den senast publicerade rapporterar att 16 av 21 studier stödde ett samband (16).

Enligt en systematisk översikt utan metaanalys finns samband med högt blodtryck under medelåldern, medan samband saknas bland äldre, och vissa studier har till och med hittat ett omvänt samband bland äldre, det vill säga att högt blodtryck är förknippat med lägre insjuknande (45). Det möjliga åldersberoende sambandet mellan kardiometaboliska riskfaktorer och AD omnäms också av The Lancet Neurology Commission (7).

### **Förhöjt kolesterol och statiner**

En systematisk översikt av två stora RCTs ger inget stöd för att statiner påverkar den kognitiva funktionen eller risken för demens efter en uppföljningsperiod på drygt 3 respektive 5 år (46). I observationsstudier är statiner samtidigt svagt förknippade med lägre insjuknande i AD (11, 18, 47, 48) och demens totalt (47-50). En systematisk översikt har undersökt sambandet mellan statiner och VaD (51). Resultaten var inte konsistenta. En systematisk översikt med MCI som utfall (N=4) gav också motsägelsefulla resultat (18).

I en metaanalys av 17 kohortstudier fanns inget signifikant samband mellan förhöjt totalkolesterol och AD (11). Icke-konsistenta resultat rapporteras vidare från två översikter utan metaanalys (42, 44). Ett visst samband rapporteras samtidigt från en metaanalys av fyra kohortstudier (40) och i två andra översikter utan metaanalys (13, 16). En tidigare systematisk översikt konstaterade att få studier fann ett samband mellan högt kolesterol och demens eller VaD, medan det tycks finnas ett samband mellan högt kolesterol i medelåldern och AD (N=4) (52). Högt kolesterol i medelåldern tycks överlag ha ett starkare samband än bland äldre, där sambandet kan vara omvänt (7, 45). I en metaanalys av fyra studier var förhöjt kolesterol inte förknippat med progression från MCI till AD (53).

### **Inflammation och antiinflammatoriska läkemedel**

Inflammationshämmande läkemedel, NSAID (t ex magnecyl) har föreslagits kunna skydda mot AD. En systematisk översikt av tre RCTs kunde dock inte visa på någon effekt på kognitiv nedsättning (18). Flera metaanalyser av kohortstudier alternativt fall-kontroll och kohortstudier har funnit ett svagt samband med AD (11, 54, 55). En tidigare metaanalys av åtta kohortstudier kunde inte visa på ett samband med AD. När en avvikande studie exkluderats blev sambandet signifikant men svagt (18). En systematisk översikt (N=5) med kognitiv funktion eller AD som utfall visar antingen på inget samband eller högre insjuknande bland de som fick NSAID (18). Andra studier pekar på att personer som är bärare av ApoE ε4 skulle kunna ha en skyddande effekt av NSAID (56).

CRP (C-reaktivt protein) är ett protein i blodet som indikerar att man har en pågående infektion eller inflammation. CRP-nivåer hade ett svagt samband med ökad risk för demens i en metaanalys av kohort- och fall-kontrollstudier (57). För AD var sambandet mycket svagt. En annan metaanalys av enbart kohortstudier fann ett mycket svagt samband med nedsatt kognitiv funktion (58), men enbart fyra av elva studier ingick i metaanalysen - och övriga sju stödde inte sambandet. Interleukin 6 är en så kallad cytokin som kan utsöndras vid en infektion. Den har studerats i en metaanalys av

prospektiva studier (57) och hade ett svagt samband med demens men inget samband med AD.

### **Könshormoner och substitutionsbehandling med könshormoner (HRT)**

Två systematiska översikter av RCTs ger inget stöd för att HRT (östroger med eller utan tillägg av gestagen) har någon effekt på kognitiv funktion (59, 60). En systematisk översikt av sex RCTs som studerat behandling med DHEA (en föregångare till östroger och testosteron) visar inte heller på någon effekt (i dessa studier kan både män och kvinnor ingå) (61).

I en metaanalys av 16 kohort- och fall-kontrollstudier var HRT förknippat med något lägre insjuknande i AD (11). Effektstorleken var oberoende av studiedesign. Detta skiljer sig dock från en annan metaanalys av tio prospektiva studier, som inte fann något samband (62). I en mindre metaanalys av två kohortstudier var HRT förknippat med tydligt *ökat* insjuknande i demens (18) medan två äldre metaanalyser av observationsstudier visat på ett svagt till tydligt lägre insjuknande i demens eller MCI (15, 63). Sådana tidigare metaanalyser kan dock enligt andra forskare ha inkluderat studier med för låg metodologisk kvalitet, samt att det kan ha funnits en publiceringsbias innan nyttan med HRT började ifrågasättas i samband med publiceringen av resultaten från Women's Health Initiative år 2002 (62). En systematisk översikt indikerar att en eventuell skyddande effekt kan vara starkare hos, eller förbehållen, personer som är bärare av ApoE ε4 (56).

Nivåer av könshormonbindande globulin har undersökts i en metaanalys av två mindre kohortstudier (11). Höga nivåer visade sig ha ett svagt samband med AD. Höga nivåer kan vara ett tecken på levercirros eller hypertyreos, och är förbundet med höga östrogennivåer.

Låga testosteronnivåer hos äldre män har i en metaanalys av sju kohortstudier visat sig ha ett svagt samband med AD (64). Ett svagt samband rapporteras också från en metaanalys av tre kohortstudier som undersökte höga testosteronnivåer som skyddande faktor (11).

### **Kolinesterashämmare**

Kolinesterashämmare är läkemedel som används för att fördröja sjukdomsförloppet vid AD. Två metaanalyser av RCTs (N=2 respektive N=3) har undersökt om de också kan användas för att fördröja progression från MCI till AD. Båda visar på en skyddande effekt (65, 66). Dock var avhoppen betydligt högre i gruppen som fick läkemedlet (66), och biverkningar som illamående, kräkningar och kramper var vanliga (65), vilket fick författarna till den ena sammanställningen att avråda från att använda dessa läkemedel vid MCI.

### **B-vitamin**

Effekten av tillskott av folsyra (med eller utan vitamin B12) har undersökts i flera systematiska översikter. Tre systematiska översikter av RCTs, varav en metaanalys, kom till slutsatsen att det inte finns några fördelar med sådana tillskott för friska äldre, eller personer med MCI (34, 67, 68). I en fjärde översikt av RCTs rapporterade dock en skyddande effekt av tillskott med vitamin B (folsyra, B 6 eller B 12) på risken att drabbas av AD i sex av sju inkluderade studier med minst två år långa interventioner. Detta gällde främst personer med höga nivåer av homocystein eller lågt intag av folsyra vid studiens start (69). En metaanalys av observationsstudier fann ett visst samband mellan lågt intag av folsyra (N=6) och ökad risk för AD respektive ett tydligt samband mellan högt intag och låg risk (N=4) (11).

Två översikter av observationsstudier rapporterar icke-konsistenta resultat (13, 18), och en mindre systematisk översikt (N=5) visar generellt på icke signifikanta samband, av intag av vitamin B6 eller B12 (70). Ytterligare en systematisk översikt av 35 kohortstudier som undersökt intag av vitamin B12 i relation till kognitiv störning och demens visar på icke-konsistenta resultat (71). En metaanalys av fem observationsstudier hittade inget samband mellan låga nivåer av vitamin B12 och AD (11).

Förhöjda nivåer i blodet av aminosyran homocystein kan tyda på brist på vitamin B12 eller folsyra. Höjda värden är vanligt hos äldre och kan också bero på exempelvis njursvikt, hypothyreos (underfunktion av sköldkörteln) eller vara en bieffekt av vissa läkemedel. Det finns frågetecken kring om homocystein bör ses som en riskfaktor eller som en tidig markör för AD. Tre metaanalyser av kohortstudier visar på ett visst samband med demens (18, 24, 72), medan en annan bara fann ett mycket svagt samband (11). En metaanalys fann förhöjda värden hos personer med AD eller VaD, medan risken att drabbas av demens i prospektiva studier (N=4) inte var signifikant högre (73). Två systematiska översikter utan metaanalys visade generellt på ett samband med demens respektive AD (16, 18), medan den senare inte fann något samband med MCI (18).

### **C- och E-vitamin**

En metaanalys av RCTs ger inget stöd för att tillskott av vitamin E (N=3) har någon påverkan på kognitiv funktion (67). En systematisk översikt av fem RCTs undersökte vitamin E och C:s betydelse för bibehållande av kognitiv funktion, och fann inte heller något samband (18).

Intag av vitamin E hade ett svagt negativt samband med incidens av AD i två metaanalyser av observationsstudier (N=7 respektive N=6) (11, 74). I systematiska översikter utan metaanalys är resultaten blandade (17, 18, 70, 75).

Två metaanalyser av observationsstudier visar på ett svagt till mycket svagt negativt samband mellan vitamin C-intag och AD (11, 74). Fyra andra systematiska översikter ger inte något stöd för ett samband med AD respektive demens (17, 18, 70, 75). En systematisk översikt av riskfaktorer för VaD visade att av tre longitudinella studier som undersökte intag av vitamin E och C som tillskott pekade två på ett tydligt samband (76). Kombinationer av C- och E-vitamin visar inte på något samband med AD i en metaanalys av fem observationsstudier (11). En systematisk översikt av 21 kohortstudier som undersökt antioxidanter generellt visar på blandade resultat (24).

### **D-vitamin**

Brist på vitamin D har visat sig ha ett tydligt samband med MCI i en metaanalys som dock bara inkluderade två longitudinella studier (77) (med inkludering av fem tvärsnittstudier var effekttestimatet liknande). Av alla kohortstudierna i sammanställningen (även de som inte inkluderades i metaanalysen) var det fyra av fem som visade på ett samband men resultaten från två ingående RCTs var inte konsistenta med detta. En annan översikt som inkluderade två RCTs och två kohortstudier ger sammantaget inget stöd för att vitamin D har ett samband med kognitiv funktion (78). I studier med lägre metodologisk kvalitet (fall-kontroll och tvärsnittsstudier) fanns ett samband mellan nivåer av vitamin D och kognitiv funktion.

### **Omega 3-fettsyror och fisk**

Omega 3 har undersökts i ett stort antal randomiserade kontrollerade studier med kognitiv funktion som utfall och generellt sett finner man inget samband (67, 79-81).

Observationsstudier av omega 3- och/eller fiskkonsumtion å ena sidan och demens, AD eller MCI å andra har sammanställts ett stort antal gånger (11, 17, 24, 70, 81-83). Där man funnit signifikanta skillnader och genomfört metaanalyser har sambanden varit svaga (11, 24, 82).

### **Medelhavsdiet**

Så kallad medelhavsdiet (en kost bestående av olivolja, grönsaker och frukt, fullkorn, baljväxter och fisk samt sparsamt med rött kött och mjölkprodukter) är den mest studerade dieten som skyddsfaktor för demens. En systematisk översikt redovisar resultaten av två RCTs med en uppföljningstid på 4 respektive 6,5 år. Resultaten vad gäller påverkan på kognitiv funktion var inte konsistenta (84).

Enligt en metaanalys av fem longitudinella observationsstudier har medelhavsdiet ett visst samband med både MCI och AD (85). En annan metaanalys med bara två kohortstudier visar på ett tydligt negativt samband med AD (11). Effektestimatet för MCI stöds av en annan metaanalys av fyra longitudinella studier (86). I en ny systematisk översikt utan metaanalys hade tio av tolv inkluderade studier signifikanta samband, med vissa till tydliga samband (70). Tre andra systematiska översikter rapporterar icke-konsistenta resultat (17, 87, 88).

## **Exponeringar som har tydliga eller mycket tydliga samband med demens i observationsstudier**

### **ApoE-4**

Risken för AD är tydligt till mycket tydligt förhöjd bland de som har en förstegradssläkting med sjukdomen och den mest studerade genetiska riskfaktorn är ApoE  $\epsilon$ 4. Denna genvariant är också relativt vanlig i befolkningen, med en prevalens på cirka 15 procent (6).

Personer som är bärare av antingen enkla (heterozygot) eller dubbla anlag (homozygot) av ApoE  $\epsilon$ 4 har en starkt ökad risk att utveckla AD. En tidig metaanalys visade på mycket tydliga samband för personer med  $\epsilon$ 4/ $\epsilon$ 4, med en OR på närmare 15 och en riskökning på cirka 3 för dem med  $\epsilon$ 4 i kombination med  $\epsilon$ 3 eller  $\epsilon$ 2 (89). Personer med genotypen  $\epsilon$ 2 i kombination med  $\epsilon$ 3 eller  $\epsilon$ 2 visade sig ha en något lägre risk. Dessa samband gäller populationer med kaukasiskt ursprung. Metaanalyser av andra populationer pekar på att det kan finnas vissa etniska skillnader (90), (91). Studier som undersökt risken att utveckla AD bland personer som redan har nedsatt kognitiv förmåga pekar på riskökningar mellan 2 och 3 gånger, beroende på om ApoE  $\epsilon$ 4 är heterozygot eller homozygot (53, 92, 93). Den etiologiska fraktionen, det vill säga hur stor del av alla fall av AD som kan bero på riskfaktorn, har uppskattats till 27 procent (6).

Två metaanalyser har undersökt ApoE  $\epsilon$ 4 som riskfaktor för VaD. En av dem visade på en tydlig riskökning på 3–4 för homozygota bärare, och ett visst samband för heterozygota bärare (94). En äldre metaanalys visade på svaga riskökningar för de med ApoE  $\epsilon$ 4-allelen (95).

### **Depression**

Depression har ett visst till tydligt samband med både demens, AD och VaD enligt metaanalyser av longitudinella observationsstudier (96-98). För VaD och för MCI rapporteras effektestimat kring två. För AD förekommer både liknande (99, 100) och lägre estimat (11, 101). Sambandet stöds också av systematiska översikter utan metaanalys (16, 18). En systematisk översikt av 51 observationsstudier visar att

depressionens allvarlighetsgrad är en viktig faktor. I denna översikt undersöktes även bipolär sjukdom, vilket i majoriteten (83 %) av studierna hade ett tydligt eller mycket tydligt samband med AD (102). Depression hade ett samband med lindrig kognitiv störning i en sammanställning av 13 kohortstudier (18). Personer med depression har också en svagt högre risk att kognitiv störning övergår till AD enligt två metaanalyser av kohortstudier (N=9 respektive N=18) (53, 103). Heterogeniteten i resultat var dock påfallande hög ( $I^2=76-80\%$ ). Neuropsykiatriska symtom hade ett tydligt samband med övergång från MCI till demens i en metaanalys (N=5), medan depression inte var förknippat med ökad risk (N=6) (42).

### **Diabetes**

Diabetes har ett visst till tydligt samband både med AD och VaD, med riskökningar på cirka 1,5 för AD/demens och 2 eller mer för VaD i metaanalyser av longitudinella observationsstudier (11, 40, 42, 96, 104, 105). I en annan översikt var riskökningarna för AD på samma nivå som för VaD (106). Diabetes är också en riskfaktor för MCI enligt två metaanalyser (104, 107) och två systematiska översikter av prospektiva studier (18, 108). Risken att kognitiv störning leder till AD tycks också vara något förhöjd vid diabetes (N=7) (53). En metaanalys (N=14) där könsskillnader i riskökningen vid diabetes studerades visade att kvinnor med diabetes hade en högre risk för VaD än män (109). För demens totalt fanns inga könsskillnader.

## **Vanliga exponeringar som har ett visst samband med demens i observationsstudier**

### **Utbildning**

Låg utbildning har i flera metaanalyser av kohortstudier visat sig ha ett visst samband med AD (11, 24, 110) och all demens (110-112) och en metaanalys visar på tydliga samband med VaD (110). I en systematisk översikt av 13 kohortstudier var det sju som fann ett samband med demens (113). En systematisk översikt av 14 kohortstudier med MCI som utfall kunde inte visa på några konsistenta samband (18). Systematiska översikter av studier där man undersökt risken att få AD bland personer med MCI kunde inte visa på ett samband med utbildning (42, 53). Andra översikter som undersökt sambandet mellan utbildning och sjukdomens förlopp pekar på att högre utbildning kan fördröja insjuknandet men är förknippad med snabbare progression, vilket kan tyda på att sjukdomen har gått längre innan symtomen visar sig (10, 114).

Indikatorer på socioekonomisk status som bygger på yrke har i en metaanalys av 11 kohortstudier inte visat sig vara förknippat med AD (111). Bilden är liknande i en mindre systematisk översikt (15). Initiala samband tycks kunna förklaras med yrkets koppling till utbildning. En annan metaanalys av tre observationsstudier visar på ett visst omvänt samband mellan hög inkomst och AD (11). Heterogeniteten mellan studier var dock hög ( $I^2=70\%$ ).

### **Socioemotionella färdigheter**

I en metaanalys av fem kohortstudier hade neuroticism ett visst samband med högre insjuknande i AD och samvetsgrannhet ett visst samband med lägre insjuknande (115). Mycket svaga samband rapporteras av en annan metaanalys (11) medan en tredje med demens som utfall visar på ett mycket svagt samband både för neuroticism (N=4) och samvetsgrannhet (N=2) (116). I den senare fanns även ett mycket svagt samband med öppenhet.

### **Övervikt och fetma**

Övervikt och fetma (11, 16, 117-119), men även undervikt (BMI < 18,5) (119, 120) har ett visst samband med såväl ökat insjuknande i demens som i AD och VaD enligt longitudinella observationsstudier. Sambandet tenderar att vara starkare för fetma än för övervikt och i medelåldern, medan det bland äldre (>60 eller 65) finns ett visst till mycket svagt omvänt samband mellan övervikt (BMI >25) och demens eller AD (11, 45, 117, 118). Sambandet med AD och demens, speciellt i medelåldern, styrks av flera översikter som enbart undersökt fetma (40, 41, 105). En metaanalys har undersökt sambandet mellan övervikt och övergång från lindring kognitiv störning till AD, och fann ett mycket svagt samband (N=4) (53).

### **Det metabola syndromet**

Det finns flera definitioner av det metabola syndromet. Enligt International Diabetes Federation krävs att man har bukfetma (midjemått  $\geq 80$  cm för kvinnor och  $\geq 94$  cm för män) i kombination med minst två av riskfaktorerna högt blodtryck, förhöjd mängd triglycerider, låg mängd HDL-kolesterol, samt förhöjt fastglukos eller diabetes typ 2. En systematisk översikt visar att av alla prospektiva studier är det sju av nio som påvisar ett positivt samband med demens eller kognitiv funktion (121). För VaD är sambandet tydligt. Ingen prospektiv studie hade AD som utfall. Samband med kognitiv funktion respektive demens stöds av två andra systematiska översikter (16, 18). En systematisk översikt av longitudinella observationsstudier med AD som utfall visar att det finns en interaktion mellan diabetes och högt blodtryck, vilka tillsammans ökar risken tydligt eller mycket tydligt (44). Det är dock ett litet antal studier som testat interaktioner (N=3). I kontrast till den övriga litteraturen rapporterar en metaanalys av fyra kohortstudier en viss minskad risk för AD hos personer med det metabola syndromet (N=4) (11).

### **Mättat fett**

En metaanalys, som dock bara inkluderade två kohortstudier, visade inget samband mellan intag av mättat fett och AD (11). Intag av mättat fett var samtidigt en riskfaktor för AD i tre av fyra longitudinella studier i en systematisk översikt utan metaanalys, med måttliga till tydliga samband (122). I den kvarvarande studien fanns dock ett omvänt samband. För MCI och förändringar i kognitiv funktion över tid var resultaten inte konsistenta. I de fall en stratifiering gjorts efter ApoE-status var sambandet tydligare alternativt fanns bara hos bärare av ApoE  $\epsilon 4$ . Detta rapporteras också från en tredje systematisk översikt (56).

### **Alkoholkonsumtion**

En sammanställning av tre systematiska översikter av longitudinella observationsstudier kom till slutsatsen att lätt till måttlig alkoholkonsumtion är förknippat med visst lägre insjuknande i AD och demens medan hög konsumtion är orelaterat till båda utfallen (123). Studierna tog ingen hänsyn till eventuell tidigare konsumtion hos nykterister. Resultaten stöds av en metaanalys av fem prospektiva studier med AD som utfall (11). En metaanalys med VaD som utfall visar också på ett visst samband mellan låg till måttlig konsumtion och lägre risk (N=4) (124). För hög konsumtion fanns inget signifikant samband. För MCI som utfall rapporterar en systematisk översikt av fem kohortstudier icke-konsistenta resultat (18). Författarna påpekar att det kan finnas en selektionsproblematik bland högkonsumenter, dels då de med högst konsumtion är mindre benägna att delta, dels på grund av högre mortalitet i gruppen. I en systematisk översikt, som dock bara inkluderade tre kohortstudier, fanns ett konsekvent samband mellan hög konsumtion och ökad risk för MCI eller demens (27). Två systematiska

översikter utan metaanalys stödjer i stort ett samband mellan lätt till måttlig konsumtion och minskat insjuknande i demens (17, 24), medan en tidigare metaanalys inte fann något samband mellan alkoholkonsumtion och VaD (N=3) eller nedsatt kognitiv funktion (N=7) (125).

### **Koffein**

En metaanalys av 11 kohortstudier visar att högt intag av kaffe är relaterat till visst lägre insjuknande i AD (126). Inget samband fanns för kognitiv störning eller demens totalt. Sambandet med AD stöds av två tidigare metaanalyser (11, 127). En fjärde metaanalys (N=4) fann ett icke signifikant samband med AD. Studierna var starkt heterogena (128). Två systematiska översikter utan metaanalys pekar på ett samband både med nedsatt kognitiv funktion och AD, även om inte alla studier är samstämmiga (129, 130). Den senare stödjer också ett samband med intag av te. En systematisk översikt av elva kohortstudier av koffein visar på icke-konsistent resultat. I flera fall fanns ett samband bara för kvinnor (24).

### **Rökning**

Rökning har i flera metaanalyser av kohortstudier visats ha ett visst samband med såväl ökat insjuknande i demens, som i AD och VaD (11, 24, 131-134). Sambandet får även stöd i översikter där ingen metaanalys gjorts (13, 16, 17, 27, 44). De flesta studier som undersökt subpopulationer baserat på ApoE4-status pekar på ett samband med AD enbart för personer som saknar gentyper Apoε4 (40, 56, 131).

En metaanalys som undersökt storrökare (>55,5 paketår) visade på en tydlig riskökning för AD i kohortstudier (11). En systematisk översikt av 13 longitudinella studier som undersökte övergång från MCI till demens visar samtidigt på inversa samband i flera fall (42). I tre metaanalyser inkluderades även studier av kognitiv funktion, vilka visade att rökare hade en snabbare årlig nedgång av kognitiva förmågor än ickerökare (134), respektive högre risk för nedsatt kognitiv funktion (133). Men en metaanalys av sju kohortstudier som undersökt risken att utveckla AD för personer som redan har MCI visar inte på någon ökad risk för rökare (53). Tidigare rökning har inte visat sig ha ett samband med AD (11, 131, 133, 134).

### **Tyreotropin**

Tyreotropin är ett hormon som frisätts av hypofysen och reglerar sköldkörtelfunktionen. En metaanalys av kohortstudier visar att låga nivåer av tyreotropin har ett visst samband med AD (N=5) (135). I könssupplade analyser fanns ett tydligt samband bara för kvinnor. För höga nivåer fanns inget samband för män och kvinnor tillsammans, men ett tydligt samband för kvinnor (N=3).

### **Koagulationsrubbningar**

Koagulationsrubbningar är vanligt förekommande i normalbefolkningen. De har en koppling till cerebrovasculära sjukdomar som ateroskleros och ischemisk stroke. En metaanalys har undersökt olika biomarkörer på störd hemostas och fann ett visst samband mellan D-dimer (en nedbrytningsprodukt av fibrin) och demens i både kohort- (N=2) och fall-kontrollstudier (N=4) (136). För demens fanns också ett visst samband med von Willebrands faktor (ett glykoprotein) i fall-kontrollstudier. VaD undersöktes enbart i fall-kontrollstudier och här fanns tydliga eller mycket tydliga samband med ett flertal indikatorer. Mycket tydliga samband fanns för D-dimer, von Willebrands faktor och fibrinogen (ett glykoprotein).



## Övriga exponeringar

Det finns som nämnt ovan tydliga samband mellan demens och depression respektive diabetes. För övriga studerade skador, sjukdomar och symtom är det rapporterade sambandet med demens och/eller nedsatt kognitiv funktion typiskt svagt ( $RR < 2$ ) eller mycket svagt ( $RR < 1,3$ ). Detta gäller för cancer (svagt omvänd risk) (11, 137), förmaksflimmer (11, 138-140), kronisk njursjukdom (11, 16, 141), ateroskleros (11, 142, 143), stroke (11, 16, 144, 145), ospecificerad hjärtsjukdom (svagt positivt (11) till negativt (16)), mikrovaskulära förändringar i retina (146), magsårsbakterien *helicobacter pylori* (147), artrit (svagt skyddande (11, 148, 149) till svagt ökad risk (148)), samt Parkinsons sjukdom (150). Cerebrovaskulär sjukdom och apati är inte förknippade med progression från MCI till AD (53).

För lindriga traumatiska hjärnskador är resultaten inte konsistenta. En ny metaanalys av 28 observationsstudier kunde inte hitta något samband med AD, varken i kohort- eller fall-kontrollstudier (11). En annan systematisk översikt fann inte heller något samband med demens (151). En tidigare metaanalys av kohortstudier pekade dock på ett visst samband med AD ( $N=3$ ) (101) och en äldre metaanalys av 15 fall-kontrollstudier pekade på en tydlig riskökning för AD, dock bara för män (152). I den senare var inkluderade studier retrospektiva, vilket innebär en risk för så kallad recall bias. I en liten systematisk översikt pekade två av tre kohortstudier på tydliga riskökningar för AD eller demens (153).

För övriga exponeringar som enbart är studerade i observationsstudier är de rapporterade sambanden med demens typiskt svaga (och exponeringen ovanlig), mycket svaga eller obefintliga. Med undantag för ApoE4 (se ovan) gäller detta för alla genetiska riskfaktorer vars etiologiska fraktion skattas till fem procent eller mer (7, 91, 154-164).

Det gäller vidare för ginkgo biloba (165, 166), narkos (11, 167), yrkesexponering för lågfrekventa elektromagnetiska fält (11, 161, 164), exponering för aluminium i dricksvattnet (11, 154), metformin (läkemedel som ökar insulinkänsligheten) (155), liksom HDL (det goda kolesterolet), boendeort, lågt blodtryck, samt yrkesexponering för lösningsmedel (11). För litium i dricksvattnet (16, 158) och intag av omättat fett (potentiellt skyddande) har samband rapporterats (16, 158) men effektstorlekarna inte redovisats.

Socialt nätverk/socialt engagemang samt civilstånd eller boendestatus har i flera tidigare översikter lyfts upp som en faktor med vissa till tydliga samband med demens (17, 18, 101, 114). En metaanalys av fem observationsstudier kunde dock inte finna något samband mellan civilstånd och AD (11) och en nyligen publicerad metaanalys av 43 studier med kognitiv nedsättning som utfall visar på mycket svaga samband (168).

För exponering för bekämpningsmedel visar studier där man tittat på höga plasmanivåer på tydliga eller mycket tydliga samband (11, 169), medan exponering för bekämpningsmedel i yrket har inga eller mycket svaga samband (11, 101).

I en metaanalys av fem starkt heterogena observationsstudier var sömnlöshet bland äldre förknippat med en svagt ökad risk för demens (170).

# Tack

Värdefulla synpunkter på texten har lämnats av Kyriaki Kosidou, Martin Lövdén och Dominika Seblova.

# Referenser

1. Nationell utvärdering - vård och omsorg vid demenssjukdom 2014: rekommendationer, bedömningar och sammanfattning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.
2. Fratiglioni L, Santoni G. Demens. In: Backhans M, Stjernschantz-Forsberg J, Lager A (redaktörer). Folkhälsorapport 2015: Folkhälsan i Stockholms län. Stockholm: Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Stockholms läns landsting; 2015.
3. Dementia - a public health priority. Genève och London: World Health Organization och Alzheimer's Disease International; 2012.
4. Demenssjukdomarnas samhällskostnader i Sverige 2012. Stockholm: Socialstyrelsen; 2014.
5. Lager A, Andersson E, Ahrén J. Protokoll för sammanställningar av sammanställningar om folkhälsoproblemens orsaker. Stockholm: Centrum för epidemiologi och samhällsmedicin, Stockholms läns landsting; 2016.
6. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Supplementary webappendix to: Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15:1-9.
7. Winblad B, Amouyel P, Andrieu S, Ballard C, Brayne C, Brodaty H, et al. Defeating Alzheimer's disease and other dementias: a priority for European science and society. *Lancet Neurol.* 2016;15:455-532.
8. Valenzuela M, Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *American Journal of Geriatric Psychiatry.* 2009;17:179-87.
9. Papp KV, Walsh SJ, Snyder PJ. Immediate and delayed effects of cognitive interventions in healthy elderly: a review of current literature and future directions. *Alzheimers Dement.* 2009;5(1):50-60.
10. Martin M, Clare L, Altgassen AM, Cameron MH, Zehnder F. Cognition-based interventions for healthy older people and people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011.
11. Xu W, Tan L, Wang HF, Jiang T, Tan MS, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86(12):1299-306.
12. Wang HX, Xu W, Pei JJ. Leisure activities, cognition and dementia. *Biochim Biophys Acta.* 2012;1822(3):482-91.
13. Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A, Bell CC, Bowen PE, Burke JR, et al. Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Arch Neurol.* 2011;68(9):1185-90.
14. Stern C, Munn Z. Cognitive leisure activities and their role in preventing dementia: a systematic review. *Int J Evid Based Healthc.* 2010;8(1):2-17.
15. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2001;285(11):1489-99.
16. Deckers K, van Boxtel MP, Schiepers OJ, de Vugt M, Munoz Sanchez JL, Anstey KJ, et al. Target risk factors for dementia prevention: a systematic review and Delphi consensus study on the evidence from observational studies. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015;30(3):234-46.
17. Di Marco LY, Marzo A, Munoz-Ruiz M, Ikram MA, Kivipelto M, Ruefenacht D, et al. Modifiable lifestyle factors in dementia: a systematic review of longitudinal observational cohort studies. *J Alzheimers Dis.* 2014;42(1):119-35.
18. Williams J, Plassman BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. Evidence Report/Technology Assessment. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality, 2010.

19. Then FS, Luck T, Lupp M, Thinschmidt M, Deckert S, Nieuwenhuijsen K, et al. Systematic review of the effect of the psychosocial working environment on cognition and dementia. *Occup Environ Med.* 2014;71(5):358-65.
20. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM, Cooper H, Strauman TA, Welsh-Bohmer K, et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosomatic Medicine.* 2010;72:239-52.
21. Blondell SJ, Hammersley-Mather R, Veerman JL. Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health.* 2014;14:510.
22. Morgan GS, Gallacher J, Bayer A, Fish M, Ebrahim S, Ben-Shlomo Y. Physical activity in middle-age and dementia in later life: findings from a prospective cohort of men in Caerphilly, South Wales and a meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(3):569-80.
23. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, Abbate R, Gensini GF, Casini A, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med.* 2011;269(1):107-17.
24. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA, Teel A, Zonderman AB, Wang Y. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2014;14:643.
25. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med.* 2009;39(1):3-11.
26. Aarsland D, Sardaheae FS, Anderssen S, Ballard C. Is physical activity a potential preventive factor for vascular dementia? A systematic review. *Aging Ment Health.* 2010;14(4):386-95.
27. Lafortune L, Martin S, Kelly S, Kuhn I, Remes O, Cowan A, et al. Behavioural Risk Factors in Mid-Life Associated with Successful Ageing, Disability, Dementia and Frailty in Later Life: A Rapid Systematic Review. *PLoS One.* 2016;11(2):e0144405.
28. Panza F, Solfrizzi V, Barulli MR, Santamato A, Seripa D, Pilotto A, et al. Cognitive Frailty: A Systematic Review of Epidemiological and Neurobiological Evidence of an Age-Related Clinical Condition. *Rejuvenation Res.* 2015;18(5):389-412.
29. Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens.* 2013;31(6):1073-82.
30. Staessen JA, Lutgarde T, Richart T, Odili AN, Birkenhager WH. Placebo-controlled trials of hypertension lowering therapies for primary prevention of dementia. *Hypertension.* 2011;57(2).
31. Zhuang S, Wang HF, Li J, Wang HY, Wang X, Xing CM. Renin-angiotensin system blockade use and risks of cognitive decline and dementia: A meta-analysis. *Neurosci Lett.* 2016;624:53-61.
32. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD004034.
33. Feigin V, Ratnasabapathy Y, Anderson C. Does blood pressure lowering treatment prevents dementia or cognitive decline in patients with cardiovascular and cerebrovascular disease? *J Neurol Sci.* 2005;229-230:151-5.
34. Ligthart SA, Moll van Charante EP, Van Gool WA, Richard E. Treatment of cardiovascular risk factors to prevent cognitive decline and dementia: a systematic review. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:775-85.
35. Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W, Zheng-Rong W, Jun-Wen G, Yong-Hong L, et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract.* 2011;65(12):1295-305.

36. Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B, et al. Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: a systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms. *CNS Drugs*. 2015;29(2):113-30.
37. Shah K, Qureshi SU, Johnson M, Parikh N, Schulz PE, Kunik ME. Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2009;7(5):250-61.
38. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens*. 2016;34(6):1027-35.
39. Sharp SI, Aarsland D, Day S, Sonnesyn H, Ballard C. Hypertension is a potential risk factor for vascular dementia: systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26(7):661-9.
40. Meng XF, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Wang C, Tan CC, et al. Midlife vascular risk factors and the risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(4):1295-310.
41. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *The Lancet Neurology*. 2011;10:819-28.
42. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2015;172(4):323-34.
43. Power MC, Weuve J, Gagne JJ, McQueen MB, Viswanathan A, Blacker D. The association between blood pressure and incident Alzheimer disease: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiology*. 2011;22(5):646-59.
44. Purnell C, Gao S, Callahan CM, Hendrie HC. Cardiovascular risk factors and incident Alzheimer disease: a systematic review of the literature. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2009;23(1):1-10.
45. Kloppenborg RP, van den Berg E, Kappelle LJ, Biessels GJ. Diabetes and other vascular risk factors for dementia: which factor matters most? A systematic review. *Eur J Pharmacol*. 2008;585(1):97-108.
46. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(1):CD003160.
47. Macedo AF, Taylor FC, Casas JP, Adler A, Prieto-Merino D, Ebrahim S. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2014;12:51.
48. Wong WB, Lin VW, Boudreau D, Devine EB. Statins in the prevention of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of observational studies and an assessment of confounding. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2013;22(4):345-58.
49. Song Y, Nie H, Xu Y, Zhang L, Wu Y. Association of statin use with risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Geriatr Gerontol Int*. 2013;13(4):817-24.
50. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, Blaha MJ, Martin SS. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. *Mayo Clin Proc*. 2013;88(11):1213-21.
51. Giannopoulos S, Katsanos AH, Kosmidou M, Tsvigoulis G. Statins and vascular dementia: a review. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 Suppl 3:S315-20.
52. Anstey KJ, Lipnicki DM, Low LF. Cholesterol as a risk factor for dementia and cognitive decline: a systematic review of prospective studies with meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(5):343-54.
53. Li JQ, Tan L, Wang HF, Tan MS, Xu W, Zhao QF, et al. Risk factors for predicting progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a systematic review

- and meta-analysis of cohort studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(5):476-84.
54. Wang J, Tan L, Wang HF, Tan CC, Meng XF, Wang C, et al. Anti-inflammatory drugs and risk of Alzheimer's disease: an updated systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;44(2):385-96.
  55. Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, Ek M, Messias E, Breitner JC, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: a systematic review. *Neuroepidemiology*. 2004;23(4):159-69.
  56. Low L-F, Yap MHW, Brodaty H. Will testing for apolipoprotein E assist in tailoring dementia risk reduction? A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 2010;34:408–37.
  57. Koyama A, O'Brien J, Weuve J, Blacker D, Metti AL, Yaffe K. The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012/09/18 ed2013. p. 433-40.
  58. Yang J, Fan C, Pan L, Xie M, He Q, Li D, et al. C-reactive protein plays a marginal role in cognitive decline: a systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015;30(2):156-65.
  59. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FA. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(1):CD003799.
  60. Lethaby A HE, Richards M, et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23;(1):CD003122.
  61. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD006221.
  62. O'Brien J, Jackson JW, Grodstein F, Blacker D, Weuve J. Postmenopausal hormone therapy is not associated with risk of all-cause dementia and Alzheimer's disease. *Epidemiol Rev*. 2014;36:83-103.
  63. Low L-F, Anstey KJ. Hormone replacement therapy and cognitive performance in postmenopausal women—a review by cognitive domain. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(1):66-84.
  64. Lv W, Du N, Liu Y, Fan X, Wang Y, Jia X, et al. Low Testosterone Level and Risk of Alzheimer's Disease in the Elderly Men: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2016;53(4):2679-84.
  65. Russ TC, Morling JR. Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;9:CD009132.
  66. Diniz BS, Pinto JA, Jr., Gonzaga ML, Guimaraes FM, Gattaz WF, Forlenza OV. To treat or not to treat? A meta-analysis of the use of cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment for delaying progression to Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(4):248-56.
  67. Forbes SC, Holroyd-Leduc JM, Poulin MJ, Hogan DB. Effect of Nutrients, Dietary Supplements and Vitamins on Cognition: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Can Geriatr J*. 2015;18(4):231-45.
  68. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA. Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003(4):CD004514.
  69. Hinterberger M, Fischer P. Folate and Alzheimer: when time matters. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013;120(1):211-24.
  70. Yusuf M, Weyandt LL, Piryatinsky I. Alzheimer's disease and diet: a systematic review. *Int J Neurosci*. 2016:1-15.

71. O'Leary F, Allman-Farinelli M, Samman S. Vitamin B(12) status, cognitive decline and dementia: a systematic review of prospective cohort studies. *Br J Nutr.* 2012;108(11):1948-61.
72. Wald DS, Kasturiratne A, Simmonds M. Serum homocysteine and dementia: meta-analysis of eight cohort studies including 8669 participants. *Alzheimers Dement.* 2011;7(4):412-7.
73. Ho RC, Cheung MW, Fu E, Win HH, Zaw MH, Ng A, et al. Is high homocysteine level a risk factor for cognitive decline in elderly? A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2011;19(7):607-17.
74. Li FJ, Shen L, Ji HF. Dietary intakes of vitamin E, vitamin C, and beta-carotene and risk of Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(2):253-8.
75. Crichton GE, Bryan J, Murphy KJ. Dietary antioxidants, cognitive function and dementia--a systematic review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2013;68(3):279-92.
76. Perez L, Heim L, Sherzai A, Jaceldo-Siegl K. Nutrition and vascular dementia. *J Nutr Health Aging.* 2012;16(4):319-24.
77. Etgen T, Sander D, Bickel H, Sander K, Forstl H. Vitamin D deficiency, cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2012;33(5):297-305.
78. Balion C, Griffith LE, Striffler L, Henderson M, Patterson C, Heckman G, et al. Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2012;79(13):1397-405.
79. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD005379.
80. Mazereeuw G, Lanctot KL, Chau SA, Swardfager W, Herrmann N. Effects of omega-3 fatty acids on cognitive performance: a meta-analysis. *Neurobiol Aging.* 2012;33(7):1482 e17-29.
81. Fotuhi M, Mohassel P, Yaffe K. Fish consumption, long-chain omega-3 fatty acids and risk of cognitive decline or Alzheimer disease: a complex association. *Nat Clin Pract Neurol.* 2009;5(3):140-52.
82. Wu S, Ding Y, Wu F, Li R, Hou J, Mao P. Omega-3 fatty acids intake and risks of dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2015;48:1-9.
83. Loeff M, Walach H. The omega-6/omega-3 ratio and dementia or cognitive decline: a systematic review on human studies and biological evidence. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2013;32(1):1-23.
84. Canevelli M, Lucchini F, Quarata F, Bruno G, Cesari M. Nutrition and Dementia: Evidence for Preventive Approaches? *Nutrients.* 2016;8(3).
85. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, Erwin PJ, Knopman DS, Petersen RC, et al. Association of mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2014;39(2):271-82.
86. Psaltopoulou T, Sergentanis TN, Panagiotakos DB, Sergentanis IN, Kosti R, Scarmeas N. Mediterranean diet, stroke, cognitive impairment, and depression: A meta-analysis. *Ann Neurol.* 2013;74:580-91.
87. van de Rest O, Berendsen AA, Haveman-Nies A, de Groot LC. Dietary patterns, cognitive decline, and dementia: a systematic review. *Adv Nutr.* 2015;6(2):154-68.
88. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC, et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology.* 2013;24(4):479-89.
89. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and

- Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997;278(16):1349-56.
90. Liu M, Bian C, Zhang J, Wen F. Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2014;4:4383.
  91. Agarwal R, Tripathi CB. Association of apolipoprotein E genetic variation in Alzheimer's disease in Indian population: a meta-analysis. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2014;29(7):575-82.
  92. Fei M, Jianhua W. Apolipoprotein epsilon4-allele as a significant risk factor for conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: a meta-analysis of prospective studies. *J Mol Neurosci*. 2013;50(2):257-63.
  93. Elias-Sonnenschein LS, Viechtbauer W, Ramakers IH, Verhey FR, Visser PJ. Predictive value of APOE-epsilon4 allele for progression from MCI to AD-type dementia: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011;82(10):1149-56.
  94. Yin YW, Li JC, Wang JZ, Li BH, Pi Y, Yang QW, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of vascular dementia: a meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2012;514(1):6-11.
  95. Bang OY, Kwak YT, Joo IS, Huh K. Important link between dementia subtype and apolipoprotein E: a meta-analysis. *Yonsei Med J*. 2003;44(3):401-13.
  96. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788-94.
  97. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, Reynolds CF, 3rd. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry*. 2013;202(5):329-35.
  98. Gao Y, Huang C, Zhao K, Ma L, Qiu X, Zhang L, et al. Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(5):441-9.
  99. Cherbuin N, Kim S, Anstey KJ. Dementia risk estimates associated with measures of depression: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2015;5(12):e008853.
  100. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, John V, Loewenstein D. Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(5):530-8.
  101. Anstey KJ, Cherbuin N, Herath PM. Development of a New Method for Assessing Global Risk of Alzheimer's Disease for Use in Population Health Approaches to Prevention. *Prevention Science*. 2013;14(4):411-21.
  102. da Silva J, Goncalves-Pereira M, Xavier M, Mukaetova-Ladinska EB. Affective disorders and risk of developing dementia: systematic review. *Br J Psychiatry*. 2013;202(3):177-86.
  103. Mourao RJ, Mansur G, Malloy-Diniz LF, Castro Costa E, Diniz BS. Depressive symptoms increase the risk of progression to dementia in subjects with mild cognitive impairment: systematic review and meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2015.
  104. Cheng G, Huang C, Deng H, Wang H. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J*. 2012;42(5):484-91.
  105. Profenno LA, Porsteinsson AP, Faraone SV. Meta-analysis of Alzheimer's disease risk with obesity, diabetes, and related disorders. *Biol Psychiatry*. 2010;67(6):505-12.
  106. Li J, Shao YH, Gong YP, Lu YH, Liu Y, Li CL. Diabetes mellitus and dementia - a systematic review and meta-analysis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(12):1778-89.



107. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes-systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*. 2005;48(12):2460-9.
108. Lu F-P, Lin K-P, Kuo H-K. Diabetes and the Risk of Multi-System Aging Phenotypes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2009;4(1):e4144.
109. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, Mejia Arango S, Batty GD, Beckett N, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016;39(2):300-7.
110. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One*. 2012;7(6):e38268.
111. Russ TC, Stamatakis E, Hamer M, Starr JM, Kivimaki M, Batty GD. Socioeconomic status as a risk factor for dementia death: individual participant meta-analysis of 86 508 men and women from the UK. *Br J Psychiatry*. 2013;203(1):10-7.
112. Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology*. 2006;26(4):226-32.
113. Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(4):289-304.
114. Bennett DA, Arnold SE, Valenzuela MJ, Brayne C, Schneider JA. Cognitive and social lifestyle: links with neuropathology and cognition in late life. *Acta Neuropathology*. 2014;127:137-50.
115. Terracciano A, Sutin AR, An Y, O'Brien RJ, Ferrucci L, Zonderman AB, et al. Personality and risk of Alzheimer's disease: new data and meta-analysis. *Alzheimers Dement*. 2014;10(2):179-86.
116. Low LF, Harrison F, Lackersteen SM. Does personality affect risk for dementia? A systematic review and meta-analysis. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21(8):713-28.
117. Pedditizi E, Peters R, Beckett N. The risk of overweight/obesity in mid-life and late life for the development of dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Age Ageing*. 2016;45(1):14-21.
118. Loeff M, Walach H. Midlife obesity and dementia: meta-analysis and adjusted forecast of dementia prevalence in the United States and China. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1):E51-5.
119. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev*. 2011;12(5):e426-37.
120. Beydoun MA, Beydoun HA, Wang Y. Obesity and central obesity as risk factors for incident dementia and its subtypes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2008;9(3):204-18.
121. Crichton GE, Elias MF, Buckley JD, Murphy KJ, Bryan J, Frisardi V. Metabolic syndrome, cognitive performance, and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2012;30 Suppl 2:S77-87.
122. Barnard ND, Bunner AE, Agarwal U. Saturated and trans fats and dementia: a systematic review. *Neurobiol Aging*. 2014;35 Suppl 2:S65-73.
123. Ilomaki J, Jokanovic N, Tan EC, Lonnroos E. Alcohol Consumption, Dementia and Cognitive Decline: An Overview of Systematic Reviews. *Current Clinical Pharmacology*. 2015;10:204-12.
124. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2009;17(7):542-55.

125. Peters R, Peters J, Warner J, Beckett N, Bulpitt C. Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age Ageing*. 2008;37(5):505-12.
126. Liu QP, Wu YF, Cheng HY, Xia T, Ding H, Wang H, et al. Habitual coffee consumption and risk of cognitive decline/dementia: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition*. 2016;32(6):628-36.
127. Santos C, Costa J, Santos J, Vaz-Carneiro A, Lunet N. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2010;20 Suppl 1:S187-204.
128. Barranco Quintana JL, Allam MF, Serrano Del Castillo A, Fernandez-Crehuet Navajas R. Alzheimer's disease and coffee: a quantitative review. *Neurol Res*. 2007;29(1):91-5.
129. Panza F, Solfrizzi V, Barulli MR, Bonfiglio C, Guerra V, Osella A, et al. Coffee, tea, and caffeine consumption and prevention of late-life cognitive decline and dementia: a systematic review. *J Nutr Health Aging*. 2015;19(3):313-28.
130. Arab L, Khan F, Lam H. Epidemiologic Evidence of a Relationship between Tea, Coffee, or Caffeine Consumption and Cognitive Decline. *Adv Nutr*. 2013;4:122.
131. Zhong G, Wang Y, Zhang Y, Guo JJ, Zhao Y. Smoking is associated with an increased risk of dementia: a meta-analysis of prospective cohort studies with investigation of potential effect modifiers. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118333.
132. Cataldo J, Prochaska JJ, Glantz SA. Cigarette smoking is a risk factor for Alzheimer's disease: An analysis controlling for tobacco industry affiliation. *J Alzheimers Dis*. 2010;19:465-80.
133. 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;8:36.
134. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol*. 2007;166(4):367-78.
135. Wang Y, Sheng Q, Hou X, Wang B, Zhao W, Yan S, et al. Thyrotropin and Alzheimer's Disease Risk in the Elderly: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Mol Neurobiol*. 2016;53(2):1229-36.
136. Quinn TJ, Gallacher J, Deary IJ, Lowe GD, Fenton C, Stott DJ. Association between circulating hemostatic measures and dementia or cognitive impairment: systematic review and meta-analyses. *J Thromb Haemost*. 2011;9(8):1475-82.
137. Ma LL, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Tan CC, Wang C, et al. Association between cancer and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2014;42(2):565-73.
138. Kalantarian S, Stern TA, Mansour M, Ruskin JN. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):338-46.
139. Santangeli P, Di Biase L, Bai R, Mohanty S, Pump A, Cereceda Brantes M, et al. Atrial fibrillation and the risk of incident dementia: a meta-analysis. *Heart Rhythm*. 2012;9(11):1761-8.
140. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2011;76(10):914-22.
141. Etgen T, Chonchol M, Forstl H, Sander D. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2012;35(5):474-82.
142. Pase MP, Herbert A, Grima NA, Pipingas A, O'Rourke MF. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2012;42(7):808-15.
143. Guerchet M, Aboyans V, Nubukpo P, Lacroix P, Clement JP, Preux PM. Ankle-brachial index as a marker of cognitive impairment and dementia in general population. A systematic review. *Atherosclerosis*. 2011;216(2):251-7.

144. Zhou J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Tan CC, Wang J, et al. Association between stroke and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2015;43(2):479-89.
145. Savva GM, Stephan BC. Epidemiological studies of the effect of stroke on incident dementia: a systematic review. *Stroke*. 2010;41(1):e41-6.
146. Heringa SM, Bouvy WH, van den Berg E, Moll AC, Kappelle LJ, Biessels GJ. Associations between retinal microvascular changes and dementia, cognitive functioning, and brain imaging abnormalities: a systematic review. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2013;33(7):983-95.
147. Shindler-Itskovitch T, Ravona-Springer R, Leibovitz A, Muhsen K. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Helicobacter pylori Infection and Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2016.
148. Ungprasert P, Wijarnpreecha K, Thongprayoon C. Rheumatoid arthritis and the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Neurology India*. 2016;64(1):56-61.
149. McGeer PL, Schulzer M, McGeer EG. Arthritis and anti-inflammatory agents as possible protective factors for Alzheimer's disease: a review of 17 epidemiologic studies. *Neurology*. 1996;47(2):425-32.
150. Feldman AL, Johansson AL, Lambert PC, Sieurin J, Yang F, Pedersen NL, et al. Familial coaggregation of Alzheimer's disease and Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2014;42(2):69-80.
151. Godbolt AK, Cancelliere C, Hincapie CA, Marras C, Boyle E, Kristman VL, et al. Systematic review of the risk of dementia and chronic cognitive impairment after mild traumatic brain injury: results of the International Collaboration on Mild Traumatic Brain Injury Prognosis. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014;95(3 Suppl):S245-56.
152. Fleminger S, Oliver DL, Lovestone S, Rabe-Hesketh S, Giora A. Head injury as a risk factor for Alzheimer's disease: the evidence 10 years on; a partial replication. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(7):857-62.
153. Carroll LJ CJ, Peloso PM, et al. . Prognosis for mild traumatic brain injury: results of the WHO Collaborating Centre Task Force on Mild Traumatic Brain Injury. 36:84-105. *J Rehabil Med* 2004;36:84-105.
154. Wang Z, Wei X, Yang J, Suo J, Chen J, Liu X, et al. Chronic exposure to aluminum and risk of Alzheimer's disease: A meta-analysis. *Neurosci Lett*. 2016;610:200-6.
155. Ye F, Luo YJ, Xiao J, Yu NW, Yi G. Impact of Insulin Sensitizers on the Incidence of Dementia: A Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2016;41(5-6):251-60.
156. Zhang S, Zhang D, Jiang Y, Wu L, Shang H, Liu J, et al. CLU rs2279590 polymorphism contributes to Alzheimer's disease susceptibility in Caucasian and Asian populations. *J Neural Transm (Vienna)*. 2015;122(3):433-9.
157. Liu G, Wang H, Liu J, Li J, Li H, Ma G, et al. The CLU gene rs11136000 variant is significantly associated with Alzheimer's disease in Caucasian and Asian populations. *Neuromolecular Med*. 2014;16(1):52-60.
158. Mauer S, Vergne D, Ghaemi SN. Standard and trace-dose lithium: a systematic review of dementia prevention and other behavioral benefits. *Aust N Z J Psychiatry*. 2014;48(9):809-18.
159. Naj AC, Jun G, Reitz C, Kunkle BW, Perry W, Park YS, et al. Effects of multiple genetic loci on age at onset in late-onset Alzheimer disease: a genome-wide association study. *JAMA Neurol*. 2014;71(11):1394-404.
160. Lambert JC, Ibrahim-Verbaas CA, Harold D, Naj AC, Sims R, Bellenguez C, et al. Meta-analysis of 74,046 individuals identifies 11 new susceptibility loci for Alzheimer's disease. *Nat Genet*. 2013;45(12):1452-8.

161. Vergara X, Kheifets L, Greenland S, Oksuzyan S, Cho YS, Mezei G. Occupational exposure to extremely low-frequency magnetic fields and neurodegenerative disease: a meta-analysis. *J Occup Environ Med.* 2013;55(2):135-46.
162. Naj AC, Jun G, Beecham GW, Wang LS, Vardarajan BN, Buross J, et al. Common variants at MS4A4/MS4A6E, CD2AP, CD33 and EPHA1 are associated with late-onset Alzheimer's disease. *Nature genetics.* 2011;43(5):436-41.
163. Harold D, Abraham R, Hollingworth P, Sims R, Gerrish A, Hamshere ML, et al. Genome-wide association study identifies variants at CLU and PICALM associated with Alzheimer's disease. *Nature genetics.* 2009;41(10):1088-93.
164. Garcia AM, Sisternas A, Hoyos SP. Occupational exposure to extremely low frequency electric and magnetic fields and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2008;37(2):329-40.
165. Charemboon T, Jaisin K. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Med Assoc Thai.* 2015;98(5):508-13.
166. Yang M, Xu DD, Zhang Y, Liu X, Hoeven R, Cho WC. A systematic review on natural medicines for the prevention and treatment of Alzheimer's disease with meta-analyses of intervention effect of ginkgo. *Am J Chin Med.* 2014;42(3):505-21.
167. Seitz DP, Shah PS, Herrmann N, Beyene J, Siddiqui N. Exposure to general anesthesia and risk of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2011;11:83.
168. Kuiper JS, Zuidersma M, Zuidema SU, Burgerhof JGM, Stolk RP, Oude Voshaar RC, et al. Social relationships and cognitive decline: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *International Journal of Epidemiology.* 2016;published online: June 6.
169. Santibáñez M, Bolumar F, García AM. Occupational risk factors in Alzheimer's disease: a review assessing the quality of published epidemiological studies. *Occup Environ Med.* 2007;64:723-32.
170. Almondes KM, Costa MV, Malloy-Diniz LF, Diniz BS. Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2016; 77: 109-15.



ISBN 978-91-87691-45-4



**Centrum för epidemiologi  
och samhällsmedicin**

STOCKHOLMS LÄNS LANDSTING