

BÖLÜM 2

DEMANSTA RİSK FAKTÖRLERİ VE KORUNMA YOLLARI

Özlem BİZPINAR MUNİS¹

GİRİŞ

Demans tüm dünyada ortalama yaşam süresinin uzaması ile ileri yaş popülasyon için en önemli halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Halen dünyada 50 milyon kadar demans hastası bulunmaktadır. Bu sayının 2050'de 152 milyona çıkması beklenmektedir (1-3). Bu sayılar sosyal, medikal ve ekonomik etkileri ile birlikte düşünüldüğünde demansın ne kadar önemli bir tabloya yol açtığı görülmektedir. Bu nedenle demansın nedenleri ve risk faktörleri öncelikli olarak ele alınmalıdır.

Demans nedenleri arasında özellikle tedavi edilebilir nedenlerin erken dönemde belirlenip tedavi edilmesi çok önemlidir. Bunlar arasında; Normal basınçlı hidrosefali, enfeksiyöz hastalılar (HSV ensefaliti, HIV vb), diyete bağlı yetmezlikler (B12 eksikliği) ve tiroid fonksiyon bozuklukları gibi nedenler sayılabilir (4). Bununla beraber Alzheimer Hastalığı(AH)'nın başı çektiği nörodejeneratif hastalıklar grubu tüm demansların %70 gibi büyük bir kısmını oluşturmaktadır (4-6). Burada nörodejeneratif demansların risk faktörleri ve korunma yöntemleri son çalışmalar ışığında ele alınmıştır.

Demans Risk Faktörleri

Demansda en önemli risk faktörünü yaş oluşturmaktadır. Yaş ilerledikçe demans riski katlanarak artmaktadır (4,5). Bununla beraber demans belirleyici bazı faktörler bulunmaktadır. Doğumumuzdan itibaren beraberimizde getirdiğimiz bilişsel kapasitemiz bunların başında gelir. Bu bilişsel kapasiteye deneyimlerimiz ve eğitimimiz eklendiğinde beyin rezervimiz oluşmaktadır. Mevcut beyin rezervi, demans oluşumunda en önemli belirleyici faktörlerdendir. Başlangıçta beyin rezervimiz ne kadar yüksek ise demans riskimiz o kadar azalmaktadır. Daha sonrasında yaşlanma süreci başlamakta ve burada risk faktörlerinin etkisi ortaya çıkmaktadır. Risk faktörlerine kişilerin gösterdiği direnç demans gelişiminde belirleyici olmaktadır.

¹ Uzm. Dr. SBÜ Dışkapı Yıldırım Beyazıt EAH. bizpinar@gmail.com

Genetik Risk Faktörleri

Demans için genetik ve edinsel risk faktörleri söz konusudur. Genetik faktörler arasında en bilinen gen olan APOE ε4 gen alelinin olması Alzheimer Hastalığı riskini arttırmaktadır(7,8). Bunun yanı sıra presenilin 1 (PSEN1), presenilin 2 (PSEN2) ve amiloid prekürsör protein (APP) genleri de genetik faktörler arasında sayılabilir. Bunlar AH'nın %1'ni oluşturmaktadır (8).

Bunlar negatif etkili genlerken, APO ε2 gibi bazı genler de demans açısından koruyucu etkilidir. Ayrıca son zamanlarda oldukça çok araştırılan 'süper yaşlılar' da merak konusu olmaktadır. 70-80 yaşını geçmiş bu ileri yaş grubu fiziksel ve zihinsel açıdan kendilerinden çok daha genç yaştaki bireylerin performansına sahiptirler. Bu grubun genetik, fiziksel ve bilişsel özellikleri yaşlanan dünya için önemli bir araştırma konusu olmuştur.

Edinsel Risk Faktörleri

Genetik faktörlerin ardından edinsel faktörler, bu incelemede başlıca unsurları oluşturmaktadır. Çünkü edinsel faktörler, modifiye edilebilir olmaları nedeni ile önemlidirler. Edinsel risk faktörlerine maruziyetin dozu ve süresi de önemlidir. 2020 yılında Lancet Komisyonu tarafından yayınlanan Demans Korunma Raporu'nda bu faktörler sırasıyla sunulmuştur (1).

Erken Dönem Risk Faktörleri

En önemli etmen yaşamın erken döneminde alınan eğitimidir (5,9). Eğitimin niteliği ve süresi de çok önemlidir. Çocukluk ve gençlik yaşlarında alınan eğitim bilişsel rezervimizi oluşturmaktadır. Beyin rezervinin mekanizması konusunda değişik görüşler vardır. Bunlardan en çok ön plana çıkan; iyi bir bilişsel rezerv ile ağırlıklı olarak yürütücü fonksiyonlardan sorumlu olan frontal lob ile bellek fonksiyonlarının yoğun olduğu temporal lob arasında konnektivitenin artması ve metabolizmanın korunmasının sağlandığı savunulmaktadır(10).

Orta Yaş Risk Faktörleri

Orta yaş döneminde ön plana çıkan risk faktörleri ise; işitme kaybı, hipertansiyon ve obezitedir. İleri yaş döneminde ise sigara, depresyon, fiziksel aktivite azlığı, sosyal izolasyon ve diabetes mellitus sayılabilir(9). Hipertansiyon incelendiğinde; Framingham çalışmasında ortalama 55 yaşında, sistolik arteriel tansiyonu(-TA)>140 mmHg olan 1440 kişi 18 yıl takip edilmiş ve demans riskinin %16 arttığı saptanmıştır (11). Aynı popülasyon ileri yaşlarda izlemi devam ettirilmiş ve kardiyovasküler risk faktörleri (TA, BMI, sigara, fiziksel aktivite, diyet, kolesterol ve kan şekeri) optimize edilerek 10 yıl geçtiğinde demans riskinin %8 oranında azaldığı bulunmuştur. Başka bir kohort çalışması ile 40 yaşından itibaren tanımla-

nan orta yaş hipertansiyonlu hastalar demans riski açısından incelenmiştir. Burada hipertansiyonun beyin hacminde azalma ve beyaz cevher hiperintensitesinde artma ile ilişkili olduğu, ancak amiloid birikimi ile ilişkili olmadığını bildirmiştir (12). Hipertansiyonun yanı sıra çok bilinen orta yaş obezitesinin (BMI>30) de pek çok çalışmada demans riskini arttırdığı gösterilmiş (13) olmasına rağmen son zamanlardaki bazı retrospektif çalışmalarda obezite veya aşırı kilonun ileri yaşta demans riskini azalttığından da bahsedilmektedir (14).

İleri Yaş Risk Faktörleri

İleri yaşta önem kazanan risk faktörlerinden sigara içimi de demans riskini arttırmaktadır (15) Sigara bırakma ise buna paralel olarak riski azaltmaktadır. 60 yaş üzeri, 4 yıldan fazla süre sigarayı bırakmış 50000 erkeğin, halen içenlerle karşılaştırıldığı 2018'de yapılan bir çalışmada; takip eden 8 yıl içinde demans riskinin %9 daha azaldığı gösterilmiştir (16)

Depresyon da demans riskini arttıran faktörler arasında sayılmaktadır (1,17). Fakat burada karışıklığa yol açan durumlar söz konusudur. Depresyon, demansın erken dönemlerinde bir semptom olarak da görülebilmektedir. Bu nedenle demansın bir neden mi yoksa bir sonuç mu olduğu tartışma konusudur. 32 çalışmanın incelendiği bir meta analizde depresif episodların demans riskini belirgin olarak arttırdığı gösterilmiştir (18). İngiltere'de yapılan bir çalışmada ise geç yaş depresyonunun demans riskini arttırdığı, fakat genç yaşta geçirilen depresyonun bir risk artışı yapmadığı gösterilmiştir (19).

Lancet komisyonunun bu son raporunda geçmiş raporlara göre ön plana çıkan 3 faktör vardır. Bunlardan orta yaşta başlayan işitme kaybının demans riskini diğer faktörlere göre daha fazla arttırdığı rapor edilmiştir. İşitme kaybı için Dünya Sağlık Örgütü'nün eşiği olan 25 dB'lik eşiğin altında olan kayıplarda demans için en güçlü risk faktörü olarak ortaya çıktı (1). İşitmeyi ölçen 3 prospektif çalışmanın meta analizinde; her 10dB'lik azalma için demans riskinde %1,3 oranında artış saptanmıştır (20). Lancet komisyonunun 2017 raporuna göre, 2020 raporunda işitme kaybının risk faktörü olarak etkisinin daha da arttığı gösterilmiştir. İşitme kaybı olan erişkinlerde yapılan bir çalışmada, hastaların entorhinal korteks, hipokampus ve temporal loblarında yapılan ölçümlerde volüm kaybının olduğu gösterilmiştir (21). Bir diğer eklenen faktör ise artmış alkol tüketimidir. Özellikle orta yaşta başlayan alkol alımı risk artışında etkili bulunmuştur. Haftada 21 ünitenden fazla alkol almak ve uzun süreli yoksunluk, haftada 14 ünitenden daha az alkol alımına kıyasla demansta %17'lik bir risk artışı göstermiştir. Ayrıca haftada 14 ünitenden fazla tüketen bireylerde MRG'de sağ hipokampal atrofi geliştiği öne sürülmüştür (22).

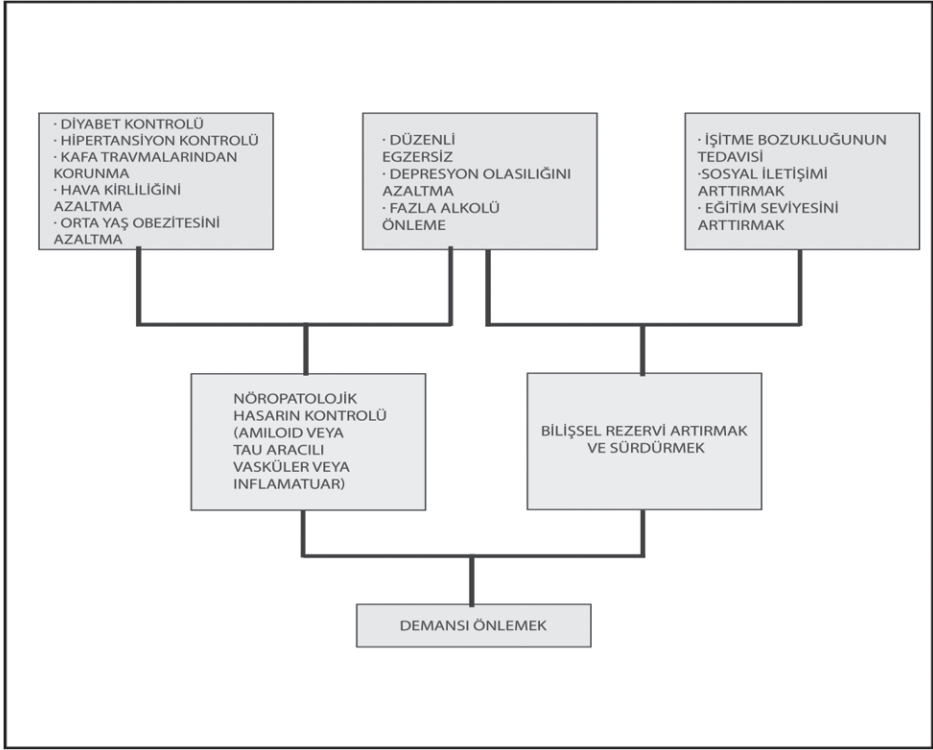
Üçüncü yeni eklenen risk faktörü ise hava kirliliğidir (9). Wang ve arkadaşları Güney Kaliforniada 74-92 yaş arası yaşlıları ortalama 6 yıl izlemişler. Bu süreçte Kaliforniada havada <2,5 olan mikropartiküllerde azalma olduğu ve havanın daha kaliteli hale geldiği izlenmiş. Bununla birlikte popülasyonu incelediklerinde demans riskinde %14, kognitif gerileme riskinde ise %26'lık bir azalma tespit edilmiştir (23). Ayrıca Mortamais ve arkadaşlarının yine hava kirliliği üzerine yaptığı çalışmada; 65 yaş üzeri 7066 kişi 12 yıl süre ile izlenmiş. Son 10 yılda PM<2.5'e ortalama maruziyette 5 µg/m³'lük bir artış, sosyo-ekonomik durumdan, APOE genotipinden bağımsız olarak tüm nedenlere bağlı AH riskini %20 ve Vasküler Demans riskini %33 artırdığı gösterilmiştir (24).

Baumgart ve arkadaşlarının 2015'de Dünya Alzheimer Konseyinde sundukları raporda; modifiye edilebilir demans risk faktörleri farklı bir bakış açısı ile incelemiş ve verileri en güçlü olandan zayıf olana doğru sıralamışlardır. Bu çalışmada en güçlü veriler travmatik beyin hasarına ait olarak saptanmıştır. Burada travmanın şiddeti ve boksörlerde olduğu gibi tekrarlanır olması riski daha ciddi olarak arttırmaktadır (25). Bunun ardından orta yaş hipertansiyonu, orta yaş obezitesi, mevcut sigara içimi ve diabetes mellitus ile ilgili demans riskini artırması açısından orta dereceli veriler olarak saptanmış; depresyon öyküsü, uyku bozuklukları ve hiperlipidemi ile demans arasında ise daha zayıf verilere ulaşılmıştır. Aynı çalışmada demans riskini azaltan faktörlerden en güçlü ilişki eğitim süresi ile ilgili bulunmuş olup, fiziksel aktivite orta dereceli, Akdeniz diyeti ve bilişsel aktivite ise zayıf etkili bulunmuştur (26). (Şekil 1)

DEMANSTA KORUNMA

Yukarıda sayılan modifiye edilebilir risk faktörleri demans oluşturma açısından %35-40 risk oluşturmaktadır (1,9,17). Bunlar göz önüne alınarak, doğru yaşam tarzı değişiklikleri yapıldığında demans riski %35-40 oranında azaltılabilir.

Demansdan korunmada birinci sırayı eğitim almaktadır. Özellikle erken yaşta alınacak nitelikli bir eğitim ile sağlam beyin rezervi oluşturarak demanstan korunmanın ilk adımı sağlanabilir. Son zamanlardaki çalışmalar özellikle 20 yaş altında alınan eğitimin demans riskini düşürdüğünü göstermiştir. Bunun nedeni; adolesan döneme gelmeden önce beyinde plastisitenin en yoğun dönemde olmasıdır, daha sonra eğitim devam etse de plastisite azalmaktadır²³. Yani bilişsel stimülasyon erken yaşta olduğunda demanstan koruyucudur (27).



Şekil 1.

Orta ve ileri yaşlar için de bilişsel aktiviteler üzerine incelemeler yapılmıştır. Bunlardan Çin'de yapılan bir çalışmada 65 yaş üstü, 15882 kişi eğitim seviyesinden bağımsız olarak incelenmiştir. Günlük okuma yapan, oyun oynayan veya bahis oynayanlarda demans riskinin %7 daha azaldığı saptanmıştır. Başka bir çalışmada 30-64 yaşından 66-88 yaşına dek takip edilen 205 kişide seyahat, sosyal geziler, müzik, sanat, fiziksel aktivite, okuma ve ikinci bir dil konuşma gibi bilişsel aktivitelerde bulunmanın; eğitim, meslek ve ileri yaşam aktivitelerinden bağımsız olarak demans riskini azalttığı görülmüştür (28). Bilişsel olarak daha zorlu işlerde çalışan insanlar, daha kolay işlerde çalışanlara göre emeklilikten önce ve hatta emeklilikten sonra da daha az bilişsel bozulma göstermişlerdir (29). Emeklilik yaşı ve bilişsel gerileme üzerine yapılan bir çalışmada da, daha geç emeklilik yaşı daha düşük demans riski ile ilişkili bulunmuştur (30). Buna yönelik son yıllarda yapılan çalışmalarda emekli olanlar ve olmayanlar karşılaştırıldığında; emeklilerde epizodik bellek ve sözel belleklerde kayıp daha fazla bulunmuştur (31).

Son zamanlarda artan bir diğer bilişsel aktivite de bilgisayar, tablet veya mobil cihazlar üzerinden yapılan Komputarize Bilişsel Eğitimlerdir (KBE). 17 rando-

mize kontrollü çalışmanın gözden geçirildiği bir meta analize göre; KBE; Hafif Bilişsel Bozukluğu (HBB) olan bireyler üzerinde olumlu etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Hatta bu sağlıklı bireylerdeki etkiden daha fazla bulunmuştur. KBE gruplarındaki katılımcılar, eğitim boyunca önemli ölçüde iyileşirken, kontrollerde herhangi bir bilişsel değişiklik izlenmemiştir (32). Bunlar içinde de özellikle reaksiyon zamanına yönelik egzersizlerin daha etkili olduğu önerilmektedir.

Demansın korunmada önemli bir diğer faktör de yukarıda da bahsedildiği gibi hipertansiyondur. TA'ın daha düşük değerlerde tutulması için medikasyonun da uygulandığı 6 büyük çalışmanın incelendiği bir meta analizde düşük kan basıncının demans riskini % 10 oranında azalttığı tespit edilmiştir (33). Ayrıca 50 yaş ve üstü hipertansif hastalar üzerinde yapılan SPRINT çalışmasında hastaların bir kısmında TA<120mmHg'de tutulurken bir kısmında ise TA<140mmHg'de tutulmuştur . Bu hastaların izleminde demans riskleri TA düşüğe riskin daha azaldığını göstermektedir (34)

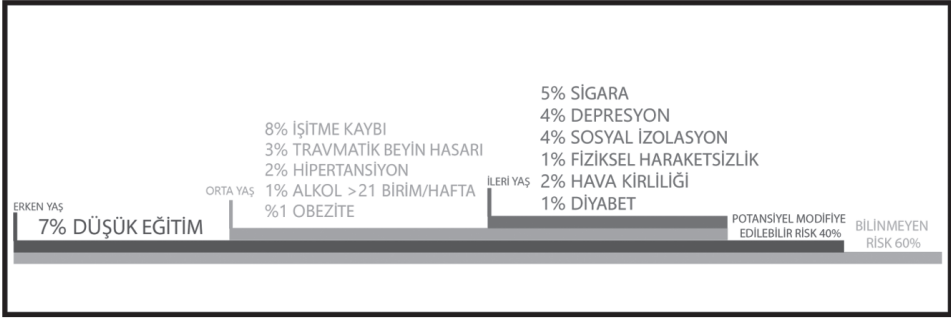
Fiziksel inaktivite demans için bir risk faktörüdür. Norton ve Matthews yaptıkları bir meta analiz ile demans için kabul edilen 7 risk faktörünü inceleyip, bunlar arasında en yüksek riski fiziksel hareketsizlik olarak buldular (35). Egzersiz, demans ve AH insidansını azaltmaya yardımcı olabilecek potansiyel bir yaşam tarzı etkinliği olarak düşünülmüştür, Egzersiz, koruyucu bir faktör müdür, bu konuda değişik sonuçlar vardır. Almanya'da yapılan bir çalışmada 14 yıllık izlem sonucunda düzenli egzersiz yapan grupta demans gelişme riski belirgin azalmış bulunmuştur. Egzersizin ne sıklıkta, ne düzeyde yapıldığı değişken olduğundan, sonuçlarda da farklılıklar gözlenmiştir. Sonuçta haftada en az iki kez en azından yürüyerek yapılan egzersizin faydalı olduğu tespit edilmiştir (36). Burada da egzersizin üç farklı mekanizma ile etkili olduğu öne sürülmektedir; birincisi vasküler fizyolojideki düzenleyici etkisi, ikincisi hipokampal volümü artırıcı etkisi ve sonuncu olarak da nörogenesisini artırıcı etkisidir. Zhu ve arkadaşlarının 2020'de aerobik dans ile demans riski arasındaki ilişkiyi inceledikleri derlemede düzenli aerobik dans yapanların; global bilişsel durumlarında, yürütücü fonksiyonlarında ve belleklerinde belirgin bir düzeltme gözlenmiştir (37).

Sosyal ilişkilerin; bilişsel rezervi arttırarak demans için koruyucu olduğu artık kabul edilmektedir. Büyük popülasyonların incelendiği bir meta analizde yaşam boyu bekar bireylerin evli kişilerle karşılaştırıldığında demans riskinin bekarlarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (38). Japonya'da 13874 yetişkinin 10 yıl süre ile izlendiği bir başka çalışmada, sosyal ilişkiler 5 basamak halinde ölçeklendirilmiştir. Buna göre; medeni durum, aile üyeleriyle destek alışverişi, arkadaşlarla iletişim kurmak, sosyal gruplara katılmak ve ücretli işlerle meşgul olmak şeklinde değerlendirilmiş ve yüksek skor demans riskinin azalmasıyla direk ilişkili bulun-

muştur. Ölçeğe göre en yüksek puanı alanların, en düşük kategoridekilere kıyasla demans geliştirme olasılığı %46 daha az olarak saptanmıştır (39). 2018'de yapılan bir meta analizde iyi derecede sosyal katılımın demans riskini orta seviyede azalttığını göstermiş fakat yalnızlık demans riski ile ilişkili bulunmamıştır (40). Bunun yanı sıra giderek dijitalleşen dünyada artan sanal ortamlardaki sosyal ilişkilerin ne kadar etkili olduğu da bilinmemektedir. Ama beklenen sanal sosyal etkileşimlerin de yüz yüze iletişimde olduğu gibi koruyucu etkisinin olmasıdır.

Uykunun demansı etkileyebileceği mekanizmalar belirsizliğini korumaktadır. Ancak uyku bozukluğu β -amiloid ($A\beta$) birikimi, azalmış glimfatik klirens, düşük dereceli inflamasyon, artmış Tau ile ilişkili bulunmuştur (41). Uyku bozukluğunun, $A\beta$ yükünü artıran inflamasyonu arttırdığı varsayılmaktadır(42). Uyku bozuklukları; kısa ve uzun uyku süresi, kötü uyku kalitesi, sirkadiyen ritim anormallığı, uykusuzluk ve obstrüktif uyku apnesi olmak üzere, geniş bir yelpazeyi kapsamaktadır. Tüm bu bozukluklar değişik çalışmalarda demans riski ile ilişkili bulunmuştur (43). 5 saatten az uyuyanlar ile 5 saatten fazla uyuyanlar karşılaştırıldığında az uyku demans riskini arttırmaktadır, bunun yanı sıra 10 saatten fazla uyumanın da demans riskini arttırdığı saptanmıştır. Ayrıca hipnotik ilaç kullanımı da riski arttırmaktadır.

Beslenme ve diyetin, ayrıca mikrobelerin demans gelişimindeki rolü tartışmalıdır. Çalışmalar, potansiyel koruyucu faktörler olarak folat ve B vitaminleri, Vitamin C, D, E ve selenyum gibi bileşenlere odaklanmıştır. Son yıllarda ise daha çok diyet temelli yaklaşımların dikkate alınması önerilmektedir. Akdeniz diyetinde olduğu gibi özellikle yüksek sebze, baklagiller, meyveler, sert kabuklu yemişler, tahıllar ve zeytinyağı alımı; buna karşın doymuş lipitlerin ve etlerin düşük alımı veya benzer İskandinav diyeti uygulamalarının bilişsel gerilemeyi ve demans oluşumunu azalttığı gösterilmiştir (44). Bütün diyetlerin yanı sıra, çok besinli takviyelere de oldukça ilgi olmuştur. Bu tür takviyeleri (A, B, C, D ve E; kalsiyum, çinko, bakır ve multivitamin denemeleri, Omega-3 yağ asitleri, antioksidan vitaminler ve şifalı otlar gibi) içeren sistematik bir inceleme, orta yaşlı (45-64 yaş) veya daha yaşlı kişilerde (65 yaş ve üstü) bilişsel işlevi korumak veya demansı önlemek için ek kullanıma yönelik kanıtları yetersiz bulmuştur (45). Omega-3 uzun zincirli poliansature yağ asitleri ile son 10 yılda yapılan çalışmaların derlemesinde; HBB olan yaşlı hastalarda bu supplement faydalı bulunmuştur (46). (Şekil 2)



Şekil 2.

Demansın korunmada sadece bireysel değil toplumsal olarak da yapılması gerekenler vardır. Eğitim politikaları gözden geçirilmeli; eğitim, toplumun her kesimine ulaşmalı, hem nitelik hem de nicelik açısından kaliteli eğitim verilmedir. Çevre politikaları konusunda mutlaka baskı oluşturmalı, hava kirliliği için sanayi ve taşıtlar açısından önlemler alınmalıdır. Örneğin içten yanmalı motorlardan kaçınılmalı çevreyi daha az kirleten motorlar kullanılmalıdır. Koruyucu sağlık politikaları geliştirilmeli, işitme kaybı gibi risk faktörlerinin düzenli toplum taramaları ile erken tespit edilerek tedavi edilmesi sağlanmalıdır. Doğru tarım ve gıda politikaları ile yeme alışkanlıklarının düzeltilmesi de aynı şekilde önemlidir. Demansın düşük ve orta gelirli ülkelerde görülme oranı maalesef daha yüksektir. Son yıllarda ABD, Birleşik Krallık ve Fransa gibi birçok Yüksek Gelirli Ülkeler’de, önceki yıllardaki kohortlara kıyasla yaşa özgü demans insidansının azaldığı görülmektedir (47). Bu ülkelerde muhtemelen eğitime kolay ulaşabilme, sosyo-ekonomik şartlar, sağlık hizmetlerine kolay ulaşabilme ve yaşam tarzı değişiklikleri nedeniyle demans insidansı azalmaktadır. Fakat yine aynı ülkelerde artan obezite, diyabet ve azalan fiziksel aktivite bu gidişatı tersine çevirebilir gibi gözükmektedir (1).

Tüm bu faktörler göz önünde tutulduğunda Demans için 12 modifiye edilebilir risk faktörü bulunmaktadır. Bunlar optimize edildiğinde demansın %40 oranında korunma sağlanabileceği düşünülmektedir. Demansın korunma önemli bir halk sağlığı unsuru olduğundan, sağlık politikalarında bu amaca yönelik yeni düzenlemeler yapılmalıdır. Riskli gruplarda erken yaşta nitelikli eğitim ulaşılabilir olmalıdır; sosyal, fiziksel ve bilişsel aktiviteye olanak sağlanmalı ve teşvik edilmelidir. Orta yaştan itibaren işitme kaybına karşı duyarlı olunmalı, erken teşhis ve tedavi yapılmalıdır. Yine bu dönemde obeziteden kaçınılmalı, kafa travmasına dikkat edilmelidir. Sigara tüketimi azaltılmalı, hava kirliliğinden kaçınılmalıdır. Alkol alımı orta yaştan itibaren haftada 21 ünitenden az olmalıdır. Sistolik kan ba-

sıncı <130mmHg'da tutulmalı, diyabet ile mücadele edilmeli, beslenmede Akdeniz diyeti tercih edilmelidir. Ayrıca fiziksel aktivite orta yaş döneminden itibaren düzenli olarak yaşama dahil edilmelidir. Sosyal ilişkiler ise özellikle ileri yaşta artırılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Livingstone G, Huntley J, Sommerlad A et al. Dementia prevention, intervention, and care: ort of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413–46.
2. Bizpınar O, Parlak MM, Köse A. Analysis of the consistency of information received from Alzheimer's disease patients and their families in the quality of life and depression scales. *Turk J Clin Lab* 2021; 4: 372-378.
3. Parlak MM., Altan E., Saylam G., Dysphagia in Individuals with Dementia, *Journal of Ear Nose Throat and Head Neck Surgery*, 2021, DOI:10.24179/kbbbbc.2021-8678.
4. World Health Organization (WHO). Dementia: a public health priority Geneva: World Health Organization—Alzheimer's Disease International 2012.
5. Sindi S, Mangialasche F, Kiwiwelto M. Advances in the prevention of Alzheimer's Disease. *F1000Prime Reports* 2015, 7:50 . doi:10.12703/P7-50.
6. Parlak MM, Babademez MA, Tokgöz SA, Bizpınar Ö, Saylam G. Evaluation of Swallowing Function according to the Stage of Alzheimer's Disease. *Folia Phoniatica et Logopaedica*. 2021.
7. Qiu C, Kivipelto M, Agüero-Torres H, Winblad B et al. Risk and protective effects of the APOE gene towards Alzheimer's disease in the Kungholmen project: variation by age and sex. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2004, 75:828-33.
8. Seripa D, Panza F, Franceschi M, D'Onofrio G, Solfrizzi V, Dallapiccola B, Pilotto A: Non-apolipoprotein, E, and apolipoprotein E genetics of sporadic Alzheimer's disease. *Ageing research reviews* 2009, 8:214-36.
9. Giovannoni G, Noyce AJ, Scheltens F, et al. Time matters; A call to prioritize brain health.2019. Available forum:<http://www.oxfordhealthpolicyforum.org/reports/brain-disease/brain-disease-report>.
10. Cholerton B, Larson EB, Baker LD, et al. Neuropathologic correlates of cognition in a population-based sample. *J Alzheimers Dis* 2013; 36: 699–709.
11. McGrath ER, Beiser AS, DeCarli C, et al. Blood pressure from mid- to late life and risk of incident dementia. *Neurology* 2017; 89:2447–54.
12. Lane CA, Barnes J, Nicholas JM, et al. Associations between blood pressure across adulthood and late-life brain structure and pathology in the neuroscience substudy of the 1946 British birth cohort (Insight 46): an epidemiological study. *Lancet Neurol* 2019; 18: 942–52.
13. Sellbom KS, Gunstad J. Cognitive function and decline in obesity. *J Alzheşmer Dis* 2012;30 (Suppl 2) 89-95.
14. Qizilbash N, Gregson J, Johnson ME, et al. BMI and risk of dementia in two million people over two decades: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00033-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00033-9).
15. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390:2673–734.
16. Choi D, Choi S, Park SM. Effect of smoking cessation on the risk of dementia: a longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol* 2018; 5:1192–99.
17. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, et al. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers and Dementia* 11 (2015) 718-726.
18. Prince MJA, Albanese E, Guerchet M, Prina M. The World Alzheimer Report 2014. Dementia and risk reduction. An analysis of protective and modifiable factors. London: Alzheimer's Disease International, 2014.

19. Almeida OP, Hankey GJ, Yeap BB, Golledge J, Flicker L. Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Transl Psychiatry* 2017; 7: e1117.
20. Loughrey DG, Kelly ME, Kelley GA, Brennan S, Lawlor BA. Association of age-related hearing loss with cognitive function, cognitive impairment, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2018; 144: 115–26.
21. Armstrong NM, An Y, Doshi J, et al. Association of midlife hearing impairment with late-life temporal lobe volume loss. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2019; 145: 794.
22. Topiwala A, Allan CL, Valkanova V, et al. Moderate alcohol consumption as risk factor for adverse brain outcomes and cognitive decline: longitudinal cohort study. *BMJ* 2017; 357: j2353.
23. Wang X, Younan D, Millstein J, et al. Association of improved air quality with lower dementia risk in older women. *PNAS* 2022 Vol. 119 No. 2 e2107833119. doi.org/10.1073/pnas.2107833119
24. Mortamais M, Gutierrez LA, Hoogh K, et al. Long-term exposure to ambient air pollution and risk of dementia: Results of the prospective Three-city study. *Environment International*. Volume 48, March 2021, 106376. doi.org/10.1016/j.envint.2020.106376.
25. Smith DH, Johnson VH, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: Substrates of dementia? *Nat Rev Neurol* 2013;9: 211–221.
26. Kremen WS, Beck A, Elman JA, et al. Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019; 116: 2021–26.
27. Blacker D, Weuve J. Brain exercise and brain outcomes: does cognitive activity really work to maintain your brain? *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 703–04.
28. Lee ATC, Richards M, Chan WC, et al. Association of daily intellectual activities with lower risk of incident dementia among older Chinese adults. *JAMA Psychiatry* 2018; 75: 697–703.
29. Kajitani S, Sakata K, McKenzie C. Occupation, retirement and cognitive functioning. *Ageing Soc* 2017; 37: 1568–96.
30. Grotz C, Meillon C, Amieva H, et al. Why is later age at retirement beneficial for cognition? Results from a French population-based study. *J Nutr Health Aging* 2016; 20: 514–19.
31. Xue B, Cadar D, Fleischmann M, et al. Effect of retirement on cognitive function: the Whitehall II cohort study. *Eur J Epidemiol* 2018; 33: 989–1001.
32. Hill NTM, Mowszowski L, Naismith SL, et al. Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psych* online.org. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16030360.
33. Tully PJ, Hanon O, Cosh S, Tzourio C. Diuretic antihypertensive drugs and incident dementia risk: a systematic review, meta-analysis and meta-regression of prospective studies. *J Hypertens* 2016; 34: 1027–35.
34. Williamson JD, Pajewski NM, Auchus AP, et al. Effect of intensive vs standard blood pressure control on probable dementia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321: 553–61.
35. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014; 13:788Y94.
36. Cass SP. Alzheimer's Disease and Exercise: A Literature Review. *Curr Sports Med Rep*. Jan/Feb 2017;16(1):19-22.
37. Zhua Y, Zhongb Q, Ji J, et al. Effects of Aerobic Dance on Cognition in Older Adults with Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J of Alz Dis* 74 (2020) 679–690.
38. Sommerlad A, Ruedger J, Singh-Manoux A, Lewis G, Livingston G. Marriage and risk of dementia: systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018; 89: 231–38.
39. Saito T, Murata C, Saito M, Takeda T, Kondo K. Influence of social relationship domains and their combinations on incident dementia: a prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health* 2018; 72: 7–12.
40. Penninkilampi R, Casey AN, Singh MF, Brodaty H. The association between social engagement, loneliness, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2018; 66: 1619–33.

41. Musiek ES, Xiong DD, Holtzman DM. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer disease. *Exp Mol Med* 2015; 47: e148.
42. Irwin MR, Vitiello MV. Implications of sleep disturbance and inflammation for Alzheimer's disease dementia. *Lancet Neurol* 2019; 18: 296–306.
43. Shi L, Chen SJ, Ma MY, et al. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 40: 4–16.
44. Pistollato F, Iglesias RC, Ruiz R, et al. Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer's disease: a focus on human studies. *Pharmacol Res* 2018; 131:32–43.
45. D'Cunha NM, Georgousopoulou EN, Dadigamuwage L, et al. Effect of long-term nutraceutical and dietary supplement use on cognition in the elderly: a 10-year systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr* 2018; 119: 280–98.
46. Zhang X, Han H, Ge X, et al. Effect of n-3 long-chain polyunsaturated fatty acids on mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized clinical trials. *E J of Clin Nut.*74;2020:548-554. [Doi.org/10.1038/s41430-019-0544-4](https://doi.org/10.1038/s41430-019-0544-4).
47. Wu Y-T, Beiser AS, Breteler MMB, et al. The changing prevalence and incidence of dementia over time - current evidence. *Nat Rev Neurol* 2017; 13: 327–39.

