

## **Czynniki sercowo-naczyniowe w zaburzeniach otępiennych**

### **Cardiovascular factors in dementia**

Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wiekui Podeszłego,  
Gdański Uniwersytet Medyczny

#### **Summary**

Dementia affects a significant portion of the population of elderly people and thus has become one of the most important health problems. At the same time, people with dementia are more likely to be also affected by concomitant diseases. Cardiovascular factors seem to be of particular importance. It has been shown that problems regarding blood pressure as well as lipid and carbohydrate metabolism play a crucial role for the rate of cognitive deterioration in elderly individuals in both vascular cognitive impairments and primary degenerative impairments (e.g., Alzheimer's disease). A clear relationship is observed between vascular pathology and degenerative processes in the brain. The period of life in which the exposure to cardiovascular factors occurs seems to be key, and these relationships are best documented in middle age. With aging, their importance as factors accelerating the progression of cognitive impairments seems to diminish, especially in Alzheimer-type dementia. Research on the importance of comorbidity in dementia processes may be crucial for the development of prevention and therapy programs for dementia.

**Słowa kluczowe:** otępienie, czynniki ryzyka

**Key words:** dementia, risk factors

#### **Wstęp**

Wraz ze wzrostem średniego wieku populacji zwiększa się częstość występowania otępień, które już obecnie stanowią istotny problem socjoekonomiczny i znaczne obciążenie tak dla systemów opieki, jak i – w szczególności – opiekunów osób chorych. Zaburzenia demencyjne zwykle poprzedzone są rozmaicie długim okresem obniżonej sprawności poznawczej [1–3]. Tempo narastania zaburzeń poznawczych uwarunkowane jest wieloma czynnikami. Należą do nich oprócz wieku również obciążenie rodzinne [4, 5] oraz obecność pewnych czynników genetycznych, np. allelu ε4 apolipoproteiny [6]. Żaden z tych czynników nie może być jednak modyfikowany przez celowe dzia-

łania. Dlatego też wysiłki powinny zmierzać do określenia czynników potencjalnie modyfikowalnych, które przyspieszają proces deterioracji poznawczej. Według Lancet Commission on Dementia Prevention, Intervention and Care nawet 35% wszystkich przypadków demencji jest w istotny sposób podatnych na oddziaływania mające na celu modyfikacje czynników ryzyka [7].

Procesy prowadzące do zmian histopatologicznych będących istotą zaburzeń otępiennych rozpoczynają się wiele lat, jeżeli nie dziesięcioleci, przed klinicznym początkiem choroby [8]. Wprowadzenie działań profilaktycznych dopiero w okresie starości może być zbyt późne. Przyjmuje się, że nie więcej niż u 5% osób z otępieniem można wskazać na ewidentne uwarunkowanie genetyczne, wszyscy pozostali chorzy kwalifikowani są jako tzw. sporadyczne postacie choroby, u których podłoża leży konstelacja wielu czynników patogenetycznych [9]. W znacznej części są to czynniki modyfikowalne, co może mieć istotne znaczenie dla działań prewencyjnych skierowanych przeciwko dalszej progresji zaburzeń poznawczych.

Występowanie innych schorzeń, niezwiązanych bezpośrednio z ośrodkowym układem nerwowym, było w przeszłości mało docenianym elementem patogenetycznym procesów otępiennych [10]. Tymczasem u osób z otępieniem stwierdza się znacząco częstsze występowanie schorzeń towarzyszących [11]. Ich obecność w wieloraki sposób rzutuje na przebieg demencji. Pogarszają one funkcjonowanie pacjenta i utrudniają opiekę nad nim oraz ograniczają potencjalne możliwości terapeutyczne. Ponadto mogą mieć związek z mechanizmami patogenetycznymi leżącymi u podstaw procesów otępiennych [12]. W części badań zwrócono uwagę, że współchorobowość wiązała się z większą progresją zaburzeń poznawczych [10]. Na podstawie badań epidemiologicznych wskazano na związek nadciśnienia tętniczego, cukrzycy oraz hiperlipidemii z deterioracją poznawczą. Dotyczyło to zaburzeń poznawczych pierwotnie uwarunkowanych zarówno procesami naczyniowymi, jak i zwyrodnieniowymi (np. choroby Alzheimera) [13–16]. Czynniki sercowo-naczyniowe nie są jedynymi mającymi znaczenie dla progresji zaburzeń poznawczych, oprócz nich wskazuje się na rolę chorób układu oddechowego, wątroby (marskość) i nerek [17]. Jednak czynnikom ryzyka dla chorób serca i naczyń w patogenezie procesów otępiennych poświęcono najwięcej badań, stąd relatywnie więcej o nich wiadomo. Postuluje się kilka mechanizmów naczyniopochodnych przyczyniających się do akceleracji zmian zwyrodnieniowych. Jedna z hipotez zakłada, że z powodu rozszczelnienia bariery krew–mózg u starzejącego się człowieka i wcześniejszej immunizacji ustroju (np. podczas urazu czaszkowego) dochodzi do reakcji immunologicznych, których wynikiem jest niszczenie komórek mózgowych. Faktem jest, że liczba uszkodzonych naczyń mikrokrążenia koreluje ze złogami amyloidu w korze mózgowej [18].

### Nadciśnienie tętnicze

Na związek nadciśnienia tętniczego z szybszą progresją zaburzeń poznawczych zwracano uwagę wielokrotnie. Postuluje się, że każda redukcja o 10 mm hg tak ciśnienia skurczowego, jak i rozkurczowego odzwierciedla się w widocznej redukcji ryzyka wystąpienia otępienia [19]. Ponadto leczenie środkami diuretycznymi miało redukować

ryzyko rozwoju otępienia [20]. Związek nadciśnienia tętniczego z progresją zaburzeń poznawczych jest najbardziej widoczny, kiedy w okresie poprzedzającym początek otępienia dominują problemy dotyczące funkcji poznawczych innych niż pamięć (np. funkcje wykonawcze, myślenie, uwaga) [21].

Przy czym nie wszystkie badania potwierdzają powyższy związek. W wielu pracach nie wykazano związku z nadciśnieniem, a w nielicznych publikacjach wskazano nawet na wzrost ciśnienia jako czynnik zmniejszający ryzyko rozwoju otępienia [22, 23]. Metaanalizy dotychczas prowadzonych badań w znacznej części pozwoliły wyjaśnić przyczynę owych sprzeczności w uzyskiwanych wynikach. Wyniki wprawdzie potwierdzają fakt, że leczenie nadciśnienia tętniczego przyczynia się do zmniejszenia nasilania się zaburzeń otępiennych, lecz kluczowe znaczenie ma okres życia, w którym taka terapia była prowadzona [24]. O ile dla osób około 50. r.ż. taki związek zachodzi, o tyle kontynuacja leczenia nadciśnienia w późnych okresach życia może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia otępienia [25]. Naturalnie samo stosowanie leczenia może wynikać z różnych okoliczności i nie zawsze jest równoznaczne z uzyskaniem trwale obniżonego ciśnienia. Jednak na podstawie badań, w których monitorowano już bezpośrednio wartości ciśnienia tętniczego, można stwierdzić, że choć nadciśnienie tętnicze u osób w wieku średnim (ok. 50. r.ż.) można uznać za czynnik ryzyka otępienia, to u osób starszych umiarkowanie podniesione ciśnienie zalicza się do czynników protekcyjnych [26, 27]. Nawiasem mówiąc, podobną zależność obserwuje się w odniesieniu do problemu nadwagi, która jest czynnikiem ryzyka, ale u osób w wieku średnim, natomiast u osób starszych łączona jest z pomyślniejszą prognozą [28]. Według niektórych danych już na kilka lat przed klinicznym początkiem otępienia dochodzi do stopniowego obniżania się ciśnienia tętniczego [29]. Postulowane protekcyjne znaczenie umiarkowanie podwyższonego ciśnienia u osób w wieku starszym nie obejmuje wszystkich rodzajów otępień. Dotyczy grupy tzw. otępień pierwotnie zwyrodnieniowych, w tym zwłaszcza choroby Alzheimera oraz otępień z ciałami Lewy'ego. Z kolei dla otępień naczyniopochodnych nadciśnienie tętnicze pozostaje czynnikiem ryzyka przez cały okres życia [17].

Trzeba również zaznaczyć, że przypisywanie roli protekcyjnej większym wartościom (rozumianym jako powyżej normy) ciśnienia tętniczego w okresie starości nie jest powszechnie akceptowane. Za lepiej udowodniony należy uznać pogląd wskazujący na brak wyraźnego związku nadciśnienia, hiperlipidemii oraz cukrzycy obecnych w wieku podeszłym z częstością zachorowań na otępienia [17]. Inaczej przedstawia się problem obniżonego ciśnienia, szczególnie w okresach bezpośrednio poprzedzających początek otępienia. Już wiele lat temu przy okazji dużych badań epidemiologicznych postulowano zaliczenie niższych wartości ciśnienia tętniczego do czynników ryzyka otępień, w tym otępień pierwotnie zwyrodnieniowych [30].

## Cukrzyca

Na związek zaburzeń gospodarki węglowodanowej z szybszą konwersją w kierunku otępienia wskazywano w wielu opracowaniach. Jest on widoczny zwłaszcza u osób, które już prezentują pewne, zwykle łagodne, zaburzenia pamięci. Obecność

cukrzycy i amnesticznej postaci łagodnych zaburzeń poznawczych wiąże się z istotnym wzrostem konwersji do otępienia, zwłaszcza typu Alzheimer [31, 32]. Z kolei inne, późniejsze badania wskazują, że samo podwyższenie glukozy (badanie na czczo), szczególnie wówczas, kiedy osiąga wartości powyższej 100 mg/dl u osób z MCI (*mild cognitive impairment*), jest czynnikiem zwiększonego ryzyka konwersji do otępienia, szczególnie typu Alzheimer [34]. Przeprowadzone w ciągu ostatnich lat obserwacje potwierdzają wyraźny związek między obecnością cukrzycy a szybszą progresją zaburzeń poznawczych u osób, które już wykazują pewne ich upośledzenie (MCI) [10]. Zwraca się przy tym uwagę na złożoność mechanizmów zaangażowanych w akcelerację procesu zwyrodnieniowego [13, 34]. O możliwych powiązaniach z procesem neurozwyrodnieniowym może wskazywać rola przypisywana insulinie we wzroście komórek nerwowych, funkcjach gleju, utrzymaniu homeostazy energetycznej mózgu, stresie oksydacyjnym oraz modulowaniu procesów zapalnych w centralnym układzie nerwowym [35, 36]. Kluczowe znaczenie może mieć udział insuliny w utrzymaniu integralności bariery krew–mózg, z której naruszeniem wiąże się, według niektórych koncepcji, uruchomienie tzw. kaskady amyloidowej przez uczynienie procesów zapalnych w mózgowiu [12].

### Hyperlipidemia

W badaniach epidemiologicznych zwrócono uwagę na zwiększony poziom cholesterolu jako kolejny czynnik zwiększający ryzyko rozwoju otępienia, zwłaszcza otępienia typu Alzheimer. Dodatkowym argumentem miało być również zmniejszenie częstości otępień u osób przyjmujących środki obniżające poziom cholesterolu [31, 37], co jednak nie zostało ostatecznie potwierdzone [38]. Faktem natomiast jest, że w większości przeprowadzonych badań wykazano związek między poziomem cholesterolu a ryzykiem otępienia, szczególnie typu Alzheimer. Istnieją jednak też doniesienia, które temu przeczą lub wskazują, że wzrost ryzyka otępienia należy łączyć ze zmniejszoną zawartością cholesterolu [39].

Wydaje się, że podobnie jak w wypadku ciśnienia tętniczego kluczowe znaczenie będzie miał okres życia, do którego odnoszą się badania. Związek między poziomem cholesterolu (podwyższonym) a ryzykiem wystąpienia sporadycznych (innych niż uwarunkowane genetycznie) postaci choroby Alzheimer dotyczy wieku średniego [40]. Związek ów wydaje się na tyle istotny, że obecnie w konstruowaniu algorytmów ryzyka wystąpienia tak choroby Alzheimer, jak i innych postaci otępień uwzględnia się poziom cholesterolu oraz frakcji HDL notowany w wieku średnim [41]. Podobne zależności stwierdza się także dla otępień naczyniopochodnych. Podniesienie poziomu cholesterolu w wieku średnim oznacza wyższe ryzyko wystąpienia demencji waskularnych w starości [42]. Natomiast wyniki badań poświęconych późniejszym okresom życia dość znacznie się od siebie różnią. W części stwierdzono związek między wyższym poziomem cholesterolu a niższym ryzykiem otępienia, w pozostałych nie odnotowano żadnego związku bądź uzyskano wyniki przeciwne [43]. Bardziej jednoznaczne wyniki uzyskano w badaniu frakcji HDL cholesterolu, dla której wyższe wartości wiązały się z mniejszym ryzykiem otępienia (naczyniopochodnego)

[38]. Właściwa ocena wyników badań dotyczących cholesterolu jest złożona. Oprócz obecności wielu czynników (zwykle niekontrolowanych w badaniu), które mogą mieć wpływ na jego metabolizm, trzeba też wziąć pod uwagę i to, że poziom cholesterolu wraz z wiekiem ulega stopniowemu obniżaniu [44]. Również z wiekiem mogą być związane zmiany w nawykach dietetycznych i wszelkich formach aktywności, co też może znajdować odzwierciedlenie w metabolizmie lipidów. Przykładowo w dużych populacyjnych badaniach prospektywnych w Danii, w których uwzględniono oprócz oceny lipidogramu także poziom aktywności badanych, ich wiek oraz obecność innych objawów psychopatologicznych (głównie depresyjnych), nie ujawniono związku między jego wyższym poziomem a redukcją ryzyka wystąpienia otępienia [45].

Faktem jest, że cholesterol odgrywa ważną rolę w funkcjonowaniu ośrodkowego układu nerwowego. Przyjmuje się, że około  $\frac{1}{4}$  cholesterolu zawartego w organizmie przypada na mózgowie. Jest głównym składnikiem lipidowym ścian komórek mózgowych. Występuje tak w neuronach, komórkach gleju, jak i osłonkach mielinowych i przez to pełni jedną z kluczowych funkcji w procesie transmisji synaptycznej [46]. Deficyty poznawcze łączy się z pogorszeniem transmisji synaptycznej, co może mieć związek m.in. z upośledzeniem biosyntezy cholesterolu. Ponadto zmniejszenie zawartości cholesterolu hamuje wzrost wypustek dendrytycznych, pogarszając integralność międzykomórkową [47]. Lepiej udokumentowany jest związek poziomu lipidów z otępieniami naczyniopochodnymi. Pogorszenie ukrwienia mózgowia łączy się z wyższym poziomem frakcji LDL i niższym HDL, co też ma związek z wyższym ryzykiem choroby wieńcowej oraz zmianami miażdżycowymi tętnic szyjnych [38].

Przy omawianiu postulowanych związków między lipidami a otępieniami warto zwrócić również uwagę na to, że izoforma E4 apolipoproteiny E (ApoE), uznany genetyczny czynnik ryzyka dla sporadycznych postaci choroby Alzheimera, jest prekursorem białka zaangażowanego w transport cholesterolu w mózgowiu. Jednocześnie wiąże się bezpośrednio z łańcuchami białek A $\beta$ , wpływając na ich agregację i usuwanie [48]. Ponadto postuluje się rolę cholesterolu w determinowaniu aktywności beta i gamma sekretaz, enzymów odpowiedzialnych za fragmentację prekursorowego białka amyloidu (*Amyloid Precursor Protein* – APP). Od aktywności tych enzymów uzależniona jest rozpuszczalność wytwarzanych fragmentów A $\beta$  [38]. W dalszym etapie zwiększona produkcja nierozpuszczalnych fragmentów A $\beta$  przyczynia się do narastania zmian histopatologicznych występujących m.in. w chorobie Alzheimera. Posiadanie izoformy E4 jest związane z wyższym poziomem w osoczu zarówno cholesterolu całkowitego, jak i frakcji LDL, a to z kolei stanowi czynnik ryzyka rozwoju zmian miażdżycowych.

W kontekście gospodarki lipidowej należy też odnieść się do postulowanego znaczenia statyn dla progresji zaburzeń poznawczych. Wyniki niektórych badań epidemiologicznych podejmowanych na początku XX wieku zdawały się sugerować protekcyjny wpływ stosowania statyn. Jednak dalsze badania coraz częściej zdają się temu przeczyć. W metaanalizie obejmującej badania łącznie ponad 26 tys. pacjentów powyżej 40. r.ż obciążonych czynnikami sercowo-naczyniowymi nie udowodniono, aby stosowanie statyn w jakimś stopniu zmniejszało ryzyko wystąpienia otępień lub spowalniało postępującą progresję zaburzeń poznawczych [38]. Dość przekonujące

są wnioski z badań Bettermann i wsp. [49], w których zwrócono uwagę, że statyny mogą być wprawdzie czynnikiem protekcyjnym, ale wówczas, kiedy stosowane są u osób bez jakichkolwiek zaburzeń poznawczych. Jeśli zaś przyjmują je osoby już choćby z nieznacznymi ubytkami poznawczymi, nie obserwuje się pozytywnego efektu [48, 49]. Wnioski te nie tylko korespondują z wcześniejszymi badaniami epidemiologicznymi, ale też są spójne z obserwacją wielu innych czynników (choćby badania nad składnikami diety), które mogą wykazywać pewien efekt, gdy ekspozycja na nie następuje znacznie wcześniej niż początek procesu demencyjnego [50]. Statyny stosowane u osób w starszym wieku nie wykazują żadnego efektu na progresję zaburzeń poznawczych, zarówno w procesach pierwotnie zwyrodnieniowych, jak i naczyniopochodnych [37].

Dla pełnego obrazu należy również wspomnieć o doniesieniach sugerujących negatywny wpływ statyn na funkcje poznawcze [51, 52]. Doniesienia te zostały potraktowane na tyle poważnie, że FDA (US Food and Drug Administration) wydała stosowne ostrzeżenie [37]. Niewątpliwą słabością badań dotyczących statyn jest zwykle traktowanie ich jako jednorodnej grupy. Tymczasem związki spełniające farmakologiczną definicję statyn różnią się budową chemiczną, co oznacza, że ich potencjalny efekt na funkcje poznawcze może być zróżnicowany i niekoniecznie związany wyłącznie z regulacją poziomu lipidów.

Tak zwane czynniki sercowo-naczyniowe stanowią jedną z wielu grup potencjalnie modyfikowalnych czynników ryzyka rozwoju otępień, które zostały wszak najlepiej udokumentowane. Przyczyniły się do tego wieloletnie badania obserwacyjne, do których włączono liczne grupy badanych, jak np. w programie *Framingham Heart Study* [53]. Programy te oceniały przede wszystkim schorzenia sercowo-naczyniowe, ale też dostarczyły wartościowych danych do rozważań psychopatologicznych. Dzięki tego rodzaju programom znaczenie czynników sercowo-naczyniowych w patogenezie chorób otępiennych można dzisiaj uznać za bezsporne. Zmiany naczyniowe, tak obwodowe, jak i szczególnie umiejscowione w mózgowiu, wykazują ścisły związek z ryzykiem pojawienia się otępienia [43]. Prawidłowość ta dotyczy wszystkich rodzajów otępień, nie tylko – jak by się mogło wydawać – otępień naczyniopochodnych. Ogniska zawałowe w mózgu (zwykle drobne) stanowią częsty element obrazu radiologicznego w chorobie Alzheimera [54–56]. W obrazie histopatologicznym u około połowy wszystkich osób z rozpoznanym otępieniem typu Alzheimera stwierdza się zarówno skupiska amyloidu w płytkach starczych i kłębki neurofibrylarne, jak i zmiany typowo naczyniowe (np. ogniska zawałowe). Udowodniono, że obecność także podkorowych ognisk zawałowych przy współistniejącej patologii amyloidowej pogłębia deficyt poznawczy oraz zwiększa częstość występowania demencji [43]. Wszelkie uszkodzenia naczyń obniżają próg tzw. rezerwy poznawczej, zwiększając ryzyko pojawienia się otępienia. W kilku badaniach wykazano, że u osób z naczyniową patologią mózgową już przy relatywnie niewielkich zmianach alzheimerowskich (płytki starcze i spłątki neurofibrylarne) dochodzi do ujawnienia się klinicznych objawów otępienia [57].

Obserwuje się wyraźną zależność między patologią alzheimerowską i naczyniową. Jako przykład można podać, że akumulacja A $\beta$  w warstwie środkowej małych tętnic mózgowych osłabia ścianę naczyń, zwiększając prawdopodobieństwo krwawień [58].

Ponadto A $\beta$  w ścianach naczyń upośledza ukrwienie oraz cerebrowaskularną autoregulację [59]. Wszystko to łącznie ze wzrostem napięcia warstwy mięśniowej ściany naczyń prowadzi do redukcji przepływu mózgowego obserwowanego w chorobie Alzheimera [60]. Złogi A $\beta$ , szczególnie w tętniczkach przesywających mózgu, są w wypadku choroby Alzheimera powszechne i stwierdzono je w od 80% do 100% mózgów poddanych autopsji [61].

Ocena znaczenia czynników ryzyka dla zaburzeń otępiennych jest trudna ze względu na ich polietiologiczny charakter. Analiza pojedynczych czynników wydaje się często mieć wątpliwą wartość. Właściwszym kierunkiem jest raczej łączna analiza możliwie wielu czynników [62]. Bardzo istotną sprawą jest wiek, w którym ocenia się znaczenie poszczególnych czynników. Otyłość, a także omawiane powyżej nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia i hiperglikemia są udokumentowanymi czynnikami ryzyka rozwoju otępienia, jednak odnosi się to do wieku średniego. Wraz z wiekiem ich znaczenie jako czynników przyspieszających progresję zaburzeń poznawczych wydaje się zmniejszać [14, 30].

Początek procesu otępiennego nie jest równoznaczny z jego kliniczną manifestacją. Pierwsze zmiany histopatologiczne, np. splątki neurofibrylarne, pojawiają się w strukturach hipokampu wiele lat, a nawet dziesięcioleci, przed kliniczną manifestacją np. choroby Alzheimera [2]. Hipokamp stanowi jedną z kluczowych struktur odpowiedzialnych za regulację poziomu glukozy, rezerwy tłuszczowej oraz ogólnie poziomu metabolizmu [63]. Proces neurozwyrodnieniowy, uszkadzając struktury hipokampu i innych ośrodków mózgowych, prowadzi do zaburzeń regulacji metabolicznej w ustroju, co z kolei może powodować dalsze pogłębianie się dysfunkcji mózgowych [64]. Ponadto jest bardzo prawdopodobne, że przynajmniej w części przypadków u podłoża tak zmian mózgowych, jak i obwodowych leżą te same mechanizmy. Przykładem godnym uwagi jest to, że wspomniany już poprzednio allel  $\epsilon 4$  apolipoproteiny E wiąże się zarówno z większym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych [57], jak i jest uznanym czynnikiem ryzyka choroby Alzheimera [6].

Na związki układu sercowo-naczyniowego ze stanem psychicznym wskazywano już od dawna. W ostatnim okresie coraz więcej uwagi poświęca się jego znaczeniu dla ryzyka zaburzeń poznawczych. Kliniczna manifestacja otępienia jest poprzedzona wieloletnim procesem neurobiologicznym, który na każdym etapie swojego rozwoju może być modyfikowany przez szereg czynników. Między innymi od nasilenia czynników sercowo-naczyniowych będzie uzależniony stopień progresji zaburzeń poznawczych. Działania profilaktyczno-lecznicze w odniesieniu do schorzeń sercowo-naczyniowych podejmowane już we wczesnych okresach życia mogą przyczynić się do ograniczenia problemów otępiennych w starości.

## Piśmiennictwo

1. Bookheimer SY, Strojwas MH, Cohen MS, Saunders AM, Pericak-Vance MA, Mazziotta JC i wsp. *Patterns of brain activation in people at risk for Alzheimer's disease*. N. Engl. J. Med. 2000; 343(7): 450–456.

2. Braak H, Braak E. *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol. 1991; 82(4): 239–259.
3. Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. *Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia – Meta-analysis of 41 robust inception cohort studies*. Acta Psychiatr. Scand. 2009; 119(4): 252–265.
4. Fratiglioni L, Ahlbom A, Viitanen M, Winblad B. *Risk factors for late-onset Alzheimer's disease: A population-based, case-control study*. Ann. Neurol. 1993; 33(3): 258–266.
5. Mayeux R, Sano M, Chen J, Tatemichi T, Stern Y. *Risk of dementia in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease and related disorders*. Arch. Neurol. 1991; 48(3): 269–273.
6. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, Hyman B, Kukull WA, Mayeux R i wsp. *Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: A meta-analysis*. JAMA 1997; 278(16): 1349–1356.
7. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D i wsp. *Dementia prevention, intervention, and care*. Lancet 2017; 390(10113): 2673–2734.
8. Nutaitis AC, Tharwani SD, Serra MC, Goldstein FC, Zhao L, Sher SS i wsp. *Diet as a risk factor for cognitive decline in african americans and caucasians with a parental history of Alzheimer's disease: A cross-sectional pilot study dietary patterns*. J. Prev. Alzheimers Dis. 2019; 6(1): 50–55.
9. Piaceri I, Nacmias B, Sorbi S. *Genetics of familial and sporadic Alzheimer's disease*. Front. Biosci. (Elite Ed.) 2013; 5(1): 167–177.
10. Cooper C, Sommerlad A, Lyketsos CG, Livingston G. *Modifiable predictors of dementia in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis*. Am. J. Psychiatry 2015; 172(4): 323–334.
11. Schubert CC, Boustani M, Callahan CM, Perkins AJ, Carney CP, Fox C i wsp. *Comorbidity profile of dementia patients in primary care: Are they sicker?* J. Am. Geriatr. Soc. 2006; 54(1): 104–109.
12. Chen TB, Yiao SY, Sun Y, Lee HJ, Yang SC, Chiu MJ i wsp. *Comorbidity and dementia: A nationwide survey in Taiwan*. PLoS One 2017; 12(4): e0175475.
13. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. *Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective*. Alzheimers Dement. 2015; 11(6): 718–726.
14. Reijmer YD, Berg van den E, Dekker HM, Nijpels G, Stehouwer CDA, Kappelle LJ i wsp. *Development of vascular risk factors over 15 years in relation to cognition: The Hoorn study*. J. Am. Geriatr. Soc. 2012; 60(8): 1426–1433.
15. Mungas D, Reed BR, Ellis WG, Jagust WJ. *The effect of age on rate of progression of Alzheimer disease and dementia with associated cerebrovascular disease*. Arch. Neurol. 2001; 58(8): 1243–1247.
16. Chui H, Gonthier R. *Natural history of vascular dementia*. Alzheimer Dis. Assoc. Disord. 1999; 13(Suppl 3): S124–130.
17. Chen PH, Cheng SJ, Lin HC, Lee CY, Chou CH. *Risk factors for the progression of mild cognitive impairment in different types of neurodegenerative disorders*. Behav. Neurol. 2018; 2018: 6929732.
18. Kalaria RN. *Cerebral vessels in ageing and Alzheimer's disease*. Pharmacol. Ther. 1996; 72(3): 193–214.
19. Ravaglia G, Forti P, Maioli F, Martelli M, Servadei L, Brunetti N i wsp. *Conversion of mild cognitive impairment to dementia: Predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors*. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2006; 21(1): 51–58.



20. Yasar S, Xia J, Yao W, Furberg CD, Xue QL, Carla I Mercado CI i wsp.; Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) Study Investigators. *Antihypertensive drugs decrease risk of Alzheimer disease: Ginkgo Evaluation of Memory Study*. *Neurology* 2013; 81(10): 896–903.
21. Hansson O, Zetterberg H, Buchhave P, Londos E, Blennow K, Minthon L. *Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A follow-up study*. *Lancet Neurol.* 2006; 5(3): 228–234.
22. Luck T, Riedel-Heller SG, Luppia M, Wiese B, Bachmann C, Jessen F i wsp. *A hierarchy of predictors for dementia-free survival in old-age: Results of the AgeCoDe study*. *Acta Psychiatr. Scand.* 2014; 129(1): 63–72.
23. Abner EL, Kryscio RJ, Cooper GE, Fardo DW, Jicha GA, Mendiondo MS i wsp. *Mild cognitive impairment: Statistical models of transition using longitudinal clinical data*. *Int. J. Alzheimers Dis.* 2012; 2012: 291920.
24. Rouch L, Cestac P, Hanon O, Cool C, Helmer C, Bouhanick B i wsp. *Antihypertensive drugs, prevention of cognitive decline and dementia: A systematic review of observational studies, randomized controlled trials and meta-analyses, with discussion of potential mechanisms*. *CNS Drugs* 2015; 29(2): 113–130.
25. Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W, Zheng-Rong W, Jun-Wen G, Yong-Hong L i wsp. *The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: A meta-analysis of longitudinal studies*. *Int. J. Clin. Pract.* 2011; 65(12): 1295–1305.
26. Duron E, Hanon O. *Hypertension, cognitive decline and dementia*. *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2008; 101(3): 181–189.
27. Corrada M, Hayden KM, Bullain SS, Paganini-Hill A, DeMoss J, Aguirre C i wsp. *Age of onset of hypertension and risk of dementia in the oldest-old: The 90+ study*. *Alzheimers Dement.* 2014; 10(4): P501.
28. Anjum I, Fayyaz M, Wajid A, Sohail W, Ali A. *Does obesity increase the risk of dementia: A literature review*. *Cureus* 2018; 10(5): e2660.
29. Kahonen-Vare M, Brunni-Hakala S, Lindroos M, Pitkala K, Strandberg T, Tilvis R. *Left ventricular hypertrophy and blood pressure as predictors of cognitive decline in old age*. *Aging Clin. Exp. Res.* 2004; 16(2): 147–152.
30. Dugger BN, Malek-Ahmadi M, Monsell SE, Kukull WA, Woodruff BK, Reiman EM i wsp. *Cross-sectional analysis of late life cardiovascular factors and their relation to clinically defined neurodegenerative diseases*. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2016; 30(3): 223.
31. Qiu C, Strauss von E, Fastbom J, Winblad B, Fratiglioni L. *Low blood pressure and risk of dementia in the Kungsholmen project: A 6-year follow-up study*. *Arch. Neurol.* 2003; 60(2): 223–228.
32. Li J, Wang YJ, Zhang M, Xu ZQ, Gao CY, Fang CQ i wsp. *Vascular risk factors promote conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer disease*. *Neurology* 2011; 76(17): 1485–1491.
33. Li L, Wang Y, Yan J, Chen Y, Zhou R, Yi X i wsp. Chongqing Aging Study Group. *Clinical predictors of cognitive decline in patients with mild cognitive impairment: The Chongqing aging study*. *J. Neurol.* 2012; 259(7): 1303–1311.
34. Morris JK, Vidoni ED, Honea RA, Burns JM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Impaired glycemia increases disease progression in mild cognitive impairment*. *Neurobiol. Aging* 2014 35(3): 585–589.
35. Mushtaq G, A Khan J, A Kamal M. *Biological mechanisms linking Alzheimer's disease and type-2 diabetes mellitus*. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 2014; 13(7): 1192–1201.

36. Prasad S, Sajja RK, Naik P, Cucullo L. *Diabetes mellitus and blood-brain barrier dysfunction: An overview*. J. Pharmacovigil. 2014; 2(2): 125.
37. Blázquez E, Velázquez E, Hurtado-Carneiro V, Ruiz-Albusac JM. *Insulin in the brain: Its pathophysiological implications for States related with central insulin resistance, type 2 diabetes and Alzheimer's disease*. Front. Endocrinol. (Lausanne) 2014; 5: 161.
38. Muangpaisan W, Brayne C; Alzheimer's Society Vascular Dementia Systematic Review Group. *Systematic review of statins for the prevention of vascular dementia or dementia*. Geriatr. Gerontol. Int. 2010; 10(2): 199–208.
39. Prasad K, Wiryasaputra L, Ng A, Kandiah N. *White matter disease independently predicts progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in a clinic cohort*. Dement. Geriatr. Cogn. Disord. 2011; 31(6): 431–434.
40. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. *Statins for the prevention of dementia*. Cochrane Database Syst. Rev. 2009; 2009; (2): CD003160.
41. Notkola IL, Sulkava R, Pekkanen J, Erkinjuntti T, Ehnholm C, Kivinen P i wsp. *Serum total cholesterol, apolipoprotein E {FC12} e4 allele, and Alzheimer's disease*. Neuroepidemiology 1998; 17(1): 14–20.
42. Reitz C, Tang MX, Schupf N, Manly JJ, Mayeux R, Luchsinger JA. *A summary risk score for the prediction of Alzheimer disease in elderly persons*. Arch. Neurol. 2010; 67(7): 835–841.
43. Solomon A, Kåreholt I, Ngandu T, Wolozin B, MacDonald SW, Winblad B i wsp. *Serum total cholesterol, statins and cognition in non-demented elderly*. Neurobiol. Aging 2009; 30(6): 1006–1009.
44. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C i wsp. *Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. Stroke 2011; 42(9): 2672–2713.
45. Anstey KJ, Ashby-Mitchell K, Peters R. *Updating the evidence on the association between serum cholesterol and risk of late-life dementia: Review and meta-analysis*. J. Alzheimers Dis. 2017; 56(1): 215–228.
46. Dragsbæk K, Christiansen C, Brix S, Henriksen K. *Objective cognitive impairment and progression to dementia in women: The prospective epidemiological risk factor study*. J. Prev. Alzheimers Dis. 2017; 4(3): 194–200.
47. Petrov AM, Kasimov MR, Zefirov AL. *Brain cholesterol metabolism and its defects: Linkage to neurodegenerative diseases and synaptic dysfunction*. Acta Naturae 2016; 8(1): 58–73.
48. Vance JE. *Dysregulation of cholesterol balance in the brain: Contribution to neurodegenerative diseases*. Dis. Model. Mech. 2012; 5(6): 746–755.
49. Wisniewski T, Lalowski M, Golabek A, Frangione B, Vogel T. *Is Alzheimer's disease an apolipoprotein E amyloidosis?* Lancet 1995; 345(8955): 956–958.
50. Bettermann K, Arnold AM, Williamson J, Rapp S, Sink K, Toole JF i wsp. *Statins, risk of dementia, and cognitive function: Secondary analysis of the ginkgo evaluation of memory study*. J. Stroke Cerebrovasc. Dis. 2012; 21(6): 436–444.
51. Yusufov M, Weyandt LL, Piryatinsky I. *Alzheimer's disease and diet: A systematic review*. Int. J. Neurosci. 2017; 127(2): 161–175.
52. Evans MA, Golomb BA. *Statin associated adverse cognitive effects: Survey results from 171 patients*. Pharmacotherapy 2009; 29(7): 800–811.
53. Zamrini E, McGwin G, Roseman JM. *Association between statin use and Alzheimer's disease*. Neuroepidemiology 2004; 23(1–2): 94–98.

54. Andersson C, Johnson AD, Benjamin EJ, Levy D, Vasan RS. *70-year legacy of the Framingham Heart Study*. Nat. Rev. Cardiol. 2019; 16(11): 687–698.
55. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. *Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons*. Neurology 2007; 69(24): 2197–2204.
56. Schneider JA, Aggarwal NT, Barnes L, Boyle P, Bennett DA. *The neuropathology of older persons with and without dementia from community versus clinic cohorts*. J. Alzheimers Dis. 2009; 18(3): 691–701.
57. Esiri MM, Nagy Z, Smith MZ, Barnettson L, Smith AD. *Cerebrovascular disease and threshold for dementia in the early stages of Alzheimer's disease*. Lancet 1999; 354(9182): 919–920.
58. Schneider JA, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA, Bennett DA. *Cerebral infarctions and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology*. Neurology 2004; 62(7): 1148–1855.
59. Weller RO, Boche D, Nicoll JA. *Microvasculature changes and cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer's disease and their potential impact on therapy*. Acta Neuropathol. 2009; 118(1): 87–102.
60. Niwa K, Kazama K, Younkin L, Younkin SG, Carlson GA, Iadecola C. *Cerebrovascular autoregulation is profoundly impaired in mice overexpressing amyloid precursor protein*. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2002; 283(1): H315–H323.
61. Iadecola C. *Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease*. Nat. Rev. Neurosci. 2004; 5(5): 347–360.
62. Jellinger KA. *Alzheimer disease and cerebrovascular pathology: An update*. J. Neural. Transm. (Vienna) 2002; 109(5–6): 813–836.
63. Mangialasche F, Kivipelto M, Solomon A, Fratiglioni L. *Dementia prevention: Current epidemiological evidence and future perspective*. Alzheimer's Res. Ther. 2012; 4(1): 6.
64. Valdearcos M, Xu AW, Koliwad SK. *Hypothalamic inflammation in the control of metabolic function*. Annu. Rev. Physiol. 2015; 77: 131–160.
65. Hiller AJ, Ishii M. *Disorders of body weight, sleep and circadian rhythm as manifestations of hypothalamic dysfunction in Alzheimer's disease*. Fron. Cell. Neurosci. 2018; 12: 471.
66. Eichner JE, Dunn ST, Perveen G, Thompson DM, Stewart KE, Stroehla BC. *Apolipoprotein E polymorphism and cardiovascular disease: A HuGE review*. Am. J. Epidemiol. 2002; 155(6): 487–495.

Adres: Leszek Bidzan

Klinika Psychiatrii Rozwojowej, Zaburzeń Psychotycznych i Wiekii Podeszłego

Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego,

80-282 Gdańsk, ul. Srebrniki 1

e-mail: leszekbidzan@gumed.edu.pl

Otrzymano: 27.11.2020

Zrecenzowano: 14.11.2021

Otrzymano po poprawie: 5.12.2021

Przyjęto do druku: 14.05.2022