

УДК 616-074, 616-071, 616-072  
УКПП  
№ держреєстрації 0122U000095  
Інв. №

**Міністерство освіти і науки України**  
Сумський державний університет (СумДУ)  
40007, м.Суми-7, вул. Римського-Корсакова, 2;  
тел. 380542334058; факс 380542334058

ЗАТВЕРДЖУЮ  
Проректор з наукової роботи,  
д-р фіз.-мат. наук, професор

\_\_\_\_\_Анатолій ЧОРНОУС  
\_\_\_\_\_

**ЗВІТ**  
**ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ**  
**Нейропсихологічна, психопатологічна, інструментальна та лабораторна**  
**діагностика деменцій різної етіології**

**ВИВЧЕННЯ ОГЛЯДУ ЛІТЕРАТУРИ З ДАНОЇ ТЕМИ (ЕПІДЕМІОЛОГІЯ,**  
**ПОШИРЕНІСТЬ, ЧИННИКИ РИЗИКУ)**  
(проміжний)

Керівник НДР  
д-р мед. наук, професор

Олександр ПОТАПОВ

2022

Рукопис закінчено 5 грудня 2022 р.

Результати цієї роботи розглянуто науковою радою СумДУ, протокол від \_\_.\_\_. 2022 № \_\_

**СПИСОК АВТОРІВ**

Керівник НДР Завідувач кафедри НрН док.мед.наук, професор	05.12. 2022	О.О. Потапов
Відповідальний виконавець Доцент кафедри НрН, канд. мед. наук,	05.12. 2022	Д.Д. Сотніков (вступ, висновки, розд. 1)
Виконавці: Доцент кафедри НрН, д-р мед. наук	05.12. 2022	І.Г.Мудренко (розд. 2)
Доцент кафедри НрН, канд. мед. наук,	05.12. 2022	О.І. Коленко (розд. 2)
Доцент кафедри НрН, д-р мед. наук,	05.12. 2022	В.С. Личко (розд. 1)
Асистент кафедри НрН, канд. мед. наук,	05.12. 2022	О.П. Кмита (вступ, розд. 2)
Доцент кафедри НрН, канд. мед. наук,	05.12. 2022	А.В. Юрченко (розд. 1)
Асистент кафедри НрН,	05.12. 2022	О.С. Чиняк (розд. 2)

## РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 53 с., 4 табл., 79 джерел.

ДЕМЕНЦІЯ, ЕПІДЕМІОЛОГІЯ, ПОШИРЕНІСТЬ, СУДИННА  
ДЕМЕНЦІЯ, ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА, ЧИННИКИ РИЗИКУ.

Об'єкт дослідження: деменції різної етіології, малий когнітивний розлад.

Метою роботи є аналіз сучасного стану захворюваності, поширеності та чинників ризику деменцій різного генезу.

Методами дослідження є: системно-структурний метод, логічний метод, порівняльний аналіз, метод прогнозування.

Результатом роботи є визначення сучасного стану захворюваності, комплексу чинників ризику та їх механізмів розвитку при деменціях.

Новизна результатів роботи: отриманні оновлені етіологічні дані розвитку деменцій різних форм. Вивчено вплив соціально-психологічних, психогенних, спадкових чинників ризику за різних клінічних варіантів деменцій.

Взаємозв'язок з іншими роботами: окремі результати доповідалися на науково-практичних конференціях, публікувалися в наукових виданнях.

Рекомендації по використанню результатів роботи: на підставі проведеного дослідження дані можуть бути використані посадовими особами громадської охорони здоров'я та медичними працівниками для розробки стратегій реабілітації та профілактики деменції.

Галузь застосування: медицина.

Значущість роботи і висновки: у ході дослідження проаналізовано сучасний стан захворюваності, поширеності та роль чинників ризику розвитку за різних форм деменції.

Прогнозні припущення про розвиток об'єкту дослідження: подальше дослідження взаємозв'язку соціально-демографічних клініко-анамнестичних особливостей хворих з різними клінічними варіантами деменції.

## ЗМІСТ

ВСТУП	5
1 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ ТА ПОШИРЕНІСТЬ ДЕМЕНЦІЙ: СИСТЕМНИЙ ОГЛЯД ТА МЕТАНАЛІЗ	7
1.1 Епідеміологія деменцій різного генезу	7
1.2 Поширеність хвороби Альцгеймера та інших форм деменцій	11
2 ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДЕМЕНЦІЙ	25
2.1 Аналіз впливу чинників ризику розвитку хвороби Альцгеймера та інших форм деменцій	25
2.2 Інші етіологічні гіпотези (запалення, токсичний вплив та інші чинники) хвороби Альцгеймера	42
ВИСНОВКИ	45
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ	46

## ВСТУП

Деменція – це розлад, що характеризується зниженням когнітивних функцій, що зачіпає пам'ять і, принаймні, одну з інших областей, включаючи особистість, практику, абстрактне мислення, мову, виконавчі функції, складну увагу, соціальні та візуально-просторові навички [1]. На додаток до зазначеного зниження серйозність має бути досить значною, щоб заважати повсякденній роботі. Це часто прогресуючий розлад і люди часто не розуміють своїх недоліків. В даний час не існує ліків від жодної з причин деменції. Очікується, що з покращенням результатів таких захворювань, як рак, та збільшенням тривалості життя захворюваність та поширеність деменції продовжуватимуть зростати. В даний час 47 мільйонів людей у світі страждають на деменцію, і очікується, що до 2050 їх число потроїться [2]. Хвороба Альцгеймера займає 6 місце серед причин смерті в США і 5 місце в світі. Деменція є серйозним тягарем для охорони здоров'я і значно збільшує вартість лікування як для окремої людини, так і для суспільства. Індивідуальні витрати на догляд за людиною з деменцією протягом усього життя були майже на 200 000 доларів більшими, ніж у людини без деменції [3]. У 2010 році витрати на лікування деменції в США оцінювалися приблизно в 200 мільярдів доларів.

Декілька станів викликають деменцію. Деменція Альцгеймера (ХА) є найпоширенішою причиною деменції та становить близько 70% випадків [4,5]. Це може бути спорадично або бути сімейним. Інші поширені причини деменції включають судинну деменцію (СД), деменцію з тільцями Леві (ДТЛ), лобово-скроневу деменцію (ЛСД) та деменцію при хворобі Паркінсона (ДП). На інші захворювання припадає менше випадків деменції, і вони включають хворобу Гентінгтона (ХГ), кортикальну базальну дегенерацію (КБД), прогресуючий над'ядерний параліч (ПНП), мультисистемну атрофію (МСА) та хворобу Крейтцфельдта-Якоба (ХКЯ) [6].

СД становить від 5 до 10% всіх випадків деменції. Захворюваність збільшується з віком та подвоюється кожні 5 років. Чинники ризику судинної

деменції включають гіперхолестеринемію, цукровий діабет, артеріальну гіпертензію та куріння. [7,8] ДТЛ становить від 5% до 10% випадків деменції. Епідеміологічні дані можуть бути не зовсім точними, оскільки діагноз деменції хлопчиків Леві часто не встановлюється [9,10]. ЛВД є другою за частотою причиною деменції у пацієнтів молодше 65 років. 25% всіх випадків деменції у пацієнтів віком від 65 років пов'язані з лобово-скроневою деменцією. Однак є багато обмежень в епідеміологічних дослідженнях лобово-скроневої деменції [8]. ХКЯ зустрічається дуже рідко і зустрічається приблизно в 1 випадку на мільйон. Змішана деменція це стан, при якому у пацієнтів спостерігається більше 1 типу деменції. У цьому стані ХА з ДТЛ або судинною деменцією є найпоширенішими співіснуючими деменціями.

ХА викликається відкладенням нейрофібрилярних клубків та сенільних бляшок у головному мозку. Судинна деменція виникає через ішемічного ушкодження головного мозку [6]. Лобно-скронева деменція - це захворювання, викликане різними мутаціями, що призводять до відкладення тау-білка та інших білків у сірому та білому речовині головного мозку [7]. Деменція з тільцями Леві викликається аномальною агрегацією синаптичного білка альфа-синуклеїну в головному мозку [8,9].

Таким чином, можна виокремити значимість дослідження епідеміологічних особливостей розвитку деменцій різної етіології, її поширеності та чинників ризику.

# 1 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ДАНІ ТА ПОШИРЕНІСТЬ ДЕМЕНЦІЙ: СИСТЕМНИЙ ОГЛЯД ТА МЕТАНАЛІЗ

## 1.1 Епідеміологія деменцій різного генезу

Деменція - це синдром, що характеризується погіршенням когнітивної функції понад очікуване внаслідок біологічного старіння. Він проявляється як порушення кількох вищих коркових функцій, включаючи навчання та пам'ять, комплексну увагу, виконавчу функцію, мову, моторне сприйняття та соціальне пізнання, які впливають на здатність людини виконувати повсякденну діяльність самостійно [10]. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), кількість людей з деменцією у всьому світі становить приблизно 55 мільйонів чоловік, і очікується, що це число досягне приблизно 78 мільйонів до 2030 року та 139 мільйонів до 2050 року [11]. Глобальний фінансовий тягар деменції оцінюється в 1,3 трлн доларів США у 2019 році і може зрости до 2,8 трлн доларів США до 2030 року.

Деменція є важким нейродегенеративним захворюванням, яке можна розділити на кілька підтипів залежно від різних патогенних причин. Ми прагнули всебічно проаналізувати поширеність деменції з погляду географічного регіону (Азія, Африка, Південна Америка та Європа/Північна Америка), віку та статі. Ми провели пошук у PubMed та EMBASE відповідних статей про деменцію, опублікованих з січня 1986 р. по серпень 2019 р. У цих дослідженнях аналіз був стратифікований за географічним регіоном, віком та статтю. Мета-регресія була проведена для виявлення суттєвих відмінностей між групами. Ми включили сорок сім досліджень. Серед осіб віком 50 років і старше у співтоваристві загальна поширеність деменції від усіх причин, хвороби Альцгеймера та судинної деменції становила 697 (ДІ 95%: 546-864) на 10 000 осіб, 324 (ДІ 95%: 228-460) на 1 та 116 (ДІ 95%: 86-157) на 10 000 осіб відповідно. У нашому дослідженні поширеність деменції всіх типів в осіб віком 100 років і більше (6 592 на 10 000 випадків) у 244 рази вище, ніж в осіб віком 50-59 років (27 на 10 000 випадків). Кількість людей, які живуть із деменцією,

приблизно подвоюється кожні п'ять років. Поширеність була вищою серед жінок, ніж серед чоловіків (788 випадків проти 561 випадку на 10 000 осіб) у загальному аналізі. У осіб віком від 60 до 69 років поширеність ХА у жінок була в 1,9 рази вищою, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), а поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у чоловіків у жінок (56 випадків проти 32 випадків на 10000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці. та 116 (ДІ 95%: 86-157) на 10 000 осіб відповідно. У нашому дослідженні поширеність деменції всіх типів в осіб віком 100 років і більше (6 592 на 10 000 випадків) у 244 рази вище, ніж в осіб віком 50–59 років (27 на 10 000 випадків). Кількість людей, які живуть із деменцією, приблизно подвоюється кожні п'ять років. Поширеність була вищою серед жінок, ніж серед чоловіків (788 випадків проти 561 випадку на 10 000 осіб) у загальному аналізі. У осіб віком від 60 до 69 років поширеність ХА у жінок була в 1,9 рази вищою, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), а поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у чоловіків у жінок (56 випадків проти 32). випадків на 10000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці. та 116 (ДІ 95%: 86-157) на 10 000 осіб відповідно. У нашому дослідженні поширеність деменції всіх типів в осіб віком 100 років і більше (6 592 на 10 000 випадків) у 244 рази вище, ніж в осіб віком 50–59 років (27 на 10 000 випадків). Кількість людей, які живуть із деменцією, приблизно подвоюється кожні п'ять років. Поширеність була вищою серед жінок, ніж серед чоловіків (788 випадків проти 561 випадку на 10 000 осіб) у загальному аналізі. У осіб віком від 60 до 69 років поширеність ХА у жінок була в 1,9 рази вищою, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), а поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у чоловіків у жінок (56 випадків проти 32). випадків на 10000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці. відповідно. У нашому дослідженні поширеність деменції всіх типів в осіб віком 100 років і більше (6 592 на 10 000 випадків) у 244 рази вище, ніж в осіб віком 50–59 років



(27 на 10 000 випадків). Кількість людей, які живуть із деменцією, приблизно подвоюється кожні п'ять років. Поширеність була вищою серед жінок, ніж серед чоловіків (788 випадків проти 561 випадку на 10 000 осіб) у загальному аналізі. У осіб віком від 60 до 69 років поширеність ХА у жінок була в 1,9 рази вищою, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), а поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у чоловіків у жінок (56 випадків проти 32). випадків на 10000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці. відповідно. У нашому дослідженні поширеність деменції всіх типів в осіб віком 100 років і більше (6 592 на 10 000 випадків) у 244 рази вище, ніж в осіб віком 50–59 років (27 на 10 000 випадків). Кількість людей, які живуть із деменцією, приблизно подвоюється кожні п'ять років. Поширеність була вищою серед жінок, ніж серед чоловіків (788 випадків проти 561 випадку на 10 000 осіб) у загальному аналізі. У осіб віком від 60 до 69 років поширеність ХА у жінок була в 1,9 рази вищою, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), а поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у чоловіків у жінок (56 випадків проти 32). випадків на 10000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці. поширеність деменції всіх типів в осіб віком 100 років і більше (6 592 на 10 000 випадків) у 244 рази вище, ніж у осіб віком 50–59 років (27 на 10 000 випадків). Кількість людей, які живуть із деменцією, приблизно подвоюється кожні п'ять років. Поширеність була вищою серед жінок, ніж серед чоловіків (788 випадків проти 561 випадку на 10 000 осіб) у загальному аналізі. У осіб віком від 60 до 69 років поширеність ХА у жінок була в 1,9 рази вищою, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), а поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у чоловіків у жінок (56 випадків проти 32). випадків на 10000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці. поширеність деменції всіх типів в осіб віком 100 років і більше (6 592 на 10 000 випадків) у 244 рази вище, ніж в осіб віком 50–59 років (27 на 10 000 випадків). Кількість людей, які живуть із деменцією, приблизно

подвоюється кожні п'ять років. Поширеність була вищою серед жінок, ніж серед чоловіків (788 випадків проти 561 випадку на 10 000 осіб) у загальному аналізі. У осіб віком від 60 до 69 років поширеність ХА у жінок була в 1,9 рази вищою, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), а поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у чоловіків у жінок (56 випадків проти 32). випадків на 10000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці. Кількість людей, які живуть із деменцією, приблизно подвоюється кожні п'ять років. Поширеність була вищою серед жінок, ніж серед чоловіків (788 випадків проти 561 випадку на 10 000 осіб) у загальному аналізі. У осіб віком від 60 до 69 років поширеність ХА у жінок була в 1,9 рази вищою, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), а поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у чоловіків у жінок (56 випадків проти 32). випадків на 10000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці. Кількість людей, які живуть із деменцією, приблизно подвоюється кожні п'ять років. Поширеність була вищою серед жінок, ніж серед чоловіків (788 випадків проти 561 випадку на 10 000 осіб) у загальному аналізі. У осіб віком від 60 до 69 років поширеність ХА у жінок була в 1,9 рази вищою, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), а поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у чоловіків у жінок (56 випадків проти 32). випадків на 10000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці. у 9 разів більше, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), при цьому поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у жінок (56 випадків проти 32 випадків на 10 000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці. у 9 разів більше, ніж у чоловіків (108 випадків проти 56 випадків на 10 000 осіб), при цьому поширеність СД у чоловіків була в 1,8 рази вищою, ніж у жінок (56 випадків проти 32 випадків на 10 000 осіб). Рівень поширеності був вищим у Європі та Північній Америці, ніж в Азії, Африці та Південній Америці.

Ці тенденції, здається, більш виражені у Кореї, країні, де спостерігається швидке старіння населення; кількість людей у віці 65 років і старших досягла 8,53 млн. у 2021 р. і, як очікується, перевищить 12,98 млн. до 2030 р. та 19 млн. (що становить 39,8% літнього дорослого населення) до 2050 р. [12]. Ці прогнозовані дані про населення припускають, що деменція ставатиме дедалі серйознішою проблемою. Деменція глибоко впливає як на індивідуальному, так і на суспільному рівні, так що розрахункові економічні витрати на охорону здоров'я на душу населення у зв'язку з деменцією в Кореї в 2019 році склали приблизно 6 957 доларів США [13].

Визнаючи величезний вплив деменції в Кореї, Кореїська академія реабілітаційної медицини випустила свій перший «Інформаційний бюлетень з епідеміології деменції» у 2022 році із планом його періодичного оновлення. У цьому інформаційному бюлетені представлені сучасні статистичні дані про деменцію в Кореї, які можуть допомогти у майбутніх дослідженнях та розробці політики, пов'язаної з реабілітацією та профілактикою деменції.

## **1.2 Поширеність хвороби Альцгеймера та інших форм деменцій**

Найбільш поширеними епідеміологічними статистичними даними є поширеність і захворюваність. Поширеність визначається як частка населення, яке має захворювання в певний момент часу. Оцінки поширеності сильно відрізняються між дослідженнями. Ці варіації можуть бути наслідком варіацій досліджуваної популяції, тобто відображати реальні відмінності. Наприклад, вік є найважливішим фактором ризику розвитку деменції. Різниця у віці між популяціями призведе до різних оцінок поширеності. Альтернативою, і настільки ж вірогідним, є припущення, що відмінності в оцінках поширеності спричинені методологічними відмінностями, такими як дизайн дослідження та діагностична процедура. Одним із рішень для отримання більшої впевненості щодо значення поширеності є об'єднання даних із кількох досліджень у мета-аналізі. Мета-аналіз має дві переваги. По-перше, нівелюються невеликі відмінності через методологічні відмінності між дослідженнями. По-друге, і що

важливіше, аналіз базується на набагато більшій вибірці, ніж можна було б уявити в одному дослідженні, що дає більш точні оцінки у жінок, ніж у чоловіків, і майже удвічі з кожні п'ять років збільшенням віку: 0,8% у групі віком 65–69 років і 28,5% у віці 90 років і старше. З усіх випадків деменції 54% страждали на ХА. Поширеність ХА демонструвала найрізкіше зростання з віком: від 0,6% у групі 65–69 років до 22,2% у групі 90 років і старше. СД становив 16% випадків, а поширеність зростає з віком від 0,3% (65–69 років) до 5,2% (90+ років). Нещодавно показники поширеності деменції порівнювали в 12 популяційних європейських дослідженнях. Загальні показники поширеності варіювалися від 5,9% (Італія, дослідження Counselice) до 9,4% (Нідерланди, Роттердамське дослідження). Знову ж таки, було описано майже експоненціальне зростання з віком і надлишок жінок — переважно після 75 років.

Більшість досліджень поширеності деменції зосереджуються на суб'єктах старше 65 років. Хоча вік вважається найважливішим фактором ризику, деменція також може вражати людей віком до 65 років. Існує небагато даних про поширеність деменції серед молодих людей. Недавнє дослідження у Великій Британії було розроблено для визначення поширеності деменції серед людей віком до 65 років у великій зоні водозбору (загальна чисельність населення 567 500 осіб) і використання цих цифр для оцінки кількості молодих людей, уражених деменцією в країні. УК. Поширеність деменції серед осіб віком 30–64 роки становила 54 на 100 000. Для осіб віком 45–64 роки поширеність становила 98 на 100 000. Подібно до згаданих вище досліджень, що описують поширеність у віці старше 65 років, існувала сильна вікова залежність: починаючи з 35 років і далі, поширеність деменції приблизно подвоюється з кожним п'ятирічним збільшенням віку. На відміну від досліджень, які описують популяцію старше 65 років, чоловіки, здається, мають більший ризик розвитку деменції до досягнення 65 років, ніж жінки.

Екстраполяція цих цифр на національному рівні свідчить про те, що у Великій Британії налічується понад 18 000 людей з деменцією у віці до 65 років. 34% ХА також був найпоширенішою причиною деменції серед молодих людей,

хоча й менш помітною, ніж у літньому віці. Відносна поширеність СД (18%) приблизно дорівнює поширеності в літньому віці.

Лобно-скронева деменція (12%) і алкогольна деменція (10%) були відносно більш поширені серед молодшого населення, ніж серед літнього населення. Ці цифри підкреслюють той факт, що, незважаючи на те, що деменція є відносно рідкісною, вона все ж розвивається у молодих людей, і вона завжди повинна бути частиною диференціальної діагностики у пацієнтів з когнітивними скаргами. Крім того, ці дані також підкреслюють відмінності між деменцією у молодих людей і деменцією у людей похилого віку, причому лобно-скронева деменція та деменція, пов'язана з алкоголем, є відносно поширеними причинами деменції в молодшій віковій групі.

У найближчі десятиліття фінансове та емоційне навантаження, яке покладає деменція на населення працездатного віку, значно зросте. Оскільки віковий розподіл західного населення змінюється, швидке зростання поширеності деменції з віком означає, що як кількість уражених осіб, так і частка уражених у загальній кількості населення зростає. Це буде особливо помітно в

Європа, де середній вік населення вищий, ніж у всіх інших частинах світу. На основі кількох мета-аналізів епідеміологічних досліджень і демографічних прогнозів Організації Об'єднаних Націй кількість поширених випадків захворювання в Європі в 2000 році становила близько семи мільйонів [5]. Протягом наступних 50 років ця кількість, за оцінками, зросте більш ніж удвічі або значно перевищує 16 мільйонів хворих на деменцію.

Зросте не тільки кількість хворих на деменцію; за цей же проміжок часу чисельність населення працездатного віку значно зменшиться. У той час як у 2000 році співвідношення 69 осіб працездатного віку на одну людину з деменцією, це співвідношення зменшиться до 21:1 у 2050 році. У цьому параграфі наведено огляд поширеності деменції. Поширеність визначається як кількістю нових випадків за певний період часу, так і тривалістю виживання пацієнтів після захворювання. Смерть призводить до зменшення поширеності; отже, хвороби, які швидко призводять до смерті, можуть мати низьку

поширеність, навіть якщо вони трапляються часто, тоді як хвороби з тривалим виживанням мають більшу поширеність, навіть якщо вони трапляються з меншою частотою. Зі сказаного вище випливає, що дослідження, засновані на поширених випадках, дають асоціації, які відображають детермінанти виживання при хворобі так само, як і причини хвороби. Це може призвести до оманливих ситуацій — наприклад, якщо нове лікування позитивно вплине на перебіг деменції шляхом подовження виживаності (хоча й невилікує хворобу), це призведе до більш високої поширеності. У такій ситуації може виникнути парадоксальна ситуація, коли цей препарат буде позитивно пов'язаний із поширеністю деменції, і тому буде неправильно витлумачений як збудник. З цієї причини захворюваність, а не поширеність, є бажаним показником частоти захворювання.

Захворюваність означає кількість нових випадків за певний період часу. Спостережувана кількість нових випадків залежить від оціненої тривалості спостереження. Щоб мати можливість порівняти дослідження з різною тривалістю спостереження, зазвичай вказується кількість випадків за рік. Крім того, у межах певного дослідження тривалість спостереження може відрізнятися між суб'єктами. Щоб отримати вигоду від усієї доступної інформації, тривалість часу ризику визначається для кожної людини. Загальна тривалість часу спостереження виходить після підсумовування всіх людей-часів і представлено як кількість людино-років спостереження. Більшість досліджень захворюваності повідомляють про рівень захворюваності, який розраховується як кількість нових випадків, поділена на людино-роки ризику. Показники захворюваності зазвичай представлені як кількість нових випадків на 1000 осіб/рік.

У тій самій спільній роботі, яка об'єднала дані про поширеність європейських досліджень, дані про захворюваність на деменцію з восьми популяційних європейських досліджень були порівняні та об'єднані. Загалом було 42 996 людино-років спостереження з 835 новими випадками деменції. З них у 60–70% діагностували ХА, а у 15–20% – СД. Рівень захворюваності на деменцію експоненціально зростав із віком від 2,4 на 1000 осіб/років у віковій

групі 65–69 років до 70,2 на 1000 осіб на рік у віковій групі 90+. Показники серед жінок були вищими, особливо у віці старше 80 років. Показники продовжували збільшуватися з віком у жінок, тоді як зростання досягло плато у чоловіків у віці 85 років. Для ХА результати були порівнянними, при цьому зведені показники захворюваності зросли з 1,2 на 1000 людино-років серед 65–69-річних до 53,5 серед особи віком понад 90 років.

Питання про те, чи виходять показники захворюваності на плато у певному віці має важливе значення, оскільки експоненціальне збільшення частоти ХА вказує на те, що захворювання є неминучим наслідком старіння, тоді як конвергенція до фіксованого значення або зниження може вказувати на те, що елемент населення має знижену вразливість, можливо, через генетичні чи фактори навколишнього середовища. Результати щодо збільшення захворюваності з віком суперечливі: деякі дослідження свідчать про постійне зростання з віком, тоді як інші дослідження свідчать про те, що рівень захворюваності досягає плато після певного віку. Однак цю проблему важко вирішити, оскільки найстарші вікові групи завжди недостатньо представлені, що призводить до менш точних оцінок. Округ Кеш в штаті Юта, США, відомий довголіттям своїх жителів. Відносно велика частка дуже літніх людей дає можливість дати надійні оцінки випадків деменції серед найстаріших. Було зареєстровано 185 нових випадків деменції (123 ХА) серед 3308 учасників, які внесли 10 541 людино-років спостереження. Захворюваність на деменцію зросла з віком від 2 на 1000 людино-років у групі у віці (68 років, до піку). зі 122 на 1000 людино-років у віковій групі 90–92 роки та зниженням у віковій групі 93+ (110 на 1000 людино-років) [7]. Захворюваність на деменцію була вищою серед жінок старше 80 років. справді плато в певному віці, тоді майбутній тягар деменції та ХА для громадського здоров'я, хоча й досі величезний, може бути меншим, ніж передбачалося раніше.

Було виявлено, що рівень захворюваності різниться в різних дослідженнях. Методологічні проблеми частково пояснюють ці відмінності, але також можна припустити, що оцінки змінних відображають реальні географічні відмінності.

Існують значні відмінності в можливих факторах ризику розвитку деменції між регіонами. Вважається, що така варіація факторів ризику хронічних захворювань відповідає за широкі варіації, які спостерігаються в інших захворюваннях старшого віку, таких як рак і серцево-судинні захворювання (наприклад, відмінності між Північною та Південною Європою).

Враховуючи наявні докази щодо чинників ризику деменції та виражені варіації судинних факторів ризику в різних регіонах, можуть існувати паралельні варіації у захворюваності на деменцію. Фактично, зведений аналіз восьми європейських досліджень, згаданих вище, свідчить про географічну дисоціацію, причому вищі показники захворюваності виявлені серед найстаріших із північно-західних країн, ніж серед південних країн.<sup>6</sup> Щоб оцінити варіації захворюваності всередині країни, когнітивна функція Ради медичних досліджень і дослідження старіння (MRC CFAS) порівняли показники захворюваності серед п'яти місць з різними моделями ризику та показниками смертності.<sup>8</sup> Як повідомлялося раніше, захворюваність зростала з віком, особливо у віці старше 75 років, і продовжувала зростати як для чоловіків, так і для жінок в найстаршій віковій групі. Однак не було переконливих доказів варіацій між місцями, а показники захворюваності не відображали варіації поширеності можливих факторів ризику в цих місцях.

Оцінки частоти деменції важливі самі по собі, оскільки вони підкреслюють масштаб проблеми охорони здоров'я, спричиненої деменцією. Незважаючи на важливе значення для планувальників охорони здоров'я, частота захворювань сама по собі не є найважливішим питанням. Скоріше, нам потрібно зрозуміти механізми, які викликають деменцію, щоб мати можливість розробити терапевтичні засоби, які можуть уповільнити або навіть вилікувати ці захворювання.

Поширеність деменції належить до людей з деменцією в даний момент часу, тоді як захворюваність на деменцію в Анналах належить до нових випадків деменції, діагностованих за певний період часу. Тут ми повідомляємо про поширеність і захворюваність на деменцію серед осіб віком 65 років і старше в



корейському населенні. Поширеність деменції у Кореї варіюється залежно від методів і населення, використаних у цьому дослідженні [14]. Таким чином, ми надали пріоритет загальнонаціональному звіту, підготовленому урядом. Тому у цьому огляді цитуються (1) загальнонаціональне дослідження епідеміології деменції в Кореї (NaSDEK); (2) статистичні дані Міністерства охорони здоров'я та соціального забезпечення Кореї та Національного інституту деменції (NID) – звіт Корейської обсерваторії деменції (KDO) та «Деменція сьогодні» [16]; та (3) статистичні дані щодо претензій Національної служби медичного страхування (NHIS). Оскільки про захворюваність на деменцію в Кореї повідомлялося рідко, для отримання наступних статистичних значень були використані дослідження з використанням даних під керівництвом уряду.

NaSDEK розрахував національну стандартизовану поширеність деменції шляхом коригування загальної поширеності відповідно до віку, статі, освіти та ваги вибірки, що застосовуються в регіоні, на основі даних національного перепису населення, отриманих Статистичним управлінням Кореї за відповідний період часу. У ньому повідомлялося про розрахункову популяцію деменції, стандартизовану поширеність деменції, легкі когнітивні розлади (ЛКР) і стандартизовану поширеність деменції відповідно до стадії клінічного рейтингу деменції (CDR). NaSDEK також повідомив про оцінку поширеності деменції у певний момент часу, використовуючи стандартизовану поширеність деменції на момент публікації. Таблиця 1.1). NaSDEK був складений з використанням даних літніх корейців, які були випадково відібрані з 15 адміністративних районів по всій країні [17]. Населення було відібрано шляхом багатоетапного відбору проб по регіонах, який проводився в основному в лікарнях, а не в будинках для людей похилого віку або лікарнях для людей похилого віку; тому сполучена поширеність, ймовірно, занижена. Проте методологія, використана в NaSDEK, була досить ґрунтовною, щоб вважати дані про поширеність репрезентативними.

Таблиця 1.1 - Поширеність деменції згідно з Загальнонаціональним дослідженням епідеміології деменції в Кореї (NaSDEK).

<b>NaSDEK</b>	<b>2008 рік</b>	<b>2012 рік</b>	<b>2016 рік</b>
Розрахункова популяція з деменцією $\geq 65$ років	421 387	540 755	703 968
Стандартизована поширеність деменції (%)	8,40	9,18	9,95
Стандартизована поширеність хвороби Альцгеймера (%)	5,94	6,54	7,07
Стандартизована поширеність судинної деменції (%)	2,05	1,55	0,83
Тяжкість (%)			
Під питанням (CDR 0,5)	28,80	17,40	48,40
Легка (CDR 1)	39,20	41,40	27,60
Помірна (CDR 2)	18,50	25,70	21,90
Важка (CDR 3)	13,50	15,50	2,10
Розрахункова поширеність деменції (%)			
У 2012 році	9,08	-	-
У 2020 році	9,74	10,39	10,29
У 2030 році	9,61	10,03	10,56
У 2040 році	11,21	11,90	12,71
У 2050 році	13,17	15,06	16,09
ЛКР (%)	24,08	27,82	22,25
Стандартизована поширеність ЛКР (%)	24,08	27,82	22,25

Дослідження NaSDEK проводилося в 2008 р., 2012 р. і повідомляло про точну поширеність деменції, то є про поширеність деменції в певний момент часу. В той час як NaSDEK 2008 р. і NaSDEK 2012 р. були проведені серед похилих людей у віці 65 років і старше, в дослідженні NaSDEK 2016 р. приймали участь особи у віці 60 років і старше. Це розширення вікового критерію було зроблено для стандартизації вікового порога в державних проектах по лікуванню деменції. Останній опитування було проведено за участю 5056 учасників з двоетапним дизайном, в якому 1-й етап проходив скринінг на деменцію з використанням критеріїв Кроткого дослідження психічного стану для скринінгу деменції (MMSE-DS) [11], а на 2-му етапі діагностували деменцію з використанням клінічних критеріїв, викладених Консорціумом по створенню реєстру хвороби Альцгеймера (CERAD-K) [12] і CDR [13]. Діагноз деменції був поставлений відповідно до Діагностичного та статистичного керівництва з психічних розладів, четверте видання [14]. Для популяції з діагнозом деменція підтипи деменції на ХА і СД були виконані відповідно до Національного інституту неврологічних і комунікативних розладів і консультацій, критеріїв

асоціації хвороби Альцгеймера і зв'язку з розладами [15] і Критерії міжнародної асоціації за дослідженнями і дослідженням в області неврології [16]. ЛКР був визначений відповідно до переглянутих критеріїв консенсусу Міжнародної робочої групи з ЛКР [17]. Оціночне число пацієнтів з деменцією склало 703 968 осіб, що становить 9,95% випадків деменції серед похилих людей у віці 65 років і старше, зареєстрованих в НАСДЕК 2016 року. Неопрацьовані дані по кожному NaSDEK продемонстрували неперервний зростання деменції. Однак у нещодавньому звіті було проведено пряме порівняння NaSDEK 2008 і 2016 рр. з ідентичними використаними популяціями, а також стандартизацією за віком і пів (на основі структури населення 2015 р., отриманої від Національного статистичного управління Кореї), і зроблено висновок, що поширеність деменції зменшилася, хоча і незначно [7]. В 2016 р. Показник поширеності деменції по підтипам склав 7,07% для ХА, 0,83% для СД і 1,60% для інших типів деменції. З 2008 по 2016 р. поширеність ВБ постійно знижувалася, а поширеність ХА збільшилась; в результаті NaSDEK 2016 р. Повідомляється, що співвідношення ХА/СД становить приблизно 8,5: 1 серед похилих людей. Про цю дисоціуючу тенденцію в поширеності СД і ХА повідомлялося в попередніх дослідженнях. Поширеність в японській популяції продемонструвала збільшення ХА і відсутність змін СД [18]. Систематичний огляд поширення деменції в Кореї показав, що співвідношення ХА/СД змінилося з 1,96 на початку 1990-х до 4,13 наприкінці 2010-х [5]. Огляд також показав, що кількість важкої деменції знизилася, а більш легких форм деменції збільшилася. Поширеності важкості деменції в 2016 г. було наступним: 48,4% мали сумнівна деменцію (CDR 0,5), 27,6% - легку деменцію (CDR 1), 21,9% - помірну деменцію (CDR 2), 2,1% - важку деменцію (CDR 2). CDR 3) [7]. Збільшення долі легкої деменції приходить у більшості випадків, що дозволяє припустити, що ранній скринінг на деменцію та відповідна медична допомога набувають все більше значення. З іншого боку, ЛКР показали суперечливі тенденції, які можуть бути пов'язані з більш строгими методами діагностики суб'єктивного зниження когнітивних функцій.

Національний інститут деменції: KDO та «Деменція сьогодні»

Звіт KDO публікується щорічно з 2017 до 2020 року Міністерством охорони здоров'я та соціального забезпечення та NID [19-22]. Кожен KDO представляє дві різні кількості пацієнтів з деменцією: розрахункова кількість пацієнтів з деменцією та фактична кількість пацієнтів з діагнозом деменція. По-перше, оцінна кількість пацієнтів з деменцією розраховується так само, як і в останньому NaSDEK. Іншими словами, KDO конкретного року використовує дані NaSDEK 2016 та значення перепису населення за конкретний рік. Таким чином, значення KDO 2017 р. аналогічні значенням NaSDEK 2016. По-друге, кількість пацієнтів з діагнозом деменція отримана з пацієнтів, чий медичні записи в лікарнях були підтверджені NHIS як такі, що містять один із шести кодів хвороби (F00, F01, F02, G30, G31) на основі Глобальної деменції BOO3. Обсерваторія Крім того, кількість пацієнтів з ЛКР була отримана від пацієнтів, чий медичні записи були підтверджені NHIS як код захворювання F067. Як оцінна кількість випадків деменції, так і фактична кількість діагностованих пацієнтів з деменцією постійно збільшувалися між KDO 2017 та KDO 2020. Так само поширеність ЛКР постійно збільшувалася (Таблиця 1.2).

Існують великі відмінності між KDO 2017 року та іншими KDO через відмінності в джерелах даних; тобто в KDO 2017 використовувався коефіцієнт серйозності з NaSDEK 2016 року, в той час як в інших KDO використовувався коефіцієнт з NaSDEK 2012 року. Таким чином, при порівнянні тенденцій тяжкості деменції від KDO до іншого необхідна обережність.

#### Кількість людей із деменцією за даними NHIS

NHIS - це універсальна, обов'язкова, загальнонаціональна система медичного страхування з єдиним платником, яка охоплює приблизно 100% населення Кореї [23]. Як згадувалося раніше, зібрані дані репрезентують пацієнтів з діагностичним кодом деменції, які отримували стаціонарне або амбулаторне лікування. Існують варіації щодо визначення кодів діагнозів, первинних та вторинних діагнозів.

Таблиця 1.2 – Поширеність деменції за даними Корейської обсерваторії деменції (KDO) та веб-сайту Національного інституту деменції

	<b>КДО 2017</b>	<b>КДО 2018</b>	<b>КДО 2019</b>	<b>КДО 2020</b>	<b>Деменція сьогодні</b>
Рік	2016	2017	2018	2019	2021
Населення $\geq 65$ років	6 781 159	7 066 201	7 389 480	7 718 616	8 134 675
Кількість пацієнтів з діагнозом деменція	656 026	731 779	844 285	880 371	786 259
Кількість пацієнтів з діагнозом деменція $\geq 65$ років	596 104	661 048	761 364	786 184	-
Розрахункова популяція з деменцією $\geq 65$ років	661 707	705 473	750 488	794 280	840 192
Розрахункова поширеність деменції на рік (%)	9,76	9,98	10,16	10,29	10,33
Розрахункова поширеність ХА (%)	7,29	7,44	7,57	7,71	-
Розрахункова поширеність СД (%)	0,84	0,87	0,89	0,90	-
Тяжкість (%)					
Під питанням (CDR 0,5)	48,33	17,40	17,40	17,40	-
М'який (CDR 1)	27,59	41,40	41,40	41,40	-
Розрахункова поширеність деменції (%)					
У 2020 році	-	-	10,28	10,25	-
У 2030 році	-	-	10,56	10,48	-
У 2040 році	-	-	12,71	12,62	-
У 2050 році	-	-	16,09	15,91	-
Кількість пацієнтів з діагнозом ЛКР	1 521 835	1 590 702	1 668 243	1 751 988	-
Поширеність ЛКР	22,44	22,51	22,58	22,70	-

На відміну від даних, представлених у KDO та «Dementia Today», у звіті NHIS делірій, накладений на деменцію (F051). Він також включає коди, що застосовуються до заяв про розширене медичне страхування при тяжкій деменції: первинно-прогресуюча афазія без побіжності (G3102), первинно-прогресуюча логопенічна афазія (G3103), НЕК і прогресуюча ізольована афазія (G3103).

Таблиця 1.3 показує кількість пацієнтів з деменцією як з первинним, і з вторинним діагнозом. Для порівняння, Таблиця 3 містить значення з інших джерел даних за рік. Число людей з діагнозом деменція швидко зростає, що, як вважається, пов'язане зі зростаючим інтересом до деменції як з боку медицини, так і з боку широкого загалу. Порівняно з NaSDEK та КДО кількість пацієнтів з

первинним діагнозом деменції була нижчою у всі роки. З іншого боку, кількість пацієнтів, у яких деменція була діагностована як первинний або вторинний діагноз, була нижчою у 2008 р. та значно збільшилася після 2012 р. порівняно з даними NaSDEK та КДО. Це говорить про те, що фактичне число пацієнтів з деменцією може бути набагато вищим, ніж передбачалося раніше, що потребує більш активного підходу до діагностики пацієнтів із субклінічною або менш вираженою деменцією.

Таблиця 1.3 – Зведена інформація про поширеність деменції з різних джерел даних з 2008 по 2017 рік

	<b>2008 рік</b>	<b>2012 рік</b>	<b>2016 рік</b>	<b>2017 рік</b>
Деменція як основний діагноз зі звіту NHIS	202 319	366 229	537 414	647 638
Деменція як основний або додатковий діагноз із звіту NHIS	369 219	636 300	891 984	1 070 572
Деменція з використанням коду травми для політики зниження доплати зі звіту NHIS	-	430 784	525 168	-
Оцінка пацієнта з деменцією з NaSDEK	421 387	540 755	703 968	-
Деменція як основний діагноз 6 кодів хвороб із KDO	-	-	-	656 026

Офіційних звітів про захворюваність на деменцію на основі урядових даних немає. Захворюваність ХА та ЛКР у Кореї була зареєстрована у наступній субпопуляції NaSDEK 2008 [8,26]. Стандартизований за віком показник захворюваності на ХА та ЛКН на 1000 людино-років становив 7,9 та 28,1 відповідно серед людей віком 65 років та старших. Нещодавно Джанг та ін [27] повідомили про захворюваність на деменцію серед осіб у віці 60 років і старше з 2003 по 2015 рік, використовуючи групу NHIS Senior Cohort (NHISSC), яка являє собою дослідницьку базу даних, побудовану в когортному форматі, включаючи 10 населення у віці 60 років та старше. Національна база даних медичної інформації [28]. Рівень захворюваності на 100 000 людино-років становив 140,06 у 2004 р., 785,10 у 2008 р., 1 938,58 у 2012 р. та 2 218,25 у 2015 р. Цей швидкий ріст захворювання зі збільшенням поширеності деменції у Кореї, що спостерігається у західних країнах з високим рівнем доходу [29].

Цей огляд показує тенденцію до збільшення як поширеності, так і захворюваності на деменцію в Кореї з використанням репрезентативних урядових даних. Ці оновлені епідеміологічні дані будуть використовуватись посадовими особами громадської охорони здоров'я, медичними працівниками та політиками для розробки стратегій реабілітації та профілактики деменції. Крім того, використання різних джерел даних дозволяє значно розширити уявлення про деменцію.

Також, ми оцінили епідеміологію хвороби Альцгеймера та інших форм деменції в Китаї в період з 1990 по 2010 рік, щоб покращити оцінки тяжкості хвороби, проаналізувати тимчасові тенденції та обґрунтувати рішення в галузі політики охорони здоров'я, які стосуються швидкого старіння населення Китаю.

У нашому систематичному огляді ми провели пошук звітів про хворобу Альцгеймера або деменції в Китаї, опубліковані англійською мовою в період з 1990 по 2010 рік. Ми провели пошук у базах даних China National Knowledge Infrastructure, Wanfang та PubMed. Два дослідники незалежно оцінили визначення хвороби Альцгеймера та деменції: ми виключили дослідження, у яких не використовувалися міжнародно визнані визначення випадків. Ми також виключили огляди та погляди, дослідження без числових оцінок та дослідження, що не проводились у материковому Китаї. Ми використовували регресію Пуассона та демографічні дані ООН для оцінки поширеності (у дев'яти вікових групах), захворюваності та стандартизованого коефіцієнта смертності від деменції та її підтипів у Китаї у 1990, 2000 та 2010 роках.

Наш пошук дав 12 642 повідомлення, з яких 89 відповідали критеріям включення (75 оцінювали поширеність, 13 — захворюваність і 9 — смертність). Загалом у включених дослідженнях взяли участь 340 247 осіб, у яких зареєстровано 6357 випадків хвороби Альцгеймера. 254 367 осіб було обстежено на наявність інших форм деменції, з яких 3543 мали судинну деменцію, лобово-скроневу деменцію або деменцію з тільцями Леві. У 1990 р. поширеність усіх форм деменції становила 1,8% (95% ДІ 0,0–44,4) у віці 65–69 років та 42,1% (0,0–88,9) у віці 95–95 років. У 2010 р. поширеність становила 2,6% (0,0–

28,2) у віці 65-69 років та 60,5% (39,7-81,3) у віці 95-99 років. Число людей з деменцією в Китаї становило 3,68 млн (95% ДІ 2,22–5,14) у 1990 р., 5,62 млн (4,42–6,82) у 2000 р. та 9,19 млн (5,92-12,48) у 2010р. У цей же період кількість людей з хворобою Альцгеймера становила 1,93 млн (1,15-2,71) у 1990 р., 3,71 млн (2,84-4,58) осіб у 2000 р. та 5,69 млн (3,85 млн). -7,53) у 2010 р. Захворюваність на деменцію склала 9,87 випадки на 1000 людино-років, хворобою Альцгеймера - 6,25 випадки на 1000 людино-років, судинною деменцією - 2,42 випадки на 1000 людино-років. А інших рідкісних форм деменції - 0,46 випадків на 1000 людино-років. Ми отримали дані про смертність 1032 осіб із деменцією та 20 157 здорових людей з контрольної групи, за якими спостерігали протягом 3-7 років. Медіана стандартизованого коефіцієнта смертності становила 1,94:1 (міжквартильний інтервал 1,74-2,45). s - 6,25 випадків на 1000 людино-років, судинної деменції - 2,42 випадки на 1000 людино-років, інших рідкісних форм деменції - 0,46 випадків на 1000 людино-років. Ми отримали дані про смертність 1032 осіб із деменцією та 20 157 здорових людей з контрольної групи, за якими спостерігали протягом 3-7 років. Медіана стандартизованого коефіцієнта смертності становила 1,94:1 (міжквартильний інтервал 1,74-2,45). s - 6,25 випадків на 1000 людино-років, судинної деменції - 2,42 випадки на 1000 людино-років, інших рідкісних форм деменції - 0,46 випадків на 1000 людино-років. Ми отримали дані про смертність 1032 осіб з деменцією та 20 157 здорових людей з контрольної групи, за якими спостерігали протягом 3-7 років. Медіана стандартизованого коефіцієнта смертності становила 1,94:1 (міжквартильний інтервал 1,74-2,45).

Наш аналіз показує, що попередні оцінки тягаря деменції, засновані на невеликих наборах даних, могли недооцінювати тягар деменції у Китаї. Тягар деменції, мабуть, збільшується швидше, ніж зазвичай передбачає міжнародне співтовариство охорони здоров'я. Для боротьби з деменцією в країнах з низьким і середнім рівнем доходу необхідні швидкі та ефективні заходи у відповідь з боку уряду.



## **2 ЧИННИКИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ДЕМЕНЦІЙ**

### **2.1 Аналіз впливу чинників ризику розвитку хвороби Альцгеймера та інших форм деменцій**

Деменція відноситься до синдрому, який характеризується прогресуючим погіршенням когнітивних функцій. Нервово-психічні симптоми, такі як апатія, збудження та депресія, також поширені. Зі збільшенням втрати функцій пацієнт поступово втрачає свою незалежність. Згодом може знадобитися розміщення в будинку престарілих. Пацієнти з деменцією зазвичай виживають 7-10 років після появи симптомів. Деменція лягає величезним тягарем не лише на осіб, які доглядають за нею, але й на суспільство, і вже визначено основні проблеми цього століття. Епідеміологія відноситься до медичної науки, яка вивчає частоту захворювань. Мірами частоти, які часто використовуються в епідеміології, є поширеність і захворюваність. Поняття поширеності стосується кількості пацієнтів із захворюванням у певний момент часу, тоді як показники захворюваності відображають кількість нових випадків за певний час. Незважаючи на те, що знання про частоту захворювань є важливим для планувальників охорони здоров'я, саме по собі не є метою епідеміології.

Швидше, мета полягає в тому, щоб отримати розуміння механізмів, які викликають захворювання, щоб зрештою мати можливість вилікувати або запобігти хворобі. Таким чином, частоти вивчаються у зв'язку з детермінантами або факторами ризику. Незважаючи на те, що її називають «епідемією нашого століття», про епідеміологію деменції все ще напрочуд мало відомо. У цьому розділі буде подано короткий огляд епідеміології та факторів ризику деменції. Крім того, ми коментуємо деякі конкретні методологічні проблеми, пов'язані з дослідженнями деменції.

Синдром деменції може бути викликаний різними основними захворюваннями, кожне з яких характеризується певною сукупністю ознак і симптомів у поєднанні з передбачуваним основним субстратом нейропатології. Хвороба Альцгеймера (ХА) є найпоширенішою причиною деменції. Це

нейродегенеративний розлад, який, як правило, викликаний невротичними бляшками та нейрофібрилярними клубками, що накопичуються в мозку. Другою за поширеністю причиною деменції є судинна деменція (СД), яка може бути спричинена різними типами патології судин головного мозку, такими як «велика судина» (великі територіальні або стратегічні інфаркти) і «мала судина». (лакуни та гіперінтенсивність білої речовини). Інші часті причини деменції включають лобно-скроневу лобарну дегенерацію та деменцію з тільцями Леві. Часто важко (а то й неможливо) достовірно розрізнити підтипи деменції (ми повернемося до цього питання в розділі про методологічні питання). Тому епідеміологічні дослідження часто зосереджені на деменції в цілому, іноді даючи окремі цифри для двох найважливіших підтипів — ХА і СД.

Чинники ризику вивчаються, щоб з'ясувати основні механізми, що призводять до деменції. Впливаючи на ці фактори ризику, ми сподіваємося змінити перебіг хвороби. Дослідження факторів ризику деменції в основному зосереджені на ХА, оскільки це найчастіша причина деменції. Вік є найвідомішим фактором ризику розвитку деменції. Дослідження поширеності та захворюваності на деменцію та ХА постійно демонструють майже експоненціальне зростання з віком, оскільки оцінки поширеності та захворюваності подвоюються з кожним п'ятирічним збільшенням віку. Крім того, неодноразово було показано, що жіноча стать пов'язана з підвищеним ризиком ХА, особливо в літньому віці. Інші фактори ризику ХА включають генетичні та судинні фактори.

Деменція Альцгеймера є багатфакторним захворюванням, при якому літній вік є найсильнішим фактором ризику, що дозволяє припустити, що біологічні процеси, пов'язані зі старінням, можуть бути залучені до патогенезу захворювання. Крім того, сильний зв'язок ХА з віком може частково відобразити кумулятивний ефект різних факторів ризику та захисту протягом усього життя, включаючи вплив складних взаємодій генетичної схильності, психосоціальних факторів, біологічних факторів та впливу навколишнього середовища протягом усього життя. Дотримуючись різних етіологічних гіпотез, у Таблиці 2.1 наведено

основні чинники ризику та захисні чинники ХА. Докази від помірних до переконливих, більшість з епідеміологічних, нейровізуалізаційних та невропатологічних досліджень, підтверджують роль генетичних, судинних та психосоціальних факторів у розвитку ХА, у той час як докази етіологічної ролі інших факторів (наприклад, дієтичних чи харчових факторів, професійних захворювань). опромінення та запалення) змішаний або недостатній.

Таблиця 2.1 – Резюме чинників ризику та захисних чинників хвороби Альцгеймера за різних етіологічних гіпотез

Етіологічна гіпотеза	Зміст: чинники ризику та захисту	Епідеміологічні дані
Генетична схильність	Чинники ризику: алель АРОЕ ε4 та сімейна агрегація	Високий
Гіпотеза судинного шляху	Чинники ризику: високий кров'яний тиск у середньому віці та високий ІМТ, діабет, цереброваскулярні захворювання та куріння; Захисні фактори: вживання алкоголю в помірних кількостях та антигіпертензивна терапія.	Помірний або достатній
Психосоціальна гіпотеза	Захисні чинники: високий рівень освіти, розумово стимулююча діяльність, соціальна активність та багата соціальна мережа, фізична активність	Помірний або достатній
Харчова та дієтична гіпотеза	Дефіцит чинників ризику фолієвої кислоти, вітаміну В12 та антиоксидантів, (вітамінів А, Е та С); Захисні чинники: вживання риби (жирні кислоти омега-3) та овочів.	Недостатній або обмежений/змішаний
Інші (наприклад, токсичні або запальні чинники)	Чинники ризику: черепно-мозкові травми, професійна дія токсинів та електромагнітних полів, депресія, замісна гормональна терапія; Нестероїдні протизапальні препарати	Недостатній або обмежений/змішаний

### Генетичні чинники ризику

Лише невелика частина всіх людей з деменцією страждає від сімейної форми деменції, спричиненої аутосомно-домінантною мутацією. Було показано, що мутації в кількох генах (включаючи білок-попередник Аβ, пресенілін 1 і пресенілін 2) викликають ХА, але ці генетичні форми ХА становлять менше 5% усіх випадків [29]. Таким чином, більшість випадків ХА є «спорадичними».

Однак генетичні фактори також впливають на несімейні випадки ХА. Гіпотеза «загальне захворювання/поширений варіант» постулює, що загальні розлади, такі як ХА, також регулюються загальними варіантами ДНК. Ці варіанти значно підвищують ризик захворювання, але не є ні необхідними, ні достатніми, щоб фактично викликати певний розлад. Натомість ці гени ризику демонструють складні схеми взаємодії один з одним, а також із негенетичними змінними, змінюючи ризик захворювання. На сьогоднішній день у ХА виявлено лише один такий фактор. Ген аполіпротеїну Е представлений у трьох алельних формах (ε2, ε3 та ε4), з яких алель ε4 є фактором ризику ХА. АРОЕ ε4 сам по собі не є ні необхідним, ні достатнім для виникнення ХА, натомість діє як генетичний ризик-модифікатор. Добре відомий вплив віку на ХА змінюється АРОЕ, оскільки вік початку нижчий у позитивних АРОЕ ε4. Крім того, було припущено, що АРОЕ взаємодіє з судинними факторами ризику [30]. Також було вивчено кілька інших генів-кандидатів, багато з яких пов'язані з судинами, такі як ангіотензин-І перетворюючий фермент, холестерол-24-гідроксилаза та гени ферменту, що руйнує інсулін, але з суперечливими результатами.

#### Судинні чинники ризику

Існує багато доказів того, що судинні чинники відіграють роль у ХА. Судинні фактори ризику, такі як гіпертонія, цукровий діабет, ожиріння, високий рівень загального холестерин куріння та серцеві захворювання (наприклад, німі інфаркти головного мозку та ураження білої речовини) можуть бути пов'язані з підвищеним ризиком розвитку деменції [31].

Більш ранні перехресні дослідження часто повідомляли про нижчі показники поширеності ХА серед курців, ніж серед некурців [32]. Однак цей захисний ефект, ймовірно, був пов'язаний з вибірковою похибкою виживання, пов'язаною з курінням, оскільки курці пропорційно менші серед поширених випадків; коли було досліджено випадки ХА, такого ефекту не було. На відміну від перехресних досліджень багато подальших досліджень виявили значно підвищений ризик ХА, пов'язаний з курінням сигарет, особливо серед носіїв алелю АРОЕ ε4. Мета-аналіз наступних досліджень показав, що куріння в даний

час пов'язане підвищеним ризиком ХА (об'єднаний відносний ризик, 1,79; 95% ДІ, 1,43-2,23). Таким чином, на відміну від вихідної гіпотези можливого захисного ефекту, куріння сигарет фактично збільшує ризик ХА.

Також відомо, що зловживання алкоголем може спричинити «алкогольну деменцію» [33]. Шкідливий вплив надмірного вживання алкоголю впливає з дослідження, що передбачає, що у людей, що сильно п'ють, у середньому віці ризик розвитку деменції та ХА в літньому віці більш ніж утричі вищий, особливо серед носіїв алелю АРОЕ ε4. Навпаки, часто повідомлялося, що вживання алкоголю легкою і помірною мірою пов'язане зі зниженням частоти деменції та ХА, що призвело до гіпотези про те, що вживання алкоголю від легені до помірного може захистити від розвитку деменції [34]. Однак роль помірного вживання алкоголю при деменції залишається спірною, оскільки зворотний зв'язок може бути пов'язаний із упередженістю інформації, змішанням здорового способу життя та високого соціально-економічного статусу, різними підходами до оцінки споживання алкоголю або неправильною класифікацією результатів.

Дійсно, алкоголь може благотворно впливати на кілька серцево-судинних факторів, включаючи рівні ліпідів та ліпопротеїнів, а також запальні та гемостатичні чинники. Помірне вживання алкоголю пов'язане зі зниженням ризику серцево-судинних захворювань та може бути пов'язане з меншою кількістю інфарктів головного мозку. Крім того, було описано U-подібну залежність споживання алкоголю від тяжкості уражень білої речовини. З іншого боку, надмірне вживання алкоголю має явний згубний вплив на мозок, і навіть від легкого до помірного вживання алкоголю було пов'язано з посиленням атрофії мозку та зменшенням його обсягу [35].

Надмірна вага та ожиріння. Залежний від тривалості життя взаємозв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) та ризиком деменції був виявлений у систематичному огляді, так що більш високий ІМТ у середньому віці є фактором ризику для ХА та деменції, тоді як прискорене зниження ІМТ у літньому віці може передувати виникненню деменційних розладів [36]. Вищий ІМТ або ожиріння (особливо центральне ожиріння) у віці близько 50 років були пов'язані

з підвищеним ризиком розвитку деменції через 20–25 років. Довгострокове подальше дослідження американських чоловіків японського походження виявило більше зниження ІМТ приблизно за 10 років до початку деменції. Дослідження серцево-судинного здоров'я також дало уявлення про взаємозв'язок ІМТ та деменції в залежності від віку, при якій ожиріння в середньому віці (близько 50 років) було пов'язане з більш високим ризиком розвитку деменції у літньому віці, тоді як ІМТ вимірювали після 65 років. Була обернено пропорційна ризику деменції [37]. Відповідно до цих висновків, кілька подальших досліджень людей похилого віку показали, що прискорене зниження ІМТ було пов'язане з майбутнім розвитком ХА. Низький ІМТ у похилому віці був пов'язаний із вищим ризиком розвитку хвороби Альцгеймера у наступні 5–6 років.

Таким чином, низький ІМТ і втрата маси тіла в пізньому віці можуть бути інтерпретовані як маркери доклінічної ХА, особливо при вимірюванні всього за кілька років до клінічної діагностики захворювання.

Артеріальний тиск та гіпотензивна терапія. Підвищений артеріальний тиск у середньому віці, особливо неконтрольований високий артеріальний тиск у середньому віці, був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку деменції ХА з пізнім початком. Результати подальших досліджень артеріального тиску в літньому віці у зв'язку з ризиком деменції були суперечливими; кілька подальших досліджень, особливо з відносно коротким періодом спостереження (наприклад, <3 років), не виявили зв'язку або навіть зворотного зв'язку між рівнем артеріального тиску та ризиком деменції та ХА. Оскільки деменція має тривалий латентний період і артеріальний тиск може бути знижений на доклінічній стадії, відсутність або зворотний зв'язок можуть бути інтерпретовані як наслідок хворобливого процесу. Однак дослідження з більш тривалим періодом спостереження (наприклад, >6 років) також виявили зворотний зв'язок, припускаючи, що низький артеріальний тиск у похилому віці може сприяти розвитку або клінічним проявам деменції та ХА [38].

Продовжні дослідження неодноразово демонструють захисний ефект застосування антигіпертензивних препаратів проти деменції та ХА. Останні подальші дослідження показали, що захисний ефект антигіпертензивної терапії щодо деменції та ХА може залежати від тривалості лікування та вік, коли люди приймають ліки; більш очевидна ефективність спостерігалася серед людей молодшого віку (наприклад, <75 років) і тих, хто отримував тривале лікування [39]. Докази клінічних випробувань антигіпертензивної терапії та деменції узагальнено в розділі про випробування втручання щодо первинної профілактики. Антигіпертензивне лікування може захистити від деменції та ХА шляхом відстрочення атеросклеротичного процесу, зменшення кількості цереброваскулярних уражень і покращення церебральної перфузії. Також було припущено, що деякі антигіпертензивні засоби (наприклад, антагоністи кальцієвих каналів) можуть мати нейропротекторну дію. Нещодавнє невропатологічне дослідження виявило значно менші невропатологічні зміни, пов'язані з хворобою Альцгеймера (тобто, невритні бляшки та щільність нейрофібрилярних клубків) у групі медикаментозної гіпертензії, ніж у групі без гіпертензії, що може відображати сприятливий ефект антигіпертензивної терапії проти нейропатології, пов'язаної з ХА [40].

Високий рівень холестерину в сироватці крові та застосування препаратів, що знижують рівень холестерину (статинів). Високий рівень загального холестерину в сироватці крові в середньому віці був пов'язаний із підвищеним ризиком ХА у пізньому віці. Високий рівень холестерину в пізньому віці по відношенню до деменції та ХА є менш очевидним, з дослідженнями, що вказують або на відсутність зв'язку, або на зворотний зв'язок гіперхолестеринемії з подальшим розвитком ХА. Було запропоновано двонаправлений впливовий зв'язок між загальним холестерином у сироватці крові та деменцією; високий рівень загального холестерину в середньому віці є фактором ризику розвитку ХА і деменції через 20 років, але зниження рівня холестерину в сироватці крові після середнього віку може відображати поточні процеси захворювання і може бути маркером ХА і деменції в пізньому віці.

Модель зниження артеріального тиску та індекс маси тіла від середнього віку до літніх людей також описані, але зниження загального холестерину демонструє дещо інші закономірності [41]. Пов'язане з деменцією додаткове зниження артеріального тиску та ІМТ зазвичай стає помітним приблизно за 3-6 років до клінічних проявів захворювання, тоді як зниження загального холестерину, здається, починається набагато раніше та з менш очевидним прискоренням до початку деменції. Ці зміни може пояснити, принаймні частково, суперечливі результати поперечних і короткотермінових досліджень, а також досліджень, які вимірюють рівень холестерину в сироватці крові пізніше в житті.

На даний момент доступно мало інформації щодо ролі холестерину підтипу (ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів високої щільності та тригліцеридів) у ХА. Важливо відзначити, що сироватковий і мозковий холестерин є двома окремими групами, і зв'язки між ними не зовсім зрозумілі. Один із можливих шляхів представлений оксистеролами, монооксигенованими метаболітами холестерину, які мають унікальну здатність долати гематоенцефалічний бар'єр. Наявні на даний момент епідеміологічні та клінічні дані про використання препаратів, що знижують рівень ліпідів (стати́ни), і ризик ХА дають досить неоднозначна картина [42]. Декілька перехресних досліджень і досліджень типу «випадок-контроль» показали, що споживачі статинів мають значно нижчу поширеність ХА. Тоді як подальші дані Роттердамського дослідження показали, що використання статинів було пов'язане з меншим ризиком ХА незалежно від ліпофільності статинів, інші проспективні дослідження показали відсутність позитивного ефекту або лише помірне зниження ризику ХА, пов'язаного із застосуванням статинів [43]. Нейропатологічні дослідження також показали суперечливі висновки щодо того, чи пов'язано використання статинів із тягарем патологічних змін, пов'язаних з хворобою Альцгеймера, та інфаркти головного мозку [44]. Експериментальні дослідження показують, що статини можуть зменшувати вироблення  $\beta$ -амілоїду *in vitro* та *in vivo* [45]. Статини також мають різноманітні дії, які можуть сприяти центральній нервовій системі та знижувати ризик ХА, включаючи захист



ендотелію через дію на систему синтази оксиду азоту, антиоксидантну, протизапальну та антитромбоцитарну дію.

Харчові та дієтичні чинники. Кілька подальших досліджень повідомляли про зниження ризику ХА, пов'язаного зі збільшенням дієтичного або додаткового споживання антиоксидантів (наприклад, вітамінів Е та С), хоча також повідомлялося про деякі негативні висновки [46]. Крім того, дослідження показали, що більш висока прихильність до «середземноморської дієти» (тобто дієти з більшим споживанням риби, фруктів і овочів, багатих антиоксидантами) була пов'язана зі зниженим ризиком ХА незалежно від судинних шляхів. Крім того, неоднозначні результати були отримані щодо асоціація сироваткового вітаміну В12, фолієвої кислоти та гомоцистеїну з ризиком деменції та ХА [47]. Систематичний огляд зробив висновок, що добавки фолієвої кислоти та вітаміну В12 не впливають на когнітивні функції, хоча фолієва кислота та вітамін В12 ефективні для зниження сироваткового гомоцистеїну. Нарешті, було повідомлено, що дієта, багата насиченими жирами та холестеринном, підвищує ризик ХА тоді як поліненасичені жири кислоти та риба можуть захищати від деменції [48].

Ненасичені жирні кислоти можуть забезпечити захист завдяки протизапальним властивостям. Жирні кислоти також можуть відігравати роль у синтезі та плинності мембран нервових клітин, а також у синаптичній пластичності та дегенерації нейронів. Крім того, окислювальний стрес є однією з центральних особливостей мозку хвороби Альцгеймера. Крім того, можливо, добавки або дієта, багата антиоксидантами, такими як фрукти, овочі та вітаміни Е і С, можуть захистити від ХА.

Підвищений ризик не лише судинної деменції, але й нейродегенеративного типу деменції серед осіб з діабетом повідомлялося в кількох довготривалих дослідженнях, і ефект ризику був підтверджений систематичним оглядом [49]. Діабет середнього віку або більш тривалий діабет може відіграти вирішальну роль у розвитку деменції та ХА. Крім того, прикордонний стан, переддіабет або порушення толерантності до глюкози також пов'язані з підвищеним ризиком

розвитку деменції та ХА у дуже літніх людей. Такий зв'язок може відобразити довгостроковий прямий вплив неконтрольована гіперглікемія через нейродегенеративні зміни в головному мозку або вплив гіперінсулінемії чи порушення відповіді на інсулін, або через супутні захворювання, пов'язані з діабетом, такі як гіпертонія та дисліпідемія.

Встановлено, що метаболічний синдром, який є кластером багатьох судинних факторів ризику, що характеризуються порушеннями інсуліну, глюкози в крові, метаболізму ліпопротеїнів, гіпертензією та ожирінням, пов'язаний із збільшенням поширеності ХА у літньому фінському населенні. Однак, подальше дослідження багатоетнічної когорти літніх людей у США не виявило зв'язку між метаболічним синдромом ні з поширеним, ні з випадковим ХА, але два компоненти синдрому, діабет і гіперінсулінемія, були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ХА; автори дійшли висновку, що дослідження діабету та гіперінсулінемії окремо може бути кращим, ніж використання метаболічного синдрому як єдиного фактора для визначення ризику ХА [50].

Церебральні та серцево-судинні захворювання. Інсульт і навіть клінічно мовчазні інфаркти мозку та гіперінтенсивність білої речовини, які спостерігаються на магнітно-резонансній томографії (МРТ), значно підвищують ризик деменції та ХА, хоча стверджується, що спостережуваний зв'язок з ХА насправді відображає асоціація зі змішаним показала, що серцево-судинні захворювання пов'язані з підвищеною частотою деменції та ХА, причому найвищий ризик деменції спостерігався у людей із захворюванням периферичних артерій, що свідчить про те, що поширений периферичний атеросклероз є фактором ризику ХА. Інші серцево-судинні захворювання, (наприклад, фібриляція передсердь і серцева недостатність) і більш важкий атеросклероз, виміряний за допомогою щиколотково-плечового індексу, були пов'язані з деменцією, а також з ХА. Нейропатологічні дослідження показали, що цереброваскулярні ураження, атеросклероз і нейродегенеративні зміни в мозку часто співіснують і можуть бути збігаючими процесами, що збігаються,

щоб викликати оголошення негативного пошкодження старіючого мозку та сприяння клінічному прояву синдрому деменції [51].

Пояснення цих зв'язків включають: збіг загальних розладів у людей похилого віку; судинні та цереброваскулярні захворювання, що провокують ХА; адитивний або синергетичний (ХА+судинний) патогенез деменції; та неправильна класифікація судинної деменції як ХА. На даний момент навряд чи можна знайти відповідь на питання про первинну та вторинну патологію ХА. Механізми зв'язку судинних факторів ризику з ХА залишаються нез'ясованими. Вважається, що атеросклероз є одним із загальних механізмів, що опосередковує зв'язок між ХА та різними судинними факторами ризику. Однак статистичні моделі не змогли продемонструвати важливу роль посередника для атеросклерозу як одного загального чинника. Або показники екстракраніального атеросклерозу не підходять як проксі для внутрішньочерепного атеросклерозу, або існують інші механізми, за допомогою яких серцево-судинні фактори ризику пов'язані з ХА.

Систематичний огляд виявив, що психосоціальні чинники та активний інтегрований спосіб життя протягом усього життя можуть знизити ризик ХА і деменції. Ці чинники включають високу освіту в ранньому віці, високу складність роботи в дорослому житті, багату соціальну мережу в пізньому віці та високий рівень соціальної активності та більш часті участі у фізично та розумово стимулюючій діяльності [52].

Високий рівень освіти та соціально-економічний статус. У численних перехресних і лонгітюдних дослідженнях повідомлялося про зв'язок низької освіти з підвищеним ризиком деменції та ХА [53]. Освіта та соціально-економічний статус сильно корелюють; коли обидва показники досліджувалися одночасно, незалежний зв'язок був виявлений лише з освітою. Гіпотеза резерву була запропонована для інтерпретації цього зв'язку таким чином, що освіта може підвищити нервовий і когнітивний резерв, який може забезпечити компенсаторні механізми для боротьби з дегенеративними патологічними змінами в мозку, і, отже, відстрочують настання синдрому деменції. Крім того, освітні досягнення

можуть бути сурогатом або показником коефіцієнта інтелекту, життєвого середовища в ранньому віці та професійного впливу токсичних речовин у дорослому віці.

Ризик деменції та ХА також був підвищений у літніх людей із зростаючою соціальною ізоляцією та менш частими та незадовільними контактами з родичами та друзями [54]. Крім того, нещодавнє дослідження показало, що низький рівень нейротизму в поєднанні з високою екстраверсією є рисою особистості, пов'язаною з найнижчим ризиком деменції, а серед соціально ізольованих осіб навіть низький нейротизм сам по собі, здається, знижує ризик деменції. Нарешті, низька соціальна активність наприкінці життя та зниження соціальної активності від середнього до пізнього віку асоціювалися з удвічі підвищеним ризиком розвитку деменції та ХА у пізньому віці. Багаті соціальні мережі та висока соціальна активність передбачають кращу соціальну підтримку, що веде до кращого доступу до ресурсів і матеріалів товарів. Багаті та великі соціальні мережі також забезпечують афективну та інтелектуальну стимуляцію, яка може впливати на когнітивні функції та різні результати здоров'я через поведінкові, психологічні та фізіологічні шляхи.

Повідомлялося, що регулярні фізичні вправи пов'язані із затримкою розвитку деменції та ХА у когнітивно здорових людей похилого віку. У проекті Кунгсхольмен компонент фізичної активності, представлений у різних видах дозвілля, а не в спорті та будь-яких конкретних фізичних вправах, була пов'язана зі зниженням ризику деменції [55]. Крім того, діяльність низької інтенсивності, така як ходьба, може зменшити ризик деменції та зниження когнітивних функцій. Сильний захисний ефект регулярної фізичної активності в середньому віці проти розвитку деменції та ХА у пізньому віці. Повідомлялося про життя, особливо для людей з алелем АРОЕ ε4 [56]. Оскільки для досягнення високих рівнів фізичної підготовки можуть знадобитися роки, короткі періоди тренувань можуть не мати суттєвої користі для когнітивних процесів, але їх можна виявити в підгрупах когнітивні сфери, які більш чутливі до вікових декрементів. Фізична активність важлива не лише для зміцнення загального здоров'я та здоров'я

судин, але й для сприяння пластичності мозку, і вона також може впливати на кілька транскриптів генів і нейротрофічних факторів, які мають значення для підтримки когнітивних функцій [57].

Були досліджені різні типи розумово важкої діяльності, пов'язані з деменцією та ХА, включаючи в'язання, садівництво, танці, гру в настільні ігри та музичні інструменти, читання, соціальні та культурні заходи та перегляд спеціальних телевізійних програм, які часто показували захисні ефект [58]. Через культурні та індивідуальні відмінності у виборі конкретних видів діяльності деякі дослідники об'єднують розумово стимулюючі види діяльності в комбіновану оцінку, яка показала, що оцінка когнітивної діяльності, яка передбачає участь у семи типових видах діяльності з обробкою інформації як центральним компонентом, була пов'язана з зниженою ризиком ХА, навіть після контролю за алелем APOE ε4, захворюваннями та симптомами депресії [59]. Шведське дослідження близнюків показало, що більша складність роботи, і особливо складна робота з людьми, може знизити ризик ХА [60]. Канадський вивчення здоров'я та старіння виявило високу складність роботи бути пов'язана зі зниженим ризиком деменції, але переважно для судинної деменції [61]. На підтримку цих висновків нещодавнє дослідження нейровізуалізації припустило, що високий рівень складної розумової діяльності протягом життя корелює зі зниженою частотою атрофії гіпокампу [62].

Дано короткий огляд сучасних знань про поширеність, захворюваність і чинники ризику деменції. Хоча прогрес у розумінні деменції досягається, основні механізми, що спричиняють більшість деменцій, досі невідомі, а задовільні терапевтичні варіанти ще не доступні. Дослідженням деменції перешкоджають певні методологічні проблеми, властиві цьому розладу. Ці методологічні проблеми можуть впливати на результати досліджень і бути частково причиною мінливості результатів навчання. Не маючи наміру давати повний огляд методологічних питань, пов'язаних з вивченням деменції, ми хотіли б коротко торкнутися чотирьох важливих питань тут.

Найважливішою проблемою щодо вивчення деменції та ХА є визначення результату. Поки що не існує єдиного діагностичного тесту для ХА або більшості інших типів деменції. Діагноз ХА базується на клінічних критеріях і може бути класифікований як можливий, ймовірний або певний. Доступно кілька наборів критеріїв, серед яких критерії

Розлади та інсульт (NINCDS) і Асоціація хвороб Альцгеймера та пов'язаних з нею розладів (ADRDA), починаючи з 1984 року, є найбільш часто використовуваними [63]. Діагностичне дослідження деменції потребує часу та витрат. У великих популяційних дослідженнях неможливо оцінити кожного суб'єкта за допомогою повного діагностичного обстеження. Використання медичних записів для виявлення випадків призведе до недооцінки кількості осіб із деменцією, оскільки багато випадків деменції ніколи не діагностуються в офіційній обстановці.

Тому великі популяційні дослідження зазвичай використовують поетапний підхід для виявлення випадків. Більшість досліджень використовують один із двох можливих поетапних підходів. Усі суб'єкти оцінюються за допомогою скринінгового тесту. Лише ті, хто працює нижче певного граничного рівня, отримують розширену оцінку. Недоліком цього підходу є низька чутливість скринінгових тестів. Суб'єкти, які страждають від деменції, але мають показники, що перевищують пороговий рівень під час скринінгового тесту, пропускаються. Це можуть бути легкі випадки та особи з хорошим когнітивним резервом через, наприклад, високий рівень освіти. Підвибірка, стратифікована за певними характеристиками, такими як вік, стать і результати скринінгового тесту, отримує розширену діагностичну оцінку. Результати екстраполюються на всю вибірку. Для цього підходу характерним є той факт, що не всі випадки отримають розширену оцінку, що може призвести до недостатньої точності. Використання різних критеріїв для діагностики деменції та різноманітні підходи до операційної реалізації цих критеріїв у великих вибірках можуть призвести до дуже різних оцінок частоти. Складність діагностики легкої деменції може призвести до додаткової проблеми в дослідженнях

захворюваності, оскільки випадки, які є дуже легкими і тому не розпізнані на початковому етапі, можуть бути помилково зараховані як випадки під час подальшого спостереження, що призведе до необ'єктивних оцінок.

Другою — і пов'язаною — методологічною проблемою, властивою деменції, є підступний початок розладу. Нейропатологічні зміни, які зрештою призводять до клінічного синдрому деменції, можуть початися ще за десятиліття до того, як захворювання стане клінічно явним. За аналогією з нейропатологією, що поступово накопичується, перехід від здорового до дементного також відбувається поступово, а не різко. Момент діагностики деменції фактично довільний. Крім того, штучна дихотомія між здоровими та дементними не відповідає континууму когнітивних (дис)функцій. Концепція легкого когнітивного порушення (ЛКР) була розроблена для врахування перехідної фази між здоровою і деменційною. Однак введення таких понять, як ЛКР, лише зміщує проблему, оскільки кордони між здоровим і ЛКР, а також між ЛКР і деменцією залишаються такими ж. довільне і незрозуміле. Можливим рішенням було б відмовитися від довільного розрізнення між нормальними та дементними, а натомість використовувати постійний результат, такий як тест когнітивних функцій. Це мало б декілька переваг. По-перше, можна заощадити кошти та час, оскільки більше не потрібна велика діагностика. По-друге, скасовуючи штучну дихотомізацію на нормальних і божевільних, континуум когнітивного зниження стає більш справедливим. Цей підхід також дає можливість вивчати прогресування занепаду в осіб із деменцією.

Третя проблема відображає складний зв'язок між синдромом деменції та основними захворюваннями. Коли ми говоримо про ХА, ми маємо на увазі синдром, який характеризується прогресуючими проблемами пам'яті, які зазвичай мають прихований початок тощо. Однак у момент постановки діагнозу ХА ми припускаємо, що знаємо основний нейропатологічний субстрат — що є, невротичні бляшки та нейрофібрилярні клубки. Ми припускаємо, що знаємо це, тому що протягом життя неможливо безпосередньо виміряти нейропатологію. Фактично, посмертні дослідження показали, що це припущення в багатьох

випадках є хибним. У звіті MRC CFAS про перших 209 суб'єктів (48% з деменцією), які прийшли на розтин, патологія типу Альцгеймера та патологія судин були однаково поширеними, і обидва корелює з когнітивним зниженням. У більшості обстежених була змішана патологія [64]. Приблизно одна третина клінічно хворих на деменцію не відповідала нейропатологічним критеріям для певного ХА, тоді як така ж велика частка людей похилого віку без деменції відповідала цим критеріям. Невропатологічно розрізнення між різними типами деменції, і навіть між деменцією та недеменцією, здається дуже важко. Виникає питання: якщо клінічно розрізняти підтипи деменції корисно, невропатології може навіть не існувати. Кроком до прямого вимірювання хвороби, а не клінічного фенотипу, було б взяти біомаркери як результат досліджень. І нейровізуалізація, і цереброспінальна рідина можуть надати корисні сурогатні маркери, які дають більш пряме уявлення про патологію.

Таким чином оцінюється можливість співіснування різних типів патології в одному суб'єкті. Наприклад, результати магнітно-резонансної томографії (МРТ), що вказують на патологію типу Альцгеймера, і патологію судин можна оцінювати одночасно.

Дослідженням із поздовжнім планом надають перевагу над дослідженнями з поперечним планом з кількох причин. Цілком можливо, що інформація про фактори ризику може систематично відрізнятися між пацієнтами та контрольною групою. Дані пацієнта мають надходити від проксі-сервера, який може згадати історію хвороби інакше, ніж проксі-сервер або сам контроль. Крім того, поширеність визначається як кількістю нових випадків за певний період часу, так і тривалістю виживання пацієнтів після захворювання. За аналогією, результати поперечних досліджень можуть відображати внесок чинники ризику в розвиток деменції, а також у виживання після початку деменції.

Іншим важливим питанням у цьому відношенні є те, що чинники ризику можуть змінюватися з часом. Вплив чинників навколишнього середовища, таких як куріння, дієта, фізична активність і судинні захворювання, може змінюватися з часом як всередині окремої людини, так і в різних когортах народження. Такі



фактори ризику, як артеріальний тиск, змінюються з віком. Крім того, хвороба, якщо вона почалася, може, у свою чергу, впливати на фактор ризику. Наприклад, дієта людини з деменцією може змінитися, коли людина забуває регулярно їсти. Тому зв'язок між фактором ризику та хворобою може відрізнятись залежно від віку фактор ризику вимірюється відносно результату.

Вікові зміни чинники ризику ускладнюють причинно-наслідкові висновки щодо розвитку деменції. Дослідження артеріального тиску у зв'язку з деменцією є гарним прикладом того, як на зв'язок між факторами ризику та деменцією може вплинути момент вимірювання чинника ризику. Були суперечливі повідомлення, деякі дослідження припускали, що низький артеріальний тиск асоціюється з деменцією, тоді як інші повідомляють протилежне, а саме, що високий кров'яний тиск є чинником ризику деменції [65]. Важливим у цьому відношенні є те, що артеріальний тиск, як було показано, знижується внаслідок деменції. Тому важливо, щоб цей фактор ризику (артеріальний тиск) був виміряний до початку процесу захворювання. Однак до віку, з якого починається більшість досліджень старіння, тобто до 65 років, люди вже зазнали початкових нейропатологічних змін, які згодом призводять до деменції. Щойно почався процес захворювання (це можуть пройти роки, можливо, десятиліття, перш ніж деменція стане явною), вже занадто пізно вимірювати фактори ризику, оскільки хвороба, можливо, почала впливати на сам фактор ризику. Тому здається, що фактори ризику слід виміряти якомога раніше. На сьогоднішній день є кілька досліджень, які тривали понад 20 років [66]. Ці дослідження, що вимірюють фактори ризику середнього віку для прогнозування деменції у пізньому віці, пролили світло на гадану невідповідність у попередніх дослідженнях. Насправді суперечливі звіти щодо впливу артеріального тиску на розвиток деменції цілком можна пояснити моментом вимірювання чинника ризику. Перехресні дослідження показують, що низький кров'яний тиск пов'язаний із деменцією. Дослідження вимірювання артеріального тиску в середньому віці незмінно показали, що гіпертонія середнього віку пов'язана з деменцією в пізньому віці.

Огляд епідеміології деменції справді показує, що проблема суспільної охорони здоров'я деменції досягла масштабів епідемії. Він вражає приблизно 6% осіб старше 65 років і має значну поширеність, залежну від віку. Хоча деменція досить рідко зустрічається до 65 років, вона, звичайно, трапляється, і деменція завжди має бути диференціальна діагностика при обстеженні пацієнтів з когнітивними скаргами незалежно від віку. ХА є найпоширенішою формою деменції, відповідальною за приблизно 60–70% випадків. СД є другою за значимістю причиною, на яку припадає 15–20%.

У віковій групі 65–69 років щорічно реєструється більше двох нових випадків на 1000 осіб. Це число зростає майже експоненціально з віком, доки у віці старше 90 років з 1000 осіб можна очікувати 70 нових випадків деменції щороку.

Таким чином, до чинників ризику деменції належать вік і жіноча стать, особливо в старшому віці. Крім того, важливу роль відіграють генетичні фактори (APOE ε4) і судинні фактори ризику. Методологічні проблеми, пов'язані з дослідженнями деменції, включають складну діагностичну процедуру, прихований початок і зв'язок між клінічним синдромом і захворюванням, що визначається основною невропатологією. Нарешті, стверджується, що подовжнім дослідженням слід віддавати перевагу над дослідженнями поперечних перерізів.

## **2.2 Інші етіологічні гіпотези (запалення, токсичний вплив та інші чинники) хвороби Альцгеймера**

Запалення високий рівень С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові в середньому віці був пов'язаний із підвищеним ризиком як типу Альцгеймера, так і судинної деменції, що свідчить про те, що маркери запалення можуть відображати як периферичне захворювання, так і церебральні механізми, пов'язані з деменцією, і що ці процеси є вимірювані протягом тривалого часу до прояву деменції. Подальші дослідження літніх людей також показали зв'язок сироваткових запальних маркерів (наприклад, СРБ та інтерлейкіну-6), вимірюваних

у старшому віці, з підвищеною частотою деменції та ХА [67]. Як додаткові докази, що підтверджують участь запального процесу в ХА і деменції, нещодавні подальші дослідження та систематичний огляд обсерваційних досліджень роблять висновок, що тривале застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗЗ (наприклад, > 2 років) може мати сприятливий вплив на ХА і деменція [68,69]. Крім того, експериментальні дослідження показали, що невритичні бляшки в мозку пов'язані із запальними білками. Видається правдоподібним припустити, що запальні механізми можуть відігравати певну роль у процесах, що призводять до нейродегенерації. Проте невропатологічні дослідження не виявили жодних доказів зв'язку між застосуванням НПЗЗ та зменшенням тягаря патологічних змін ХА. Крім того, результати клінічного випробування протизапальних препаратів (целекоксибу або напроксену) для профілактики ХА, яке було призупинено через підвищені серцево-судинні ризики, пов'язані з целекоксибом, не продемонстрували жодного позитивного ефекту від використання цих препаратів проти ХА, натомість спостерігався підвищений ризик ХА, пов'язаний із медикаментозною терапією [70].

У деяких дослідженнях фізична робота як основна професія протягом життя була пов'язана з ХА і деменцією, що свідчить про можливий вплив професійного токсичного впливу на розвиток розладів деменції. Професійний вплив важких металів, таких як алюміній і ртуть, вважається фактором ризику ХА, і навіть велике споживання алюмінію з питною водою може бути чинником ризику ХА [71]. Однак це не підтверджено [72]. Крім того, професійний вплив електромагнітних полів надзвичайно низької частоти (ELF-EMF) був пов'язаний із підвищеним ризиком деменції та ХА [73,74,75].

Інші чинники. По-перше, черепно-мозкові травми були широко поширені досліджено як можливий чинники ризику ХА. Метааналіз досліджень типу «випадок-контроль» підтвердив зв'язок між попередньою травмою голови в анамнезі та ризиком розвитку ХА. Навпаки, деякі лонгітюдні дослідження показали, що ризик ХА не був пов'язаний із травмою голови або пов'язаний лише з важкою травмою голови [76]. По-друге, про зв'язок між заміною

гормональною терапією та зниженням ризику деменції та ХА серед жінок у постменопаузі часто повідомлялося в численних обсерваційних дослідженнях до 2004 року, коли замість захисного ефекту спостерігалось значне підвищення ризику деменції, пов'язаного з терапією естрогенами. виявлено в дослідженні жіночого здоров'я [77,78]. Нарешті, кілька досліджень повідомляли про зв'язок між депресією та підвищеним ризиком подальшого розвитку деменції та ХА, але залишається дискусійним щодо того, чи є депресія доклінічним симптомом чи чистим фактором ризику деменції та ХА.

## ВИСНОВКИ

За результатами дослідження можна зробити наступні висновки.

Огляд епідеміології, поширеності та чинників деменції справді показує, що проблема суспільної охорони здоров'я деменції досягла масштабів епідемії. Він вражає приблизно 6% осіб старше 65 років і має значну поширеність, залежну від віку. Хоча деменція є досить рідкісним явищем до 65 років, вона, звичайно, трапляється, і деменція завжди повинна бути в диференціальній діагностиці при оцінці пацієнтів з когнітивними скаргами, незалежно від віку. ХА є найпоширенішою формою деменції, відповідальною за приблизно 60–70% випадків. СД є другою за значимістю причиною, на яку припадає 15–20%.

У віковій групі 65–69 років щорічно реєструється більше двох нових випадків на 1000 осіб. Це число зростає майже експоненціально з віком, доки у віці старше 90 років з 1000 осіб можна очікувати 70 нових випадків деменції щороку.

Чинниками ризику розвитку деменції є вік і жіноча стать, особливо в старшому віці. Крім того, важливу роль відіграють генетичні фактори (APOEε4) і судинні фактори ризику.

Методологічні проблеми, пов'язані з дослідженнями деменції, включають: 1) складну діагностичну процедуру; 2) прихований початок; 3) зв'язок між клінічним синдромом і хворобою, як це визначено основною нейропатологією.

Багатопрофільні інтервенційні дослідження необхідні для визначення того, як превентивні стратегії, спрямовані на оптимальний контроль множинних судинних факторів і порушень, а також підтримання активного способу життя, ефективні проти деменції і хвороби Альцгеймера.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Am Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM-5)* Washington, DC: Am Psychiatric Association; 2013.
2. World Health Organization. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2021. Fact sheets of dementia. Available from: [https:// www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia).
3. Statistics Korea. Daejeon, Korea: Statistics Korea; 2021. Statistics on the aged [Internet]. Available from: [https://kostat.go.kr/portal/korea/kor\\_nw/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=403253](https://kostat.go.kr/portal/korea/kor_nw/1/1/index.board?bmode=read&aSeq=403253).
4. Shon C, Yoon H. Health-economic burden of dementia in South Korea. *BMC Geriatr.* 2021;21:549.
5. Kim YJ, Han JW, So YS, Seo JY, Kim KY, Kim KW. Prevalence and trends of dementia in Korea: a systematic review and meta-analysis. *J Korean Med Sci.* 2014;29:903–12.
6. National Institute of Dementia. Seoul, Korea: National Institute of Dementia; 2022. Dementia today. Available from: [https://www.nid.or.kr/info/today\\_list.aspx](https://www.nid.or.kr/info/today_list.aspx).
7. Kim KW, Suh SW, Kim YJ. An 8- year comparison of dementia prevalence in Korea: results from the nationwide survey on dementia epidemiology of Korea, 2008 and 2016: epidemiology/prevalence, incidence, and outcomes of MCI and dementia. *Alzheimers Dement.* 2020;16:e041839.
8. Kim KW, Park JH, Kim MH, Kim MD, Kim BJ, Kim SK, et al. A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. *J Alzheimers Dis.* 2011;23:281–91.
9. Ministry of Health and Welfare. *2012 nationwide survey on the dementia epidemiology of Korea.* Seoul, Kore: Ministry of Health and Welfare; 2012. pp. 83–151.

10. National Institute of Dementia. Seoul, Korea: National Institute of Dementia; 2016. 2016 nationwide survey on the dementia epidemiology of Korea. [https://www.nid.or.kr/info/dataroom\\_view.aspx?bid=182](https://www.nid.or.kr/info/dataroom_view.aspx?bid=182).
11. Han JW, Kim TH, Jhoo JH, Park JH, Kim JL, Ryu SH, et al. A normative study of the Mini-Mental State Examination for Dementia Screening (MMSE-DS) and its short form (SMMSE-DS) in the Korean elderly. *J Korean Geriatr Psychiatry*. 2010;14:27–37.
12. Lee JH, Lee KU, Lee DY, Kim KW, Jhoo JH, Kim JH, et al. Development of the Korean version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K): clinical and neuropsychological assessment batteries. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2002;57:P47–53.
13. Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): current version and. *Young*. 1991;41:1588–92.
14. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, third edition (DSM-III)* Washington, DC: American Psychiatric Association; 1980.
15. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34:939–44.
16. Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, Masdeu JC, Garcia JH, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*. 1993;43:250–60.
17. Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, Jelic V, Fratiglioni L, Wahlund LO, et al. Mild cognitive impairment: beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*. 2004;256:240–6.
18. Ohara T, Hata J, Yoshida D, Mukai N, Nagata M, Iwaki T, et al. Trends in dementia prevalence, incidence, and survival rate in a Japanese community. *Neurology*. 2017;88:1925–32.

19. National Institute of Dementia . *Korea Dementia Observatory 2020*. Seoul, Korea: National Institute of Dementia; 2021.
20. National Institute of Dementia . *Korea Dementia Observatory 2017*. Seoul, Korea: National Institute of Dementia; 2017.
21. National Institute of Dementia. *Korea Dementia Observatory 2018*. Seoul, Korea: National Institute of Dementia; 2018.
22. National Institute of Dementia. *Korea Dementia Observatory 2019*. Seoul, Korea: National Institute of Dementia; 2020.
23. Seong SC, Kim YY, Khang YH, Park JH, Kang HJ, Lee H, et al. Data Resource Profile: The National Health Information Database of the National Health Insurance Service in South Korea. *Int J Epidemiol*. 2017;46:799–800.
24. Health Insurance Review and Assessment Service. *Analysis of medical use of dementia patients*. Wonju, Korea: Health Insurance Review and Assessment Service; 2018.
25. National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency. *Development of a methodology for estimating financial needs related to dementia*. Seoul, Korea: National Evidence-based Healthcare Collaborating Agency; 2017.
26. Bae JB, Kim YJ, Han JW, Kim TH, Park JH, Lee SB, et al. Incidence of and risk factors for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment in Korean elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2015;39:105–15.
27. J ang JW, Park JH, Kim S, Lee SH, Lee SH, Kim YJ. Prevalence and incidence of dementia in South Korea: a nationwide analysis of the National Health Insurance Service Senior Cohort. *J Clin Neurol*. 2021;17:249–56.
28. Kim YI, Kim YY, Yoon JL, Won CW, Ha S, Cho KD, et al. Cohort Profile: National health insurance servicesenior (NHIS-senior) cohort in Korea. *BMJ Open*. 2019;9:e024344.
29. Wu YT, Beiser AS, Breteler MM, Fratiglioni L, Helmer C, Hendrie HC, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:327–39.



30. Bermejo-Pareja F, Benito-León J, Vega S, Medrano MJ, Román GC, Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group Incidence and subtypes of dementia in three elderly populations of central Spain. *J Neurol Sci.* 2008;264(1–2):63–72.
31. Lobo A, Lopez-Anton R, Santabàrbara J, et al. Incidence and lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease in a southern European population. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;124(5):372–383.
32. López-Pousa S, Vilalta-Franch J, Llinàs-Regla J, Garre-Olmo J, Román GC. Incidence of dementia in a rural community in Spain: the Girona cohort study. *Neuroepidemiology.* 2004;23(4):170–177.
33. Skinner T, Scott I, Martin J. Diagnostic errors in older patients: a systematic review of incidence and potential causes in seven prevalent diseases. *Int J Gen Med.* 2016;9:137–146.
34. Lang L, Clifford A, Wei L, et al. Prevalence and determinants of undetected dementia in the community: a systematic literature review and a meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(2):e011146–011148.
35. Pi J, Olivé JM, Roca J, Masana L. Prevalence of dementia in a semi-rural population of Catalunya, Spain. *Neuroepidemiology.* 1996;15(1):33–41.
36. Gavrilă D, Antúnez C, Tormo MJ, et al. Prevalence of dementia and cognitive impairment in southeastern Spain: the Ariadna study. *Acta Neurol Scand.* 2009;120(5):300–307.
37. García García FJ, Sánchez Ayala MI, A PM. The prevalence of dementia and its main subtypes in subjects older than 65 years: impact of occupation and education. The Toledo Study. *Med Clin (Barc)* 2001;116(11):401–407. Spanish <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11333686>.
38. Fernández M, Castro-Flores J, Perez-de Las Heras S, Mandaluniz-Lekumberri A, Gordejuela M, Zarranz J. [Prevalence of dementia in the elderly aged above 65 in a district in the Basque Country] *Rev Neurol.* 2008;46(2):89–96.

39. Lobo A, Launer LJ, Fratiglioni L, et al. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts. Neurologic diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S4–9.
40. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63–75.
41. Bacigalupo I, Mayer F, Lacorte E. A systematic review and meta-analysis on the prevalence of dementia in Europe: estimates from the Highest-Quality studies adopting the DSM IV diagnostic criteria. *J Alzheimers Dis*. 2018;66(4):1471–1481.
42. Matthews FE, Arthur A, Barnes LE, et al. A two-decade comparison of prevalence of dementia in individuals aged 65 years and older from three geographical areas of England: results of the cognitive function and Ageing Study I and II. *Lancet*. 2013;382(9902):1405–1412.
43. Gonçalves-Pereira M, Cardoso A, Verdelho A, et al. The prevalence of dementia in a Portuguese community sample: a 10/66 dementia research Group study. *BMC Geriatr*. 2017;17(1):261.
44. Kosmidis MH, Vlachos GS, Anastasiou CA, et al. Dementia prevalence in Greece: The Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet (HELIAD) *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2018;32(3):232–239.
45. Roehr S, Pabst A, Luck T, Riedel-Heller SG. Is dementia incidence declining in high-income countries? A systematic review and metaanalysis. *Clin Epidemiol*. 2018;10:1233–1247.
46. Langa KM, Larson EB, Crimmins EM, et al. A comparison of the prevalence of dementia in the United States in 2000 and 2012. *JAMA Intern Med*. 2017;177(1):51.
47. Lobo A, Saz P, Marcos G, et al. Prevalence of dementia in a southern European population in two different time periods: the ZARADEMP project. *Acta Psychiatr Scand*. 2007;116(4):299–307.

48. Craik FI, Bialystok E, Freedman M. Delaying the onset of Alzheimer disease: bilingualism as a form of cognitive reserve. *Neurology*. 2010;75(19):1726–1729.
49. Phung TK, Waltoft BL, Kessing LV, Mortensen PB, Waldemar G. Time trend in diagnosing dementia in secondary care. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;29(2):146–153.
50. *Database - Eurostat*. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>.
51. Vilalta-Franch J, Garre-Olmo J, López-Pousa S, et al. [Feasibility of a telemedicine support system for diagnosing dementia in primary care] *Rev Neurol*. 2012;55(5):263–269.
52. Rait G, Walters K, Bottomley C, Petersen I, Iliffe S, Nazareth I. Survival of people with clinical diagnosis of dementia in primary care: cohort study. *BMJ*. 2010;341:c3584.
53. Sharp ES, Gatz M. Relationship between education and dementia: an updated systematic review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2011;25(4):289–304.
54. Gascón-Bayarri J, Reñé R, del Barrio JL, et al. Prevalence of dementia subtypes in El Prat de Llobregat, Catalonia, Spain: the PRATICON study. *Neuroepidemiology*. 2007;28(4):224–234.
55. Larson EB., Wang L., Bowen JD., et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. 2006;144:73–81.
56. Huang W., Qiu C., von Strauss E., Winblad B., Fratiglioni L. APOE genotype, family history of dementia, and Alzheimer disease risk: a 6-year follow-up study. *Arch Neurol*. 2004;61:1930–1934.
57. Abbott RD., White LR., Ross GW., Masaki KH., Curb JD., Petrovitch H. Walking and dementia in physically capable elderly men. *JAMA*. 2004;292:1447–1453.
58. Rovio S., Kåreholt I., Helkala EL., et al. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2005;4:705–711.
59. Verghese J., Lipton RB., Katz MJ., et al. Leisure activities and the risk of dementia in the elderly. *N Engl J Med*. 2003;348:2508–2516.

60. Crowe M., Andel R., Pedersen NL., Johansson B., Gatz M. Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2003;58:P249–P255.
61. Wilson RS., Bennett DA., Bienias JL., Aggarwal NT., et al. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. *Neurology.* 2002;59:1910–1914.
62. Wilson RS., Mendes De Leon CF., Barnes LL., et al. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA.* 2002;287:742–748.
63. Kim KW, Suh SW, Kim YJ. An 8- year comparison of dementia prevalence in Korea: results from the nationwide survey on dementia epidemiology of Korea, 2008 and 2016: epidemiology/prevalence, incidence, and outcomes of MCI and dementia. *Alzheimers Dement.* 2020;16:e041839.
64. Kim KW, Park JH, Kim MH, Kim MD, Kim BJ, Kim SK, et al. A nationwide survey on the prevalence of dementia and mild cognitive impairment in South Korea. *J Alzheimers Dis.* 2011;23:281–91.
65. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials.* 2006;1:e33.
66. Vogelgsang J, Wolff-Menzler C, Kis B, Abdel-Hamid M, Wiltfang J, Hessmann P. Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia compared to a psychiatric control cohort. *Psychogeriatrics.* 2018 Sep;18(5):393-401.
67. Schmidt R., Schmidt H., Curb JD., Masaki K., White LR., Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu-Asia Aging Study. *Ann Neurol.* 2002;52:168–174.
68. Engelhart MJ., Geerlings ML., Meijer J., et al. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: the Rotterdam study. *Arch Neurol.* 2004;61:668–672.
69. Tan ZS., Beiser AS., Vasan RS., et al. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology.* 2007;68:1902–1908.

70. Etminan M., Gill S., Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2003;327:128.
71. Szekely CA., Breitner JC., Fitzpatrick AL., et al. NSAID use and dementia risk in the Cardiovascular Health Study: role of APOE and NSAID type. *Neurology*. 2008;70:17–24.
72. Arvanitakis Z., Grodstein F., Bienias JL., et al., Bennett DA. Relation of NSAIDs to incident AD, change in cognitive function, and AD pathology. *Neurology*. 2008;70:2219–2225.
73. ADAPT Research Group. Cardiovascular and cerebrovascular events in the randomized, controlled Alzheimer's Disease Anti-Inflammatory Prevention Trial (ADAPT). *PLoS Clin Trials*. 2006;1:e33.
74. Lyketsos CG., Breitner JC., Green RC., et al. Naproxen and celecoxib do not prevent AD in early results from a randomized controlled trial. *Neurology*. 2007;68:1800–1808.
75. Martin BK., Szekely C., Brandt J., et al. Cognitive function over time in the Alzheimer's Disease Anti-inflammatory Prevention Trial (ADAPT): results of a randomized, controlled trial of naproxen and celecoxib. *Arch Neurol*. 2008;65:896–905.
76. Qiu C., Karp A., von Strauss E., Winblad B., Fratiglioni L., Bellander T. Lifetime principal occupation and risk of Alzheimer's disease in the Kungsholmen project. *Am J Ind Med*. 2003;43:204–211.
77. Rondeau V., Jacqmin-Gadda H., Commenges D., Helmer C., Dartigues JF. Aluminum and silica in drinking water and the risk of Alzheimer's disease or cognitive decline: findings from 15-year follow-up of the PAQUID cohort. *Am J Epidemiol*. 2009;169:489–496.
78. Perl DP., Moalem S. Aluminum and Alzheimer's disease, a personal perspective after 25 years. *J Alzheimers Dis*. 2006;9 (3 suppl):291–300.
79. Feychting M., Jonsson F., Pedersen NL., Ahlbom A. Occupational magnetic field exposure and neurodegenerative disease. *Epidemiology*. 2003;14:413–419.