

# Risiko for demens og kognitiv svækkelse kan reduceres

Kasper Jørgensen<sup>1</sup>, Steen Gregers Hasselbalch<sup>1</sup> & Gunhild Waldemar<sup>1,2</sup>

## STATUSARTIKEL

1) Nationalt Videnscenter for Demens, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet  
2) Institut for Klinisk Medicin, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Ugeskr Læger  
2016;178:V11150887

Demens udgør en stigende sygdomsbyrde, men antallet af danskere, der har demens, kendes ikke med sikkerhed. Forskellen på registerdata og estimeret prævalens er stor: 32.373 personer har en demensdiagnose fra sekundærsektoren, og der stilles 7.704 demensdiagnoser årligt (gennemsnit fra perioden 2010-2012) [1]. Ved at kombinere prævalensrater fra befolkningsundersøgelser [2] med data fra Danmarks Statistik [3] kan prævalensen af demens for 60+ -årige danskere estimeres til knap 84.000 i 2015. Resultaterne af nye studier indikerer et muligt mindre fald i prævalensraterne [4], hvilket måske afspejler en øget bevidsthed om risikofaktorer og sundere livsstil. Da ældrebefolkningen ifølge Danmarks Statistik forventes at vokse med ca. 33% i løbet af de næste 20 år, er en fortsat stigning i antallet af personer, der har demens, dog sandsynlig.

Viden om risikofaktorer stammer primært fra befolkningsundersøgelser, mens dokumentation for effekten af forebyggende tiltag baseres på kliniske forsøg. Den randomiserede kontrollerede undersøgelse (RCT) er guldstandard, men har for det meste givet skuffende resultater ved undersøgelse af effekten af forebyggende interventioner mod demens. I 1998-2015 blev der publiceret knap 50 undersøgelser, hvoraf to tredjedele havde givet negative resultater vurderet ud fra primære slutmål [5]. Negative resultater beviser ikke, at interventionerne er uden virkning, idet opfølgningsperioden i mange studier kun har været af ét eller få års varighed, hvilket kan være for kort til at påvise en effekt, ligesom der kan være problemer med selektion og frafald af deltagere. Et mere grundlæggende problem er, at RCT-designet er mindre egnet til undersøgelse af effekten af interventioner, der er knyttet til komplekse socioøkonomiske forhold (f.eks. uddannelse) eller livsstil (f.eks. rygning).

Epidemiologisk forskning udmærker sig ved ofte lang opfølgningstid, men rummer velkendte metodeproblemer i form af deltagerfratagelse, *recall*-bias, utilstrækkelig statistisk kontrol for konfoundere mv. Epidemiologisk forskning i risikofaktorer for kognitiv svækkelse og demens er sammenfattet i en række evidensrapporter, systematiske review og metaanalyser fra perioden 2010-2015 [6-11]. Formålet med denne artikel er at resumere de væsentligste fund vedrørende modificerbare risikofaktorer hos midaldrende og ældre. »Kognitiv svækkelse« refererer her til et kontinuum

af ændringer fra normale aldersforandringer til *mild cognitive impairment* (MCI) [12]. Som det fremgår af **Tabel 1, Tabel 2, Tabel 3** og **Tabel 4**, fokuserer man i flertallet af metaanalyserne på risikoen for at udvikle Alzheimers sygdom. Da personer med Alzheimers sygdom per definition har demens, anvendes betegnelsen demens i den følgende tekst om både Alzheimers sygdom og andre demenssygdomme. Den seneste danske oversigtsartikel om emnet er fra 2006 [13].

## FYSISK HELBRED

### Blodtryk

Hypertension midt i livet er associeret med signifikant øget risiko for senere udvikling af demens (Tabel 1) [11]. Der ses en lille, men signifikant øget risiko for demens ved et systolisk blodtryk  $\geq 160$  mmHg, men ikke ved et systolisk blodtryk i intervallet  $\geq 130$ -140 mmHg [9]. Betydningen af hypertension sent i livet er kompliceret, men ifølge nyere studier er hypertension hos 75+ -årige associeret med bedre kognitiv funktion [14]

## FAKTABOKS

- Fysisk helbred: Type-2 diabetes, carotisstenose, somatisk skrøbelighed og osteoporose er i befolkningsundersøgelser associeret med øget risiko for senere demensudvikling. Sammenhængen mellem blodtryk og demensrisiko er kompleks.
- Ernæring: Middelhavskost og indtagelse af kost med et højt indhold af fisk og folat er i befolkningsundersøgelser associeret med nedsat risiko for senere demensudvikling. Resultater vedrørende omega 3-fedtsyrer er modstridende.
- Lægemidler: Brug af antihypertensiva og langvarig brug af statiner er i befolkningsundersøgelser associeret med nedsat risiko for senere demensudvikling. Også brug af nonsteroidale antiinflammatoriske midler og østrogener er ifølge befolkningsundersøgelser knyttet til nedsat risiko for demens, men sammenhængen støttes ikke af evidens fra kliniske forsøg.
- Livsstil: Rygning, især storrygning, er associeret med øget risiko for senere demensudvikling. For henholdsvis *body mass index* og alkoholforbrug ses der komplekse sammenhænge med demensrisiko. Et højt uddannelsesniveau, et højt kognitivt aktivitetsniveau og et højt fysisk aktivitetsniveau er associeret med nedsat risiko for senere demensudvikling.

TABEL 1

| Symptom                                          | Kommentar                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Blodtryk</i>                                  |                                                                                                                                                                                          |
| Hypertension generelt                            | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [7]                                                                                                                           |
| Hypertension midt i livet                        | Øget risiko for demens if. review [11]                                                                                                                                                   |
| Hypertension sent i livet                        | Ingen sikker association med demens if. review [11]                                                                                                                                      |
| Meget højt systolisk blodtryk ( $\geq 160$ mmHg) | Signifikant øget risiko for AS if. MA [9]                                                                                                                                                |
| Højt systolisk blodtryk ( $\geq 130$ -140 mmHg)  | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Lavt diastolisk blodtryk ( $< 70$ mmHg)          | Signifikant øget risiko for AS if. MA ved eksklusion af 2 <i>outlier</i> -studier [9]                                                                                                    |
| <i>Type 2-diabetes</i>                           |                                                                                                                                                                                          |
| Generelt                                         | Øget risiko for kognitiv svækkelse if. review [7]<br>Signifikant øget risiko for demens if. MA [11]<br>Signifikant øget risiko for AS i MA af kohorte- men ikke case-kontrol-studier [9] |
| Højt fasteinsulinniveau                          | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| <i>Hyperlipidæmi/hyperkolesterolæmi</i>          |                                                                                                                                                                                          |
| Midt i livet                                     | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse, demens eller AS if. review og MA [7, 9, 11]                                                                                             |
| Sent i livet                                     | Ingen sikker association med demens if. review [11]                                                                                                                                      |
| Hjertesygdom                                     | Ingen sikker association med AS if. MA af kohortestudier; signifikant nedsat risiko for AS if. MA af case-kontrol-studier [9]                                                            |
| Hjerteinsufficiens                               | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| <i>Aterosklerose</i>                             |                                                                                                                                                                                          |
| Generelt                                         | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Carotisstenose                                   | Signifikant øget risiko for AS if. MA [9]                                                                                                                                                |
| Tidligere apopleksi                              | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Atrieflimren                                     | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Perifer arteriesygdom                            | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Højt kønshormonbindende globulin-niveau          | Signifikant øget risiko for AS if. MA [9]                                                                                                                                                |
| Dehydroepiandrosteron (endogent steroidhormon)   | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [7]                                                                                                                           |
| Forhøjet frit testosteron-niveau                 | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Traumatisk hjerneskade                           | Ingen sikker association med AS if. MA [9]<br>Dog muligt øget risiko for AS hos mænd [6]                                                                                                 |
| Metabolisk syndrom                               | Let øget risiko for kognitiv svækkelse hos personer $< 80$ år if. review [7]<br>Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                                                              |
| Somatisk skrøbelighed ( <i>frailty</i> )         | Lille men signifikant øget risiko for AS if. MA [9]                                                                                                                                      |
| Osteoporose (lav knoglemineraldensitet)          | Signifikant øget risiko for AS if. MA [9]                                                                                                                                                |
| Artrose                                          | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                                                                                                                                              |
| Cancer                                           | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                                                                                                                                              |
| <i>Stofskifte</i>                                |                                                                                                                                                                                          |
| Hypothyroidisme                                  | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Hyperthyroidisme                                 | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Tidligere generel anæstesi                       | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Nyresygdom                                       | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Lavt cystatin C-niveau i serum                   | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |
| Højt leptinniveau i serum                        | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                                                               |

AS = Alzheimers sygdom; MA = metaanalyse.

Fysiske helbreds-faktorer og biomarkører; evidens fra befolkningsundersøgelser.

og mindsket demensrisiko [11]. Lavt diastolisk blodtryk ( $< 70$  mmHg) er knyttet til en signifikant øget risiko for at få demens [9].

### Type 2-diabetes

Type 2-diabetes sent i livet er associeret med signifikant øget risiko for kognitiv svækkelse og demens [7, 9]. Ifølge en kombineret metaanalyse af kohorte-

og case-kontrol-studier er type 2-diabetes signifikant knyttet til demens i asiatiske, men ikke i vestlige befolkningsgrupper [9]. Begrænses metaanalysen til kohortestudier, er type 2-diabetes en risikofaktor uanset etnicitet.

### Kolesterol

I finske kohortestudier har man tidligere påvist en asso-

ciation mellem hyperkolesterolæmi midt i livet og øget demensrisiko [6], men associationen bekræftes ikke af nyere metaanalyser [9]. Der er ikke påvist en association mellem hyperkolesterolæmi sent i livet og demens [11].

### Hjerte-kar-sygdomme

Carotisstenose er associeret med en betydelig og signifikant øget risiko for demens, hvorimod aterosklerose generelt ikke er knyttet til demens [9]. Ifølge en kombineret metaanalyse af kohorte- og case-kontrol-studier er hjertesygdom signifikant associeret med nedsat demensrisiko, men sammenhængen forsvinder, hvis metaanalysen begrænses til kohortestudier. Der er ikke i befolkningsundersøgelser påvist sikker sammenhæng mellem demens og henholdsvis hjertheinsufficiens, perifer arteriesygdom og tidligere apopleksi [9]. Vedrø-

rende atrieflimren viste en metaanalyse tendens til øget risiko for demens [9], mens et stort befolkningsstudie, der er blevet publiceret efterfølgende, viste signifikant øget demensrisiko [15].

### Andre helbreds faktorer

En metaanalyse af case-kontrol-studier viser en signifikant association mellem tidligere hovedtraumer og risiko for demens hos mænd, men ikke hos kvinder [6] eller begge køn under et [9]. Kohortestudier har givet modstridende resultater. Osteoporose og fysisk skrøbelighed er knyttet til signifikant øget demensrisiko [9]. Derimod er artrose associeret med en signifikant nedsat risiko for demens, hvilket formentlig hænger sammen med brugen af nonsteroidale antiinflammatoriske midler (NSAID) (se nedenfor). Cancer er knyttet til signifikant nedsat demensrisiko, hvilket muligvis hænger

**TABEL 2**

Ernæring; evidens fra befolkningsundersøgelser.

| Levnedsmiddel                                   | Kommentar                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Middelhavskost                                  | Nedsat risiko for kognitiv svækkelse [7], demens [11], og AS if. MA [9]                                                                                |
| Kost med højt indhold af grøntsager             | Nedsat risiko for kognitiv svækkelse if. review [7]                                                                                                    |
| Fiskeholdig kost                                | Mulig nedsat risiko for demens if. review [11]<br>Nedsat risiko for AS if. MA af kohortestudier [9]                                                    |
| <i>Omega 3-fedtsyrer</i>                        |                                                                                                                                                        |
| Samlet indtagelse af omega 3- fedtsyrer         | Mulig nedsat risiko for kognitiv svækkelse if. review [7]<br>Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [8]<br>Ingen sikker association med AS if. MA [9] |
| Docosahexaensyre                                | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                             |
| Icosapentaensyre                                | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                             |
| Kost med højt indhold af mættede fedtstoffer    | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                             |
| Højdensitetslipoprotein                         | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                             |
| <i>B-vitaminer</i>                              |                                                                                                                                                        |
| B <sub>6</sub> -vitamin                         | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse eller demens if. review [7, 11]                                                                        |
| B <sub>12</sub> -vitamin, cobalamin             | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse, demens eller AS if. review [7, 11] og metaanalyse [9]                                                 |
| Højt totalniveau af holotranscobalamin          | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                                                                                                            |
| Høj indtagelse af folat                         | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse eller demens if. review [7, 11]<br>Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                         |
| Højt niveau af folinsyre i serum                | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                                                                                                            |
| Hyperhomocysteinæmi                             | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [7]<br>Signifikant øget risiko for demens og AS if. review og MA [8, 9, 11]                 |
| <i>Antioxidanter</i>                            |                                                                                                                                                        |
| E-vitamin                                       | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse eller demens if. review [7, 8, 11]<br>Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                      |
| C-vitamin                                       | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse eller demens if. review [7, 11]<br>Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                         |
| E- og C-vitamin i kombination                   | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                                                             |
| A-vitamin, betacaroten, forstadie til A-vitamin | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse eller AS if. review [6, 7]                                                                             |
| Multivitamin                                    | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [7]                                                                                         |
| Ginkgo biloba                                   | Ingen sikker association med AS if. review [6]                                                                                                         |
| Spormetaller, lavt niveau af selen i plasma     | Muligt øget risiko for kognitiv svækkelse [7]                                                                                                          |
| Kaffe/koffein                                   | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [8]<br>Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                                          |

AS = Alzheimers sygdom; MA = metaanalyse.

TABEL 3

| Lægemiddel/miljøgift                                           | Kommentar                                                                                                     | Lægemidler og miljø-<br>mæssig eksponering;<br>evidens fra befolk-<br>ningsundersøgelser. |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Statiner</b>                                                |                                                                                                               |                                                                                           |
| Langvarig brug                                                 | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [7]<br>Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9] |                                                                                           |
| Aktuel brug vs. aldrig                                         | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                                                                   |                                                                                           |
| Tidligere brug vs. aldrig                                      | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                    |                                                                                           |
| <b>Østrogener</b>                                              |                                                                                                               |                                                                                           |
| Nogensinde brug vs. aldrig                                     | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                                                                   |                                                                                           |
| Konjugeret økvint østrogen med methylprogesteron               | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [7]<br>Øget risiko for AS if. review [6]           |                                                                                           |
| <b>NSAID</b>                                                   | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [7]<br>Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9] |                                                                                           |
| <b>Antihypertensiva</b>                                        | Ingen association med kognitiv svækkelse if. review [7]<br>Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]        |                                                                                           |
| <b>Hypnotika</b>                                               | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                    |                                                                                           |
| <b>Pesticider</b>                                              |                                                                                                               |                                                                                           |
| Erhvervsmæssig eksponering for pesticider generelt             | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                    |                                                                                           |
| Forhøjet pesticidniveau (dieltrin) i serum                     | Signifikant øget risiko for AS if. MA [9]                                                                     |                                                                                           |
| Forhøjet niveau af pp'-dichlorodiphenyldichloroethylen i serum | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                    |                                                                                           |
| <b>Bly</b>                                                     | Ingen sikker association med AS if. review [6]                                                                |                                                                                           |
| <b>Aluminium</b>                                               |                                                                                                               |                                                                                           |
| Erhvervsmæssig eksponering                                     | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                    |                                                                                           |
| Eksponering via drikkevandet                                   | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                    |                                                                                           |
| Eksponering for silicium i drikkevandet                        | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                    |                                                                                           |
| Erhvervsmæssig eksponering for organiske opløsningsmidler      | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                    |                                                                                           |
| Eksponering for lavfrekvente elektromagnetiske felter          | Ingen sikker association med AS if. MA [9]                                                                    |                                                                                           |

AS = Alzheimers sygdom; MA = metaanalyse; NSAID = nonsteroidale antiinflammatoriske midler.

sammen med modsatrettede patofysiologiske mekanismer (replikation vs. degeneration) [9].

## ERNÆRING

Fiskeholdig kost og såkaldt middelhavskost, der ud over fisk indeholder grøntsager, kornprodukter, bælgfrugter, planteolier mv., er associeret med nedsat risiko for kognitiv svækkelse og demens (Tabel 2) [6, 7, 9, 11]. Indtagelse af omega 3-flerumættede fedtsyrer er muligvis associeret med nedsat risiko for kognitiv svækkelse [7], men to metaanalyser vedrørende demensrisiko viser modstridende resultater [8, 9]. Heller ikke specifikke omega 3-fedtsyrer som icosapentaen- og docosahexaensyre kan knyttes til demensrisiko [9]. Indtagelse af kaffe eller koffeinholdige drikke er ifølge to metaanalyser knyttet til nedsat risiko for Alzheimers sygdom [9, 16].

## VITAMINER OG SPORSTOFFER

En kost med et højt indhold af folat, f.eks. grøntsager eller kornprodukter, er ligesom et højt niveau af folinsyre i serum associeret med signifikant nedsat demensrisiko [9], hvorimod en eventuel sammenhæng med kognitiv svækkelse er uklar [7, 11]. Der er ikke påvist en sammenhæng mellem demens og niveauet af B<sub>6</sub>-

eller B<sub>12</sub>-vitamin (cobalamin) [7, 9, 11]. Dog ses der en lille, men signifikant nedsat risiko for demens ved et højt niveau af holotranscobalamin (transportprotein for cobalamin) i serum. Mangel på B-vitamin øger mængden af plasmahomocystein, og hyperhomocysteinæmi er knyttet til øget demensrisiko [8, 9, 11]. Der er ingen sikker association mellem indtagelse af antioxidanterne E- og C-vitamin og risiko for kognitiv svækkelse [7, 8], men ifølge metaanalyser er et højt indtag af E- og C-vitaminer hver for sig (men ikke i kombination) associeret med en signifikant nedsat risiko for demens [9].

## LÆGEMIDLER

Statiner menes at have en modificerende indflydelse på risikofaktorer for demens [17]. Langvarig eller igangværende anvendelse af statiner er knyttet til signifikant nedsat demensrisiko, hvorimod man i studier, hvor man har sammenlignet tidligere versus aldrig brug af statiner, ingen sammenhæng har fundet (Tabel 3) [9]. Evidensen for NSAID er modstridende. Ifølge en metaanalyse er brug af NSAID associeret med en signifikant nedsat risiko for demens i kohorte-, men ikke i case-kontrol-studier [9]. Modsat tyder resultater fra kliniske undersøgelser på, at NSAID kan øge risikoen [6]. Anvendelse af antihypertensiva er knyttet til signifikant

TABEL 4

Livsstil, socioøkonomiske faktorer, psykisk helbred og personlighedstræk; evidens fra befolkningsundersøgelser.

| Personlighed                                                 | Kommentar                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>BMI</i>                                                   |                                                                                                                                                                                |
| BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (fedme) midt i livet         | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse eller AS if. review [6, 7]<br>Muligt øget risiko for demens if. review [11]                                                    |
| BMI $\geq 25$ kg/m <sup>2</sup> (overvægt) midt i livet      | Ingen sikker association med demens if. review [11]<br>Signifikant øget risiko for AS if. MA [9]                                                                               |
| BMI $< 18,5$ kg/m <sup>2</sup> (undervægt)                   | Signifikant øget risiko for AS if. MA efter eksklusion af to <i>outlier</i> -studier [9]                                                                                       |
| Højt BMI sent i livet                                        | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                                                                                                                                    |
| <i>Rygning</i>                                               |                                                                                                                                                                                |
| Aktuel rygning                                               | Signifikant øget risiko for kognitiv svækkelse, demens og AS if. review og MA [7, 8, 11]<br>Signifikant øget risiko for AS if. MA af kohorte- men ikke case-kontrolstudier [9] |
| Nogensinde vs. aldrig                                        | Signifikant øget risiko for demens og AS if. review og MA [8, 11]                                                                                                              |
| Tidligere vs. aldrig                                         | Ingen sikker association med demens eller AS if. review og MA [9, 11]                                                                                                          |
| Storrygning (> 55,5 pakkeår)                                 | Signifikant øget risiko for AS if. MA af kohortestudier [9]                                                                                                                    |
| <i>Alkoholforbrug</i>                                        |                                                                                                                                                                                |
| Generelt                                                     | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [7], U-formet association if. review [8]                                                                            |
| Lavt-moderat                                                 | Signifikant nedsat risiko for demens og AS if. review og MA [9, 11]                                                                                                            |
| Nogensinde vs. aldrig                                        | Signifikant nedsat risiko for demens og AS if. review og MA [9, 11]                                                                                                            |
| Højt alkoholforbrug eller misbrug                            | Ingen sikker association med demens eller AS if. review og MA [9, 11]                                                                                                          |
| Indtagelse af vin vs. andre alkoholiske drikke               | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]; Samme risiko for demens if. review [11]                                                                                           |
| Kognitivt aktivitetsniveau, højt vs. lavt                    | Signifikant nedsat risiko for kognitiv svækkelse, demens og AS if. review [7, 11] og MA [9]                                                                                    |
| Fysisk aktivitetsniveau, højt vs. lavt                       | Signifikant nedsat risiko for kognitiv svækkelse og AS if. review [7] og MA [8, 9]<br>Ingen sikker association med demens if. review [11]                                      |
| Andre typer fritidsaktiviteter (ikke kognitive, ikke motion) | Nedsat risiko for kognitiv svækkelse if. review [7]                                                                                                                            |
| Uddannelsesniveau, højt vs. lavt                             | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [7]<br>Signifikant nedsat risiko for demens og AS if. review og MA [8, 9, 11]                                       |
| Erhvervstype                                                 | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse demens eller AS if. review [6, 7] [11]                                                                                         |
| <i>Socioøkonomisk status</i>                                 |                                                                                                                                                                                |
| Lav vs. høj status                                           | Signifikant øget risiko for AS if. MA [9]                                                                                                                                      |
| Høj vs. lav indkomst                                         | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA [9]                                                                                                                                    |
| Status sent i livet (høj vs. lav)                            | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA efter eksklusion af <i>outlier</i> -studie [9]                                                                                         |
| <i>Partnerstatus, ægteskabelig status</i>                    |                                                                                                                                                                                |
| Generelt                                                     | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse, demens, eller AS if. review og MA [9]                                                                                         |
| Aldrig gift                                                  | Øget risiko for AS if. review [6]                                                                                                                                              |
| Manglende socialt netværk eller støtte                       | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse if. review [11]<br>Øget risiko for AS if. review [6]                                                                           |
| Bolig på landet vs. forstad                                  | Signifikant nedsat risiko for AS if. MA af case-kontrol- men ikke kohortestudier [9]                                                                                           |
| Depression                                                   | Øget risiko for kognitiv svækkelse, demens og AS if. review [7] og MA [9, 11]                                                                                                  |
| Stress                                                       | Øget risiko for AS if. MA efter eksklusion af et <i>outlier</i> -studie [9]                                                                                                    |
| Angstlidelse                                                 | Ingen sikker association med kognitiv svækkelse eller demens if. review [7, 11]                                                                                                |
| <i>Personlighedstræk</i>                                     |                                                                                                                                                                                |
| Neuroticisme                                                 | Signifikant øget risiko for demens og AS if. review og MA [9]                                                                                                                  |
| Samvittighedsfuldhed                                         | Ingen sikker association med demens if. review [11]<br>Signifikant nedsat risiko for AS if. MA efter eksklusion af et <i>outlier</i> -studie [9]                               |
| Ekstraversion                                                | Ingen sikker association med demens eller AS if. review og MA [9, 11]                                                                                                          |
| Åbenhed                                                      | Ingen sikker association med demens eller AS if. review og MA [9, 11]                                                                                                          |
| Ventlighed                                                   | Ingen sikker association med demens eller AS if. review og MA [9, 11]                                                                                                          |

AS = Alzheimers sygdom; BMI = body mass index; MA = metaanalyse.

nedsat risiko for demens [9], men ikke til kognitiv svækkelse [7]. Der er ikke påvist en sammenhæng mellem brug af hypnotika og demens [9]. Kliniske forsøg med lægemidler mod demens til ældre med MCI ser ikke ud til at mindske risikoen for yderligere kognitiv

svækkelse eller demens [5-7]. Brug af østrogen er knyttet til signifikant nedsat risiko for demens i befolkningsundersøgelser [9], men ikke i kliniske undersøgelser, der dog overvejende var baseret på østrogenbehandling af ældre (60+ -årige) kvinder [18].

## LIVSSTIL

### Body mass index

Et gradvist fald i *body mass index* (BMI) kan være et forvarsel om demens i op til ti år, før sygdommen diagnosticeres [11]. Ifølge metaanalyser af studier frem til juli 2014 er såvel fedme ( $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) midt i livet som undervægt ( $\text{BMI} < 18,5 \text{ kg/m}^2$ ) associeret med en signifikant øget risiko for demens (Tabel 4). Også overvægt ( $25 \text{ kg/m}^2 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) midt i livet er i nogle analyser knyttet til en signifikant øget demensrisiko, hvorimod overvægt sent i livet er forbundet med en signifikant nedsat risiko [9]. Resultaterne af et stort britisk kohortestudie fra 2015 støtter sammenhængen mellem undervægt og risiko for demens, og man fandt endvidere, at både overvægt og fedme midt i livet var associeret med nedsat demensrisiko [19].

### Rygning

Ifølge en metaanalyse af kohortestudier er rygning knyttet til en signifikant øget risiko for kognitiv svækkelse og demens [6-9, 11]. Den højeste risiko ses for storrygere ( $\geq 55,5$  pakkeår), hvilket indikerer en mulig dosis-respons-sammenhæng [9]. En metaanalyse af case-kontrol-studier viste overraskende en signifikant nedsat risiko for demens, hvilket formentlig er udtryk for metodefejl, idet man med case-kontrol-studier med deres retrospektive design ikke i tilstrækkelig grad tager højde for overlevelseshbias (rygeres overdødelighed) [20, 21]. I metaanalyser, hvor eksrygere sammenlignes med aldrigrygere, har man ikke fundet nogen sikker forskel i demensrisiko [9, 11].

### Alkohol

Associationen mellem alkoholforbrug og demensrisiko er formentlig U-formet. Således er et let til moderat alkoholforbrug associeret med nedsat demensrisiko, hvorimod personer, der aldrig drikker alkohol, som gruppe betragtet har højere risiko end personer, der drikker alkohol – inklusive storforbrugere [8, 9, 11]. Alkoholmisbrug er i klinisk-neuropsykiatrisk forskning knyttet til f.eks. Wernicke-Korsakoffs syndrom [22], men i befolkningsundersøgelser er en sammenhæng mellem et højt alkoholforbrug og demens ikke blevet påvist [9, 11].

### Fysisk og kognitiv aktivitet

Moderat fysisk aktivitet er knyttet til nedsat risiko for kognitiv svækkelse og demens [6-9, 23], men muligheden for omvendt kausalitet (at et lavt fysisk aktivitetsniveau er udtryk for et forstadium til demens) er vanskelig at udelukke, idet flertallet af studierne drejer sig om fysisk aktivitet sent i livet [11]. En metaanalyse af kliniske forsøg vedrørende effekten på kort sigt af aerobisk træning hos ældre uden demens viste kun små effekter på kognitiv funktion [24]. En mere robust virkning op-

nås måske først ved en mangeårig indsats [11]. Et højt kognitivt aktivitetsniveau i fritiden er konsistent associeret med nedsat risiko for kognitiv svækkelse og demens [6, 7, 9, 11], men også her er omvendt kausalitet en mulighed.

## SOCIOØKONOMISKE FAKTORER

Et højt uddannelsesniveau er konsistent knyttet til nedsat risiko for demens [8, 9, 11]. Resultater fra bl.a. autopsistudier og funktionelle skanningsstudier tyder på, at uddannelse til en vis grad kan afbøde effekten af neurodegenerative forandringer på den kliniske grad af demens [25, 26]. Danske registerdata viser 16% overhyppighed af incidente demenstilfælde blandt personer, der kun har gennemført grundskole eller en kort uddannelse, sammenlignet med hyppigheden af demenstilfælde blandt personer, der har gennemført en mellemlang eller lang uddannelse [1], men det er uklart, i hvor høj grad forskelle i helbred og livsstil spiller ind.

## MENTALT HELBRED

Såvel tidligere depression som personlighedstrækket neuroticisme [27] er associeret med signifikant øget demensrisiko [7, 9, 11]. Også tidligere stress er ifølge en metaanalyse med eksklusion af et *outlier*-studie knyttet til signifikant øget risiko for demens [9].

## SAMMENFATNING

Resultater fra epidemiologisk forskning indikerer, at helbredsforhold og livsstil midt i livet har betydning for risikoen for at få demens. Det estimeres, at 31,4% (95% konfidens-interval: 15,3-46,0%) af alle tilfælde af Alzheimers sygdom i Europa kan tilskrives fysisk inaktivitet, rygning, lavt uddannelsesniveau, depression, hypertension, fedme og diabetes [28, 29]. Flerspektrede interventioner rettet mod kostændring, fysisk og kognitiv træning samt monitorering af vaskulære risikofaktorer hos ældre vil vise, om demensrisikoen kan nedsættes [30].

**KORRESPONDANCE:** Kasper Jørgensen.  
E-mail: niels.kasper.joergensen@regionh.dk

**ANTAGET:** 23. december 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 15. februar 2016

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## SUMMARY

Kasper Jørgensen, Steen Gregers Hasselbalch & Gunhild Waldemar:

The risk of dementia and cognitive decline can be reduced  
Ugeskr Læger 2016;178:V11150887

Epidemiological research regarding risk factors for cognitive decline and dementia has been reviewed in a handful of evidence reports, systematic reviews and meta-analyses published between 2010 and 2015. The purpose of this review is to summarize the main results from cohort and



case-control studies regarding potentially modifiable risk factors associated with physical and mental health, lifestyle and socioeconomic factors.

#### LITTERATUR

1. Flachs EM, Eriksen L, Koch MB et al. Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet. Sygdomsbyrden i Danmark – sygdomme. København: Sundhedsstyrelsen, 2015.
2. Prince M, Wimo A, Guerchet M et al. World Alzheimer Report 2015. The global impact of dementia. London: Alzheimer's Disease International, 2015.
3. www.statistikbanken.dk - Befolkning og valg - Befolkning og befolkningsfremskrivning - Folketal - FOLK1 (1. okt 2015).
4. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *Lancet Neurol* 2016;15:116-24.
5. Andrieu S, Coley N, Lovestone S et al. Prevention of sporadic Alzheimer's disease: lessons learned from clinical trials and future directions. *Lancet Neurol* 2015;14:926-44.
6. Williams JW, Plassman BL, Burke J et al. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline. Rockville Maryland: Agency for Healthcare Research and Quality. US Department of Health and Human Services, 2010.
7. Plassman BL, Williams JW, Jr., Burke JR et al. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010;153:182-93.
8. Beydoun MA, Beydoun HA, Gamaldo AA et al. Epidemiologic studies of modifiable factors associated with cognition and dementia: systematic review and meta-analysis. *BMC Pub Health* 2014;14:643.
9. Xu W, Tan L, Wang HF et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:1299-306.
10. Daviglus ML, Plassman BL, Pirzada A et al. Risk factors and preventive interventions for Alzheimer disease: state of the science. *Arch Neurol* 2011;68:1185-90.
11. Prince M, Albanese E, Guerchet M et al. World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction: an analysis of protective and modifiable factors. London: Alzheimer's Disease International, 2014.
12. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004;256:183-94.
13. Phung TK, Andersen K, Kessing LV et al. Livsstil som risikofaktor for udvikling af demens. *Ugeskr Læger* 2006;168:3401-5.
14. Ogliairi G, Sabayan B, Mari D et al. Age- and functional status-dependent association between blood pressure and cognition: The Milan Geriatrics 75+ Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1741-8.
15. de Bruijn RF, Heeringa J, Wolters FJ et al. Association between atrial fibrillation and dementia in the general population. *JAMA Neurol* 2015;1-7.
16. Santos C, Costa J, Santos J et al. Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. *J Alzheimer's Dis* 2010;20(suppl 1):S187-S204.
17. Shinohara M, Sato N, Shimamura M et al. Possible modification of Alzheimer's disease by statins in midlife: interactions with genetic and non-genetic risk factors. *Front Aging Neurosci* 2014;6:71.
18. Lethaby A, Hogervorst E, Richards M et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003122.
19. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabet Endocrinol* 2015;3:431-6.
20. Almeida OP, Hulse GK, Lawrence D et al. Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease: contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Addiction* 2002;97:15-28.
21. Peters R, Poulter R, Warner J et al. Smoking, dementia and cognitive decline in the elderly, a systematic review. *BMC Geriatr* 2008;8:36.
22. Ridley NJ, Draper B, Withall A. Alcohol-related dementia: an update of the evidence. *Alzheimers Res Ther* 2013;5:3.
23. Morgan GS, Gallacher J, Bayer A et al. 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 Alzheimer's Dis* 2012;31:569-80.
24. Smith PJ, Blumenthal JA, Hoffman BM et al. Aerobic exercise and neurocognitive performance: a meta-analytic review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* 2010;72:239-52.
25. Kempainen NM, Aalto S, Karrasch M et al. Cognitive reserve hypothesis: Pittsburgh compound B and fluorodeoxyglucose positron emission tomography in relation to education in mild Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 2008;63:112-8.
26. Brayne C, Ince PG, Keage HA et al. Education, the brain and dementia: neuroprotection or compensation? *Brain* 2010;133:2210-6.
27. Costa PT, McCrae RR. NEO-PI-R. Manual - klinisk. København: Dansk Psykologisk Forlag, 2004.
28. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol* 2011;10:819-28.
29. Norton S, Matthews FE, Barnes DE et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014;13:788-94.
30. Richard E, Andrieu S, Solomon A et al. Methodological challenges in designing dementia prevention trials – the European Dementia Prevention Initiative (EDPI). *J Neurol Sci* 2012;322:64-70.