

УДК 616.89-008.454-071

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-101-114>

ФАКТОРЫ РИСКА БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА. СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТА-АНАЛИЗ

ХАСАНОВА Г. Р.¹, МУЗАФФАРОВА М. Ш.^{2*}¹ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан), г. Казань, Россия

Резюме

«Старение» населения актуализировало исследования в области эпидемиологии хронических заболеваний, в т.ч. болезни Альцгеймера (БА) – наиболее распространенной в популяции причины деменции.

Цель. Оценка роли потенциальных факторов риска БА путем проведения систематического обзора и мета-анализа.

Материалы и методы. С использованием электронных баз данных PubMed, Scopus, E-library проведен поиск статей на русском и английском языках, опубликованных с 1995 по 2022 гг. В соответствии с клиническим вопросом по формуле PECO отбирали работы, в которых авторы исследовали роль различных факторов риска в группах с БА и без нее. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и мета-анализов «PRISMA». Качество исследований анализировали по шкале Ньюкасл-Оттава для статей типа когортных и «случай-контроль». Степень гетерогенности оценивали с использованием критерия «хи-квадрат» и коэффициента I². Публикационное смещение анализировали с помощью построения воронкообразной диаграммы. Использовали программное обеспечение Review Manager 5.3 и Microsoft Office Excel 2010.

Результаты. Изначально из баз данных было извлечено 3197 статей; после скрининга и анализа на приемлемость в мета-анализ были

включены 17 исследований (11 исследований – типа «случай-контроль» и 6 – когортных). В совокупности эти публикации включали данные 134 732 респондентов с подтвержденным диагнозом БА и 1 058 143 респондентов – без БА (контрольная группа). По результатам проведенного мета-анализа значимыми факторами риска явились: наследственность (отношение шансов (ОШ) 1,82; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 1,66–1,99), артериальная гипертензия (ОШ 1,65; 95% ДИ 1,29–2,13), гиперхолестеринемия (ОШ 1,25; 95% ДИ 1,13–1,38), ожирение (ОШ 1,13; 95% ДИ 1,09–1,17), наличие сахарного диабета 2-го типа (ОШ 1,36; 95%; ДИ 1,15–1,62), низкий уровень образования (ОШ 1,61; 95% ДИ 1,18–2,18), депрессия (ОШ 1,35; 95% ДИ 1,03–1,76). Не выявлена связь с употреблением алкоголя, курением, наличием в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и/или ишемической болезни сердца, наличием в анамнезе перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения, бессонницей, женским полом, черепно-мозговыми травмами.

Заключение. Проведенный мета-анализ позволил получить подтверждение роли различных потенциальных факторов риска БА; при этом многие из них являются модифицируемыми и связаны с метаболическими нарушениями, на фоне которых, возможно, и происходит процесс накопления и отложения в клетках нервной системы бета-амилоида, что играет решающую роль в

Для цитирования:

Хасанова Г. Р., Музаффарова М. Ш. Факторы риска болезни Альцгеймера. Систематический обзор и мета-анализ. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2023;8(4): 101-114. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-101-114>.

*Корреспонденцию адресовать:

Музаффарова Милляуша Шамилевна, 420111, Россия, г. Казань, ул. Большая Красная, д.30, E-mail: Shamilevnamed@mail.ru
© Хасанова Г. Р., Музаффарова М. Ш.

патогенезе заболевания. Продолжение исследований данного вопроса могло бы способствовать разработке прогностических шкал и персонализированных рекомендаций профилактики этого неизлечимого на данный момент заболевания.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, систематический обзор, мета-анализ, факторы риска, наследственность, артериальная гипер-

тензия, метаболические нарушения.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Исследование не имело спонсорской поддержки.

REVIEW ARTICLE

RISK FACTORS FOR THE ALZHEIMER'S DISEASE. SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

GULSHAT R. KHASANOVA¹, MILYAUSHA SH. MUZAFFAROVA*

¹Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

²The office of the Federal service for supervision of consumer rights protection and human welfare (Rospotrebnadzor) in the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

English ►

The “aging” of the population increased the importance of researches in the field of the epidemiology of chronic diseases, including Alzheimer's disease (AD) -the most common cause of dementia in the population.

Aim. The role of potential risk factors for AD through a systematic review and meta-analysis. The “aging” of the population has updated research in the field of the epidemiology of chronic diseases, incl. Alzheimer's disease (AD) is the most common cause of dementia in the population. The aim of the study was to assess the role of potential risk factors for AD through a systematic review and meta-analysis.

Materials and Methods. Using the electronic databases PubMed, Scopus, E-library, a search was made for articles in Russian and English, published from 1995 to 2022. In accordance with the clinical question, using the PECO formula, papers were selected in which the authors investigated the role of various risk factors in groups with and without AD. The study was carried out in accordance with the international guidelines for writing systematic reviews and meta-analyses “PRISMA”. Study quality was analyzed using the Newcastle-Ottawa scale for cohort and case-control studies. The degree of

heterogeneity was assessed using the chi-square test and the I² coefficient. Publication bias was analyzed using a funnel plot. We used the software Review Manager 5.3 and Microsoft Office Excel 2010.

Results. Initially, 3197 articles were retrieved from the databases; After screening and eligibility analysis, 17 studies were included in the meta-analysis (11 case-control studies and 6 cohort studies). Totally, these publications included data from 134,732 people with a confirmed diagnosis of AD and 1,058,143 respondents without AD (control group). According to the results of the meta-analysis, significant risk factors were: heredity (odds ratio (OR) 1.82; 95% confidence interval (95% CI) 1.66–1.99), arterial hypertension (OR 1.65; 95% CI 1.29–2.13), hypercholesterolemia (OR 1.25; 95% CI 1.13–1.38), obesity (OR 1.13; 95% CI 1.09–1.17), presence of diabetes mellitus 2 type (OR 1.36; 95%; CI 1.15–1.62), low level of education (OR 1.61; 95% CI 1.18–2.18), depression (OR 1.35; 95% CI 1.03–1.76). There was no relationship with alcohol consumption, smoking, a history of myocardial infarction and / or coronary heart disease, a history of acute cerebrovascular accident, insomnia, female gender, traumatic brain injury.

For citation:

Gulshat R. Khasanova, Milyausha Sh. Muzaffarova. Risk factors for the alzheimer's disease. Systematic review and meta-analysis. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2023;8(4): 101-114. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2023-8-4-101-114>

*Corresponding author:

Dr. Milyausha Sh. Muzaffarova, 30, Bolshaya Krasnaja Street, Kazan, 420111, Russian Federation, E-mail: Shamilevnamed@mail.ru
© Gulshat R. Khasanova, Milyausha Sh. Muzaffarova.

Conclusion. The conducted meta-analysis allowed to obtain confirmation of the role of various potential risk factors for AD; at the same time, many of them are modifiable and are associated with metabolic disorders, which can probably be involved into the process of accumulation and deposition of beta-amyloid in the cells of the nervous system. Continued research on this issue could contribute to the development of prognostic scales and personalized

recommendations for the prevention of this currently incurable disease.

Keywords: Alzheimer's disease, systematic review, meta-analysis, risk factors, heredity, arterial hypertension, metabolic disorders.

Conflict of Interest

None declared.

Funding

There was no funding for this project.

Введение

Согласно оценкам экспертов, к 2050 году на планете будет проживать около 2 млрд. человек в возрасте старше 60 лет [1]. «Старение» населения неизбежно актуализирует проблему хронических заболеваний, в т. ч. деменции [1]. Наиболее распространенной причиной деменции является болезнь Альцгеймера (БА), на долю которой приходится до 70% всех диагностированных случаев деменции. По данным Международной организации по борьбе с болезнью Альцгеймера (Alzheimer's Disease International, ADI), каждые три секунды в мире диагностируется новый случай заболевания деменцией, в том числе болезнью Альцгеймера [2]. Вопрос о причинах БА на сегодняшний день остается открытым. Предполагается, что БА является многофакторным заболеванием. На сегодняшний день считается, что в основе прогрессирующей дегенерации нервной системы при БА лежит отложение в мембранах клеток нервной системы бета-амилоидных пептидов [3,4]. Проведено довольно большое количество эпидемиологических исследований, ставящих целью поиск причин развития БА. С учетом растущей распространенности заболевания и серьезных социальных и медицинских его последствий актуальность научных изысканий в данном направлении не вызывает сомнений. Выяснение причин и факторов риска заболевания могло бы дать ориентиры для разработки мер профилактики и лечения БА. Предпринимались многочисленные попытки поиска факторов риска заболевания. Пожалуй, единственным фактором, однозначно ассоциированным с БА, является возраст – большая часть случаев БА начинает проявляться в возрасте 65 лет и старше [4]. Опубликованы работы, посвященные роли некоторых генетических полиморфизмов [5,6], нарушений обмена веществ [7,8,9], сердечно-сосудистых заболеваний [10,11], вредных факторов окружающей среды, таких как загрязнение воздуха и почвы химическими веществами и т. п. [12,13]. Результаты

этих исследований демонстрируют разные, иногда противоречащие друг другу данные о роли отдельных факторов риска в развитии БА.

Цель исследования

Оценка роли потенциальных факторов риска болезни Альцгеймера путем проведения систематического обзора и мета-анализа.

Материалы и методы

Был проведен поиск литературы на английском и русском языках с использованием электронных баз данных PubMed, Scopus, E-library. Также проанализированы ссылки из найденных исследований. Отбирались статьи, опубликованные с 1989 по 2022 годы.

Мы использовали следующие критерии включения статей:

- 1) исследование содержит результаты изучения влияния факторов риска на возникновение БА;
- 2) исследование относится к типам: «случай-контроль» или когортное;
- 3) факторы риска выявлены у пациентов не менее, чем за 1 год до постановки диагноза БА;
- 4) результаты исследований каждого фактора риска представлены отношением шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ) или содержат необработанные данные, достаточные для проведения последующих расчетов;
- 5) качество статьи 7 баллов и более по шкале Ньюкасл-Оттава для исследований типа случай-контроль и когортных исследований [14];
- 6) открытый доступ к статье.

Критерии исключения: исследования на животных, описания клинических случаев, рефераты, материалы конференций, повторные публикации, обзоры и редакционные статьи, закрытый доступ к статье.

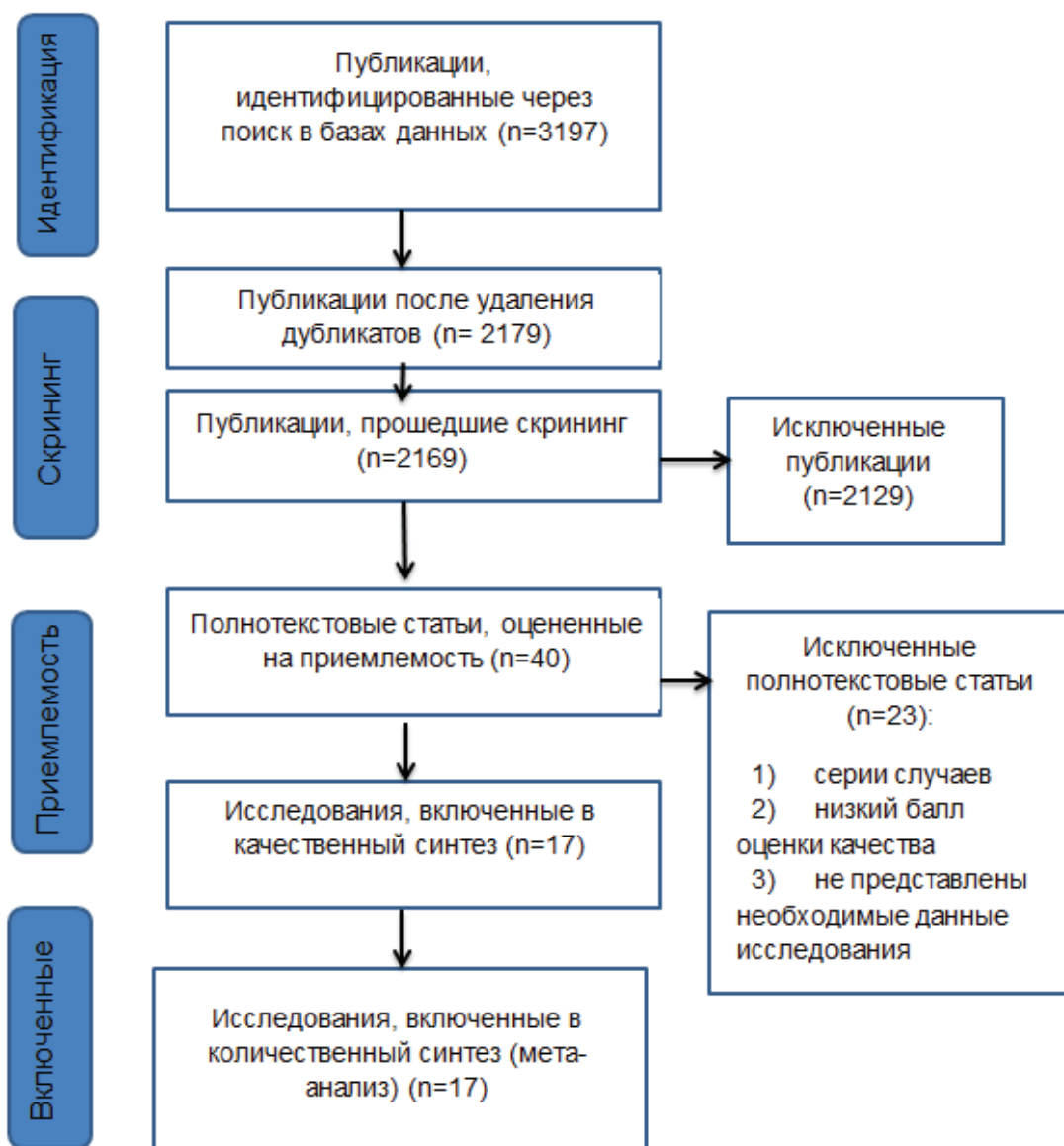
Поиск литературных данных осуществлен двумя исследователями. При возникновении разногласий относительно включения исследований в мета-анализ решение принималось коллегиально. Исследование выполнено в соответствии с международными рекомендациями по написанию систематических обзоров и мета-анализов «PRISMA» [15]. Из отобранных публикаций извлекались следующие данные: первый автор, год публикации, страна исследования, дизайн исследования, размер выборки, данные пациентов, количество пациентов с каждым фактором риска в группах с БА и без БА и значения ОШ с 95% ДИ.

На первом этапе был сформирован клинический вопрос в соответствии с формулой PECO: participants/population – взрослые люди (старше 18 лет); exposure – воздействие фак-

тора риска; comparison – отсутствие воздействия фактора риска; outcomes – болезнь Альцгеймера. Далее, с опорой на клинический вопрос и формулу, определены ключевые слова: «Alzheimer's disease», «Alzheimer Dementia», «Alzheimer Dementias», «Dementia, Alzheimer», «Alzheimer's Disease», «Dementia», «Senile», «Senile Dementia» и «risk factors» (для англоязычных систем; «Болезнь Альцгеймера», «Деменция Альцгеймера», «Деменция», «Слабоумие», «Старческое слабоумие», «Сенильная деменция» и «факторы риска» – для русскоязычных систем с последующим ручным отбором статей по названиям на соответствие критериям исследования. На втором этапе просматривали абстракты статей и исключали публикации, не соответствовавшие критериям включения в исследование. На третьем этапе

Рисунок 1.
Стратегия поиска и отбора литературных данных для включения в мета-анализ.

Figure 1.
Strategy of search and selection of articles for inclusion in meta-analysis.



просматривали полный текст отобранных статей на соответствие критериям включения и список литературы на наличие релевантных исследований (**рисунок 1**).

Качество исследований на систематические ошибки оценивалось по шкале Ньюкасл-Оттава для исследований типа «случай-контроль» и когортных [14]. Качественным считалось исследование с оценкой в 7 или более баллов (**таблица 1**).

Для дихотомических переменных рассчитаны отношения шансов и 95 % доверительные интервалы. Использована модель случайных эффектов и метод Мантеля-Хензеля. Степень гетерогенности оценена с помощью критерия «хи-квадрат» и коэффициента I^2 . Гетерогенность в исследованиях считалась статистически значимой при $p < 0,1$ в тесте Хи-квадрат и $I^2 > 40\%$. Публикационное смещение анализировали с помощью построения воронкообразной диаграммы. Построение «форест» и воронкообразных диаграмм выполнено с использованием программного обеспечения Review Manager 5.3 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014, Копенгаген, Дания) и Microsoft Office Excel 2010. Результаты мета-анализа считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В мета-анализ были включены 17 исследований, 11 из которых относились к типу «случай-контроль», 6 – были когортными. В совокупности исследования включали 134 732 респондента с подтвержденным диагнозом БА и 1 058 143 респондента без болезни Альц-

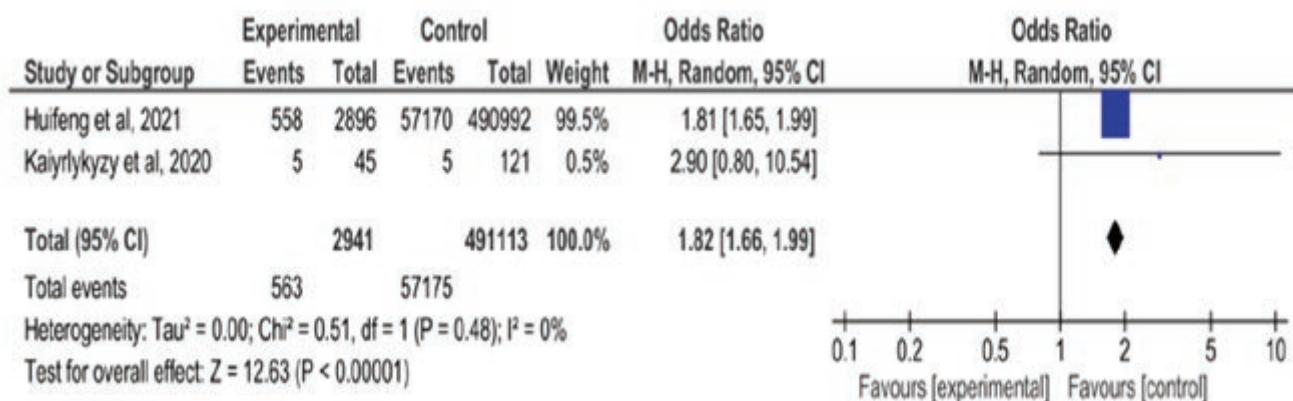
геймера (контрольная группа). 3 исследования проведены в США, по 2 исследования – в Финляндии, Канаде, Испании и Азии, по 1 – в Италии, Дании, Германии, Южной Корее, Англии, Казахстане (**таблица 1**).

Связь болезни Альцгеймера с наследственностью. В данный мета-анализ было отобрано 2 исследования [16,17], посвященных оценке связи наследственности с возникновением (постановкой диагноза) БА. Авторы оценивали влияние генетической предрасположенности у пациентов, а именно: наличие изменчивости в гене APOE, участвующем в переносе холестерина, а также наличие БА в анамнезе у родственников первой линии. Суммированы данные 2 941 пациента с БА и 491 113 пациентов контрольной группы (**рисунок 2**). Суммарный результат показал наличие исследуемой связи (ОШ = 1,82; 95% ДИ 1,66–1,99; $p = 0,00001$). Гетерогенность в исследованиях и публикационное смещение отсутствовали.

Связь артериальной гипертензии и БА. Семь исследований рассматривали артериальную гипертензию (АГ) как потенциальный фактор риска БА [18,19,20,21,22,23,24]. Исследования представляли данные 25721 пациентов с БА и 32137 пациентов контрольной группы. Результат мета-анализа показал, что искомая зависимость является статистически значимой (ОШ = 1,65; 95% ДИ = 1,29–2,13; $p = 0,00001$) (**рисунок 3**). Обнаружена статистически значимая гетерогенность. На воронкообразной диаграмме публикационное смещение не выявлено.

Рисунок 2. «Форест» диаграмма связи наследственности с риском возникновения БА.

Figure 2. «Forest» diagram of the relationship between heredity and the risk of AD.



Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; OddsRatio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; OddsRatio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

Таблица 1.
Базовые характеристики и оценка качества включенных исследований

Table 1.
Basic characteristics and quality assessment of the included studies

Включенные исследования / Included studies	Страна, город / Country, city	Этническая принадлежность / Ethnicity	Дизайн исследования / Study design	Выборка (n) БА / Sample (n) AD / control group	Возраст (годы) / БА / контроль / Age (years) AD / control	Пол (n) (муж / жен) / Gender (n) (male / female)		Факторы риска / Risk factors	Оценка качества в баллах / Quality rating in points
						БА / AD	Контрольная группа / Control group		
Solomon et al., 2009	Финляндия, Куопио / Finland, Kuopio	Смешанные / Mixed	Когортное / Cohort study	469/9248	56,1/55,6	188/281	4281/4967	3,7,11,13	7
Frank et al., 2011	США / USA	Смешанные / Mixed	Когортное / Cohort study	58/581	78,3/62,2	33/25	327/254	2,5,9,13,16	7
Billioti de Gage et al., 2014	Канада, Монреаль / Canada, Montreal	Смешанные / Mixed	Случай-контроль / Case-control study	1796/7184	79/80,1	593/1203	2372/4812	2,3,5,6,10,11,12,13	7
Tolppanen et al., 2016	Финляндия / Finland	Европейцы / Europeans	Случай-контроль / Case-control study	70719/282862	86,2/80,1	24602/46117	98436/184426	14	8
Morton et al., 2019	Канада / Canada	Смешанные / Mixed	Когортное / Cohort study	34/628	75,1/81,5	23/11	242/386	2,7,5,6,10,11,13	9
Adani et al., 2020	Италия, Модена / Italy, Modena	Европейцы / Europeans	Случай-контроль / Case-control study	58/54	65,6/63,8	25/33	23/31	7,9,13	7
Kairylukyz et al., 2020	Казахстан, Нур-Султан / Kazakhstan, Nur-Sultan	Смешанные / Mixed	Случай-контроль / Case-control study	45/121	65,5/67,2	27/18	71/50	1,6,7,8,9,10,11,13,14,15	7
Zhang et al., 2021	США / USA	Азиаты / Asians	Случай-контроль / Case-control study	295/264	71,9/72,2	145/150	118/146	2,8,13	9
Yuek et al., 2021	Азия, Сингапур / Asia, Singapore	Смешанные / Mixed	Случай-контроль / Case-control study	140/80	75,7/68,8	54/86	39/41	2,3,5,10,13	7

Nelsan et al., 2021	Дания, Копен-гаген Denmark, Copenhagen	Европейцы Europeans	Случай-контроль Case-control study	4574/45740	66,7/68,6	0/4574	0/45740	5	8
Huifeng et al., 2021	США/USA	Смешанные Mixed	Когортное Cohort study	2896/490992	63,7/56,5	1625/1271	223066/267926	1,4,7,8,9,12,13,16	8
Vaquero-Puyelo, 2021	Испания, Сарагоса Spain, Zaragoza	Европейцы Europeans	Случай-контроль Case-control study	77/1565	84,1/73,4	22/55	691/874	5,6,10,13	8
Encarnación et al., 2021	Испания, Мурсия Spain, Murcia	Европейцы Europeans	Когортное Cohort study	308/15701	59,9/48,3	121/187	6727/8974	4,7,9,13	9
Fink et al., 2021	Германия Germany	Смешанные Mixed	Случай-контроль Case-control study	23354/23354	80,6/80,6	7668/15686	7668/15686	2,5,10,15	8
Lochana et al., 2022	Азия, Катманду Asia, Kathmandu	Смешанные Mixed	Случай-контроль Case-control study	44/46	68,2/72,4	22/22	18/28	2,5,8,9,13	8
Huewon et al., 2022	Юж. Корея, Сеул South Korea, Seoul	Азиаты Asians	Когортное Cohort study	29865/179723	70,5/61,5	0/29865	0/179723	4,5,8,9	8

Примечание. Факторы риска / Note. Risk factors

1. Наследственность/ Heredity 2. Гипертония/ Hypertension 3. Гиперхолестеринемия/ Hypercholesterolemia 4. Ожирение/ Obesity 5. Сахарный диабет 2-го типа / Diabetes melitus, Type 2 6. Депрессия/ Depression 7. Низкий уровень образования / Low level of education 8. Употребление алкоголя/ Alcohol consumption	9. Курение/ Smoking 10. Инфаркт миокарда и/или наличие ИБС/ Myocardial infarction and/or ischemic heart disease 11. Острое нарушение мозгового кровообращения/ Stroke 12. Бессонница/ Insomnia 13. Женский пол/ Female gender 14. Сезон рождения/ Season of birth 15. Черепно-мозговые травмы/ Traumatic brain injuries 16. Раса/ Race
--	---

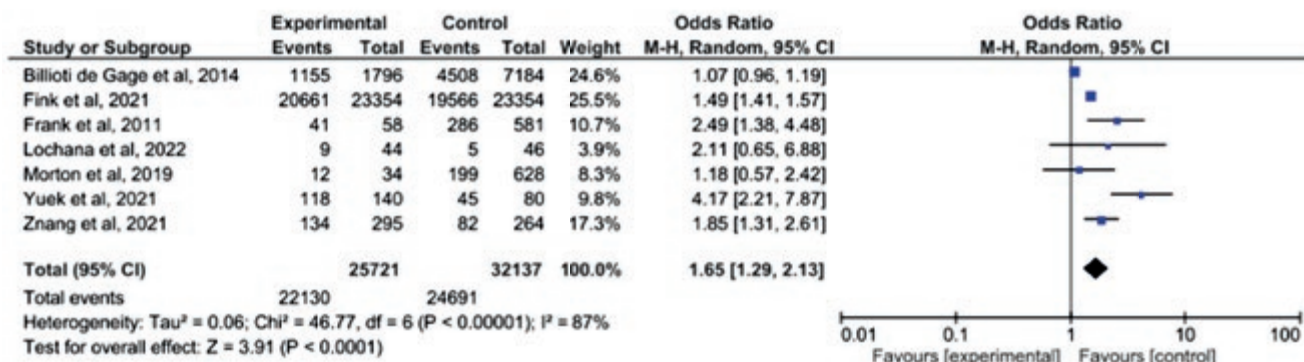


Рисунок 3.
«Форест» диаграм-
ма связи АД с риском
развития БА.

Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

Figure 3.
«Forest» diagram
of the relationship
between hypertension
and the risk of
developing AD.

Гиперхолестеринемия как фактор риска развития БА. В анализ было включено 4 исследования, изучавшие роль гиперхолестеринемии как фактора риска БА [18,23,25,26]. Представлены данные 32270 пациентов с БА и 196235 человек из контрольной группы (без БА). Выявлена ассоциация между гиперхолестеринемией и развитием БА (ОШ = 1,25; 95% ДИ = 1,13–1,38; $p = 0,0001$) (рисунок 4). Гетерогенность исследований статистически не значима. Публикационное смещение отсутствовало.

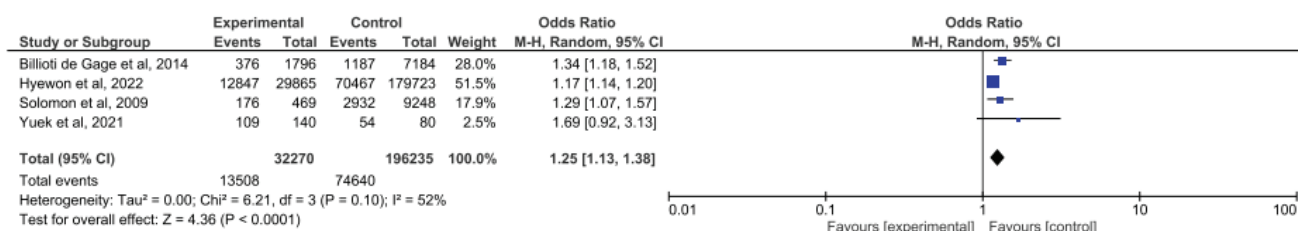
Влияние избыточной массы тела на риск развития БА. Данные о влиянии избыточной массы тела на возникновение БА были извлечены из двух исследований [17,27], в которых приняли участие 3204 пациента с БА и 506693 человека из контрольной группы. Мета-анализ показал, что ожирение является значимым фактором риска развития БА (ОШ = 1,13; 95% ДИ 1,09–1,17; $p = 0,00001$) (рисунок 5). Гетерогенность исследований статистически не значима. Публикационное смещение отсутствовало.

РИСУНОК 4.
«Форест» диаграм-
ма связи гиперхле-
стеринемии с риском
развития БА.

Figure 4.
«Forest» diagram
of the relationship
between hypercholesterolemia
and the risk of
developing AD.

Сахарный диабет 2-го типа как фактор риска развития БА. В 9 исследованиях изучалась связь сахарного диабета (СД) с риском возникновения БА [18,19,20,21,22,23,25,28,29]. В исследованиях приняли участие 30671 пациентов с БА и 78320 респондентов из контрольной группы. Исследование показало, что распространенность сахарного диабета в 1,36 раза выше среди пациентов с БА, чем среди контрольной группы (ОШ = 1,36; 95% ДИ = 1,15–1,62; $p = 0,0004$) (рисунок 6). Выявлена статистически значимая гетерогенность в исследованиях. Воронкообразная диаграмма имеет асимметричность относительно оси центральной тенденции, что свидетельствует о публикационном смещении среди результатов исследований, включающих небольшое количество пациентов. При этом результаты исследований с большим числом участников распределены симметрично относительно оси центральной тенденции, что в целом свидетельствует об отсутствии публикационного смещения среди таких исследований.

Депрессия и риск развития БА. Связь депрессии с развитием БА была описана в четырех исследованиях [16,18,22,29], в которых



Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval



Рисунок 5.

Форест» диаграмма связи между ожирением с риском развития БА.

Figure 5.

«Forest» diagram of the relationship between obesity and the risk of developing AD.

Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

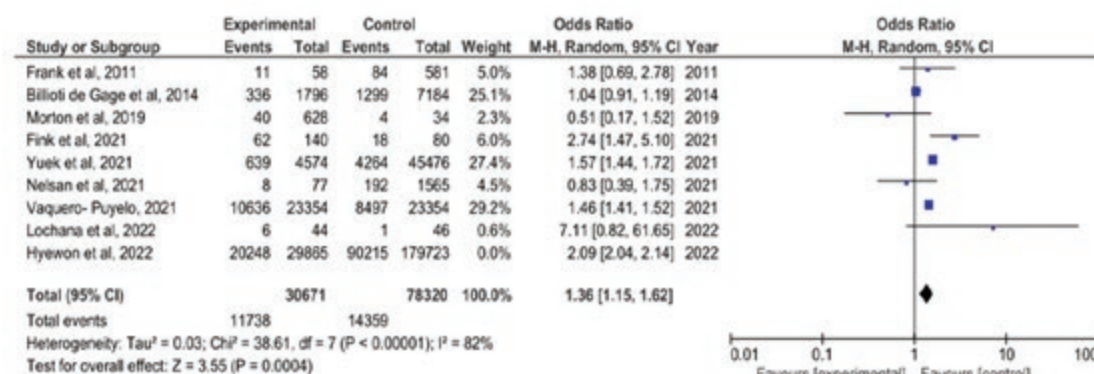


Рисунок 6.

«Форест» диаграмма связи сахарного диабета с риском развития БА.

Figure 6.

«Forest» diagram of the relationship between diabetes mellitus and the risk of developing AD.

Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

приняли участие 1952 пациента с БА и 9498 респондентов без БА. После объединения данных этих исследований депрессия была оценена как существенный фактор риска возникновения БА (ОШ = 1,35; 95% ДИ = 1,03-1,76); $p = 0,03$) (рисунок 7). Статистически значимой

гетерогенности в исследованиях не выявлено. Воронкообразная диаграмма не показала публикационного смещения.

Уровень образования и риск развития БА. Влияние низкого уровня образования на развитие БА было изучено в шести исследо-

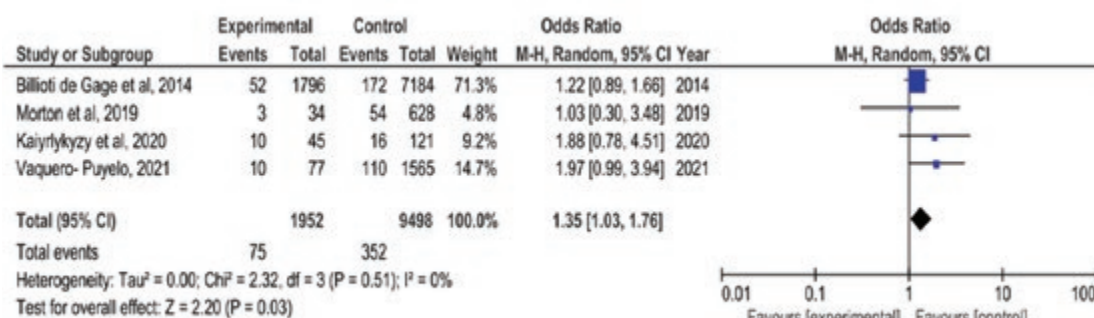


Рисунок 7.

«Форест» диаграмма связи депрессии с риском развития БА.

Figure 7.

«Forest» diagram of the relationship between depression and the risk of developing AD.

Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95 % CI – 95 % доверительный интервал

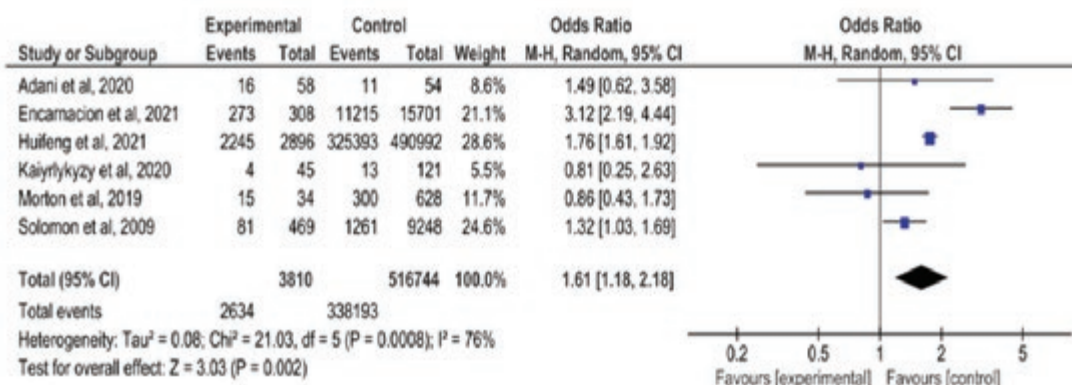
Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval

Рисунок 8.

«Форест» диаграмма связи низкого уровня образования с риском развития БА.

Figure 8.

«Forest» diagram of the relationship between a low level of education and the risk of developing AD.



Примечание: Events – количество случаев; Total – общее количество пациентов; Weight – взвешенный размер эффекта; Odds Ratio – отношение шансов; M-H – критерий Мантеля-Хензеля; Random – модель случайных эффектов; 95% CI – 95% доверительный интервал.

Note: Events – number of cases; Total – total number of patients; Weight – weighted effect size; Odds Ratio – odds ratio; M-H – Mantel-Hensel criterion; Random – random effects model; 95% CI – 95% confidence interval.

ваниях [16,17,22,26,27,30]. В совокупности в них приняли участие 3810 пациентов с БА и 516744 человека из контрольной группы. По результатам мета-анализа низкий уровень образования имел статистически значимое влияние на риск развития БА (ОШ = 1,61; 95% ДИ = 1,18–2,18; $p = 0,002$) (рисунок 8). Гетерогенность исследований статистически значима. Публикационное смещение на воронкообразной диаграмме не выявлено.

Потенциальные факторы риска развития БА, в отношении которых связь с заболеванием не продемонстрирована. Помимо вышеназванных факторов риска, нами анализировались другие, представленные в отобранных нами исследованиях. В отношении них мета-анализ показал отсутствие статистически значимой связи. Это такие факторы, как: употребление алкоголя (ОШ = 1,38; 95% ДИ = 0,77–2,46; $p = 0,28$), курение табака (ОШ 1,03; 95% ДИ 0,8–1,31; $p = 0,84$), наличие в анамнезе перенесенного инфаркта миокарда и/или наличие ишемической болезни сердца (ОШ 1,01; 95% ДИ 0,62–1,65; $p = 0,96$), наличие в анамнезе перенесенного острого нарушения мозгового кровообращения (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,26–2,26; $p = 0,62$), бессонница (ОШ 1,11; 95% ДИ 0,98–1,25; $p = 0,1$), женский пол (ОШ 0,97; 95% ДИ 0,82–1,16; $p = 0,77$), раса (ОШ = 1,3; 95% ДИ 0,82–2,07; $p = 0,27$), сезон рождения (ОШ 1,0; 95% ДИ 0,99–1,01; $p = 1$), черепно-мозговые травмы в анамнезе (ОШ 1,88; 95% ДИ 0,86–4,11; $p = 0,75$).

Обсуждение

Несмотря на большое количество исследований, изучавших болезнь Альцгеймера, яс-

ности в отношении этиологии, факторов риска данного заболевания по-прежнему нет. A.S. Henderson еще в 1988 году описал более 20 различных факторов риска, связанных с БА, и предложил модель патогенеза заболевания [34]. Связь наследственных (генетических) факторов с БА признается многими исследователями [3, 12, 13, 34 35, 36]. Различают болезнь Альцгеймера с ранним (до 65 лет) и поздним началом (после 65 лет). Влияние наследственных факторов при поздней форме болезни Альцгеймера составляет около 5–10% от всех случаев БА. При ранних же формах БА наследственные факторы имеют существенное значение, и основная роль при этом отводится полиморфизмам генов PSEN1/2 [3, 34]. В выполненном нами систематическом обзоре эта связь была подтверждена. Механизм влияния данного фактора связывают с мутациями гена белка-предшественника амилоида (APP). Исследованиями выявлено также влияние таких генов, как пресенилин 1/2 (PSEN1/2). Отложение бета-амилоида в форме сенильных бляшек может выступать в качестве пускового механизма, приводящего к формированию нейрофибриллярных клубков (NFT), гибели клеток и развитию деменции. Имеются исследования, подтверждающие роль в развитии БА генов, участвующих в переносе холестерина, таких как аполипопротеин Е (APOE), аполипопротеин С1 (APOC1) и аполипопротеин J (APOJ) (кластерин) [37].

Исторически первые исследования, касающиеся факторов риска БА, анализировали недоедание и дефицит микроэлементов в качестве пусковых факторов развития заболевания,

однако убедительного подтверждения этому получено не было [38]. Более поздние работы, в том числе и проведенный нами мета-анализ, продемонстрировали связь ожирения с развитием БА. По данным Толппанен А.М. с соавт., риск БА ассоциирован с высоким уровнем индекса массы тела в среднем возрасте. В качестве возможного механизма рассматривается роль метаболических нарушений, сопутствующих ожирению, способствующих повреждению и гибели клеток нервной системы [7].

Связь сахарного диабета с развитием БА отчасти может быть обусловлена тем, что инсулин играет ключевую роль в качестве нейромодулятора. Кроме этого, было показано, что нарушение баланса инсулина и глюкозы приводит к накоплению сенильных бляшек [39]. Впрочем, не исключается, что данная связь является ложной. По крайней мере, по результатам исследования R.F. Lane с соавт., дефицит белка семейства сортилинов SorCS1 ассоциирован с избыточным накоплением белков APP/A β , являющимся звеном патогенеза как БА, так и сахарного диабета. В связи с этим он может играть роль конфаундера для выявленной ассоциации [40].

Сосудистые факторы исследуются в качестве важного фактора риска БА [3,10,11,34]. Изменения в сосудах приводят к нарушению трофики клеток нервной системы, изменениям проницаемости гемато-энцефалического барьера и т.д., что может способствовать снижению когнитивных функций и, в совокупности с другими факторами, потенцировать риск БА [10,11,42].

В опубликованных ранее работах приводятся противоречивые данные о влиянии курения, пола, эпизодов черепно-мозговой травмы на риск БА. В данном мета-анализе не получено статистически значимых результатов, подтверждающих наличие такой связи.

Заключение

Болезнь Альцгеймера является многофакторным заболеванием. Индивидуальный риск

развития БА в значительной части случаев, по-видимому, связан с модифицируемыми факторами риска. Так, согласно результатам исследования, опубликованного в журнале могли бы быть предупреждены при условии исключения модифицируемых факторов риска [33].

Проведенный нами мета-анализ подтвердил роль наследственности как немодифицируемого фактора риска развития БА (ОШ = 1,82; 95% ДИ 1,66–1,99; $p = 0,00001$). Кроме этого, установлена связь БА с такими модифицируемыми факторами риска, как: артериальная гипертензия (ОШ = 1,65; 95% ДИ = 1,29–2,13; $p = 0,00001$), гиперхолестеринемия (ОШ = 1,25; 95% ДИ = 1,13–1,38; $p = 0,0001$), ожирение (ОШ = 1,13; 95% ДИ 1,09–1,17; $p = 0,00001$), сахарный диабет (ОШ = 1,36; 95% ДИ = 1,15–1,62; $p = 0,0004$), депрессия (ОШ = 1,35; 95% ДИ = 1,03–1,76; $p = 0,002$), низкий уровень образования (ОШ = 1,61; 95% ДИ = 1,18–2,18; $p = 0,002$).

Проведенный систематический обзор исследований роли различных факторов в развитии БА показал, что в качестве наиболее вероятных факторов риска БА могут выступать заболевания и состояния, связанные с метаболическими нарушениями, воспалением и эндотелиальной дисфункцией, такие как гиперхолестеринемия, сахарный диабет, ожирение, артериальная гипертензия. Не исключается влияние факторов, отчасти социально обусловленных, таких как депрессия и низкий уровень образования. Необходимы дальнейшие проспективные исследования с большими выборками и точным контролем качества для получения валидных результатов в отношении рассмотренных нами и других потенциальных факторов риска БА. Результаты такого рода исследований могли бы способствовать разработке прогностических шкал и персонализированных рекомендаций профилактики этого на данный момент неизлечимого заболевания.

Литература:

1. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey*. London; 2019. Ссылка активна на 15.11.2023. <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>
2. Alzheimer's Disease International (ADI). *Dementia facts figures*. London; 2022. Ссылка активна на 15.11.2023. <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures>
3. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica*. 2019;57(2):87-105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
4. Breijyeh, Z., Karaman, R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules*. 2020;25:5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
5. Van Cauwenberghe C., Van Broeckhoven C., Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genet. Med.* 2016;18(5):421-430. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>
6. Khanahmadi M., Farhud D.D., Malmir M. Genetic of Alzheimer's dis-

- ease: A narrative review article. *Iran. J. Public Health*. 2015;44(7):892-901.
7. Tolppanen A.M., Ngandu T., Kåreholt I., Laatikainen T., Rusanen M., Soininen H., Kivipelto M. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J. Alzheimers. Dis.* 2014;38(1):201-209. <https://doi.org/10.3233/JAD-130698>
8. Biessels G.J., Kappelle L.J.; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem. Soc. Trans.* 2005;33(Pt 5):1041-104. <https://doi.org/10.1042/BST0331041>
9. Matsuzaki T., Sasaki K., Tanizaki Y., Hata J., Fujimi K., Matsui Y., Sekita A., Suzuki S.O., Kanba S., Kiyohara Y., Iwaki T. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer's disease: The Hisayama study. *Neurology*. 2010;75(9):764-770. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181ee25f>
10. Santos C.Y., Snyder P.J., Wu W.C., Zhang, M., Echeverria A., Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimer's Dement.* 2017;7:69-87. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.01.005>
11. De Bruijn, R.F., Ikram M.A. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2014;12:130. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0130-5>
12. Wainaina M.N., Chen Z., Zhong C. Environmental factors in the development and progression of late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci. Bull.* 2014;30(2):253-270. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1425-9>
13. Grant W.B., Campbell A., Itzhaki R.F., Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *J. Alzheimer's Dis. JAD.* 2002;4(3):179-189. <https://doi.org/10.3233/jad-2002-4308>
14. Stang A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur. J. Epidemiol.* 2010;25(9):603-605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
15. Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J., Mulrow C., Gøtzsche P.C., Ioannidis J.P., Clarke M., Devereaux P.J., Kleijnen J., Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J. Clin. Epidemiol.* 2009;62(10):1-34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
16. Kaiyrylkyzy A., Tsay A., Olzhayev F., Alzhanova D., Zhussupova A., Askarova Sh. Risk factors for age-related dementia in Kazakhstan: a case-control study. *Science Healthcare*. 2020;22(4):80-85. <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.4.008>
17. Zhang H., Greenwood D.C., Risch H.A., Bunce D., Hardie L.J., Cade J.E. Meat consumption and risk of incident dementia: cohort study of 493,888 UK Biobank participants. *Am. J. Clin. Nutr.* 2021;114(1):175-184. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab028>
18. Billioti de Gage S., Moride Y., Ducruet T., Kurth T., Verdoux H., Tournier M., Pariente A., Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014;349:g5205. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205>
19. Fink A., Doblhammer G., Tamgüney G. Recurring Gastrointestinal Infections Increase the Risk of Dementia. *J. Alzheimers. Dis.* 2021;84(2):797-806. <https://doi.org/10.3233/JAD-210316>
20. Lin F.R., Metter E.J., O'Brien R.J., Resnick S.M., Zonderman A.B., Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Arch. Neurol.* 2011;68(2):214-220. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.362>
21. Shrestha L., Shrestha B., Gautam K., Khadka S., Mahara Rawal N. Plasma Vitamin B-12 Levels and Risk of Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Gerontol. Geriatr. Med.* 2022;8:23337214211057715. <https://doi.org/10.1177/23337214211057715>
22. Morton R.E., St John P.D., Tyas S.L. Migraine and the risk of all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: A prospective cohort study in community-dwelling older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2019;34(11):1667-1676. <https://doi.org/10.1002/gps.5180>
23. Morton R.E., St John P.D., Tyas S.L. Migraine and the risk of all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: A prospective cohort study in community-dwelling older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2019;34(11):1667-1676. <https://doi.org/10.1002/gps.5180>
24. Chai Y.L., Chong J.R., Raquib A.R., Xu X., Hilal S., Venketasubramanian N., Tan B.Y., Kumar A.P., Sethi G., Chen C.P., Lai M.K.P. Plasma osteopontin as a biomarker of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Sci Rep.* 2021;11(1):4010. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83601-6>
25. Zhang G., Liu S., Chen Z., Shi Z., Hu W., Ma L., Wang X., Li X., Ji Y. Association of Elevated Plasma Total Homocysteine With Dementia With Lewy Bodies: A Case-Control Study. *Front. Aging. Neurosci.* 2021;13:724990. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.724990>
26. Kim H., Yoo J., Han K., Lee D.Y., Fava M., Mischoulon D., Jeon H.J. Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study. *Alzheimers Res. Ther.* 2022;14(1):83. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01026-3>
27. Solomon A., Kivipelto M., Wolozin B., Zhou J., Whitmer R.A. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2009;28(1):75-80. <https://doi.org/10.1159/000231980>
28. Andreu-Reinón M.E., Chirlaque M.D., Gavrila D., Amiano P., Mar J., Tainta M., Ardanaz E., Larumbe R., Colorado-Yohar S.M., Navarro-Mateu F., Navarro C., Huerta J.M. Mediterranean Diet and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(2):700. <https://doi.org/10.3390/nu13020700>
29. Pourhadi N., Mørch L.S., Holm E.A., Torp-Pedersen C.T., Meaidi A. Vaginal estrogen and association with dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers. Dement.* 2022;18(4):625-634. <https://doi.org/10.1002/alz.12417>
30. Pourhadi N., Mørch L.S., Holm E.A., Torp-Pedersen C.T., Meaidi A. Vaginal estrogen and association with dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers. Dement.* 2022;18(4):625-634. <https://doi.org/10.1002/alz.12417>
31. Vaquero-Puyuelo D., De-la-Cámara C., Olaya B., Gracia-García P., Lobo A., López-Antón R., Santabárbara J. Anhedonia as a Potential Risk Factor of Alzheimer's Disease in a Community-Dwelling Elderly Sample: Results from the ZARADEMP Project. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021;18(4):1370. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041370>
32. Adani G., Filippini T., Garuti C., Malavolti M., Vinceti G., Zamboni G., Tondelli M., Galli C., Costa M., Vinceti M., Chiari A. Environmental Risk Factors for Early-Onset Alzheimer's Dementia and Frontotemporal Dementia: A Case-Control Study in Northern Italy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020;17(21):7941. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217941>
33. Forster D.P., Newens A.J., Kay D.W., Edwardson J.A. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J. Epidemiol. Community Health*. 1995;49(3):253-258. <https://doi.org/10.1136/jech.49.3.253>
34. Tolppanen A.M., Ahonen R., Koponen M., Lavikainen P., Purhonen M., Taipale H., Tanskanen A., Tiitonen J., Tiitonen M., Hartikainen S. Month and Season of Birth as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Nationwide Nested Case-control Study. *J. Prev. Med. Public Health*. 2016;49(2):134-138. <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.018>
35. Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., Ames D., Ballard C., Banerjee S., Brayne C., Burns A., Cohen-Mansfield J., Cooper C., Costafreda S.G., Dias A., Fox N., Gitlin L.N., Howard R., Kales H.C., Kivimäki M., Larson E.B., Ogunniyi A., Orgeta V., Ritchie K., Rockwood K., Sampson E.L., Samus Q., Schneider L.S., Selbæk G., Teri L., Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
36. Henderson A.S. The risk factors for Alzheimer's disease: a review and a hypothesis. *Acta Psychiatr. Scand.* 1988;78(3):257-275. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1988.tb06336.x>
37. Goate A., Chartier-Harlin M.C., Mullan M., Brown J., Crawford F., Fidani L., Giuffra L., Haynes A., Irving N., James L., et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-706. <https://doi.org/10.1038/349704a0>
38. Chartier-Harlin M.C., Crawford F., Houlden H., Warren A., Hughes D., Fidani L., Goate A., Rossor M., Roques P., Hardy J., et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*. 1991;353(6347):844-846. <https://doi.org/10.1038/353844a0>

39. Leduc V., Jasmin-Bélanger S., Poirier J. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends. Mol. Med.* 2010;16(10):469-477. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.07.008>
40. Abalan F. Alzheimer's disease and malnutrition: a new etiological hypothesis. *Med. Hypotheses.* 1984;15(4):385-393. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(84\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0306-9877(84)90154-3)
41. Biessels G.J., Kappelle L.J.; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem. Soc. Trans.* 2005;33(Pt 5):1041-1044. <https://doi.org/10.1042/BST0331041>
42. Lane R.F., Raines S.M., Steele J.W., Ehrlich M.E., Lah J.A., Small S.A., Tanzi R.E., Attie A.D., Gandy S. Diabetes-associated SorCS1 regulates Alzheimer's amyloid-beta metabolism: evidence for involvement of SorL1 and the retromer complex. *J. Neurosci.* 2010;30(39):13110-13115. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3872-10.2010>
43. Kalaria R.N. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr. Rev.* 2010;68 Suppl 2(Suppl 2):S74-87. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00352.x>

References:

1. Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2019: Attitudes to dementia, a global survey*. London; 2019. Available at: <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2019.pdf>. Accessed: November 14, 2023.
2. Alzheimer's Disease International (ADI). *Dementia facts figures*. London; 2022. Available at: <https://www.alzint.org/about/dementia-facts-figures>. Accessed: November 14, 2023.
3. Armstrong R. Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia Neuropathologica.* 2019;57(2):87-105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
4. Breijyeh, Z., Karaman R. Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules.* 2020;25:5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
5. Van Cauwenberghe C, Van Broeckhoven C, Sleegers K. The genetic landscape of Alzheimer disease: Clinical implications and perspectives. *Genet Med.* 2016;18(5):421-430. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>
6. Khanahmadi M, Farhud, DD, Malmir M. Genetic of Alzheimer's disease: A narrative review article. *Iran J Public Health.* 2015;44(7):892-901.
7. Tolppanen AM, Ngandu T, Kåreholt I, Laatikainen T, Rusanen M, Soininen H, Kivipelto M. Midlife and late-life body mass index and late-life dementia: results from a prospective population-based cohort. *J Alzheimers Dis.* 2014;38(1):201-209. <https://doi.org/10.3233/JAD-130698>
8. Kappelle L, Biessels G. Increased risk of Alzheimer's disease in type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans.* 2005;33(Pt 5):1041-1044. <https://doi.org/10.1042/bst20051041>
9. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, Hata J, Fujimi K, Matsui Y, Sekita A, Suzuki SO, Kanba S, Kiyohara Y, Iwaki T. Insulin resistance is associated with the pathology of Alzheimer disease: The Hisayama study. *Neurology.* 2010;75(9):764-770. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181ee25f>
10. Santos CY, Snyder PJ, Wu WC, Zhang M, Echeverria A, Alber J. Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimer's Dement.* 2017;7:69-87. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.01.005>
11. De Bruijn RF, Ikram MA. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Med.* 2014;12:130. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0130-5>
12. Wainaina MN, Chen Z, Zhong C. Environmental factors in the development and progression of late-onset Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2014;30(2):253-270. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1425-9>
13. Grant WB, Campbell A, Itzhaki RF, Savory J. The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis Jad.* 2002;4(3):179-189. <https://doi.org/10.3233/jad-2002-4308>
14. Stang A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol.* 2010;25(9):603-605. <https://doi.org/10.1007/s10654-010-9491-z>
15. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JP, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin. Epidemiol.* 2009;62(10):1-34. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2009.06.006>
16. Kaiyrykyzy A., Tsoy A., Olzhayev F., Alzhanova D., Zhussupova A., Askarova Sh. Risk factors for age-related dementia in Kazakhstan: a case-control study. *Science Healthcare.* 2020;22(4):80-85. <https://doi.org/10.34689/SH.2020.22.4.008>
17. Zhang H, Greenwood DC, Risch HA, Bunce D, Hardie LJ, Cade JE. Meat consumption and risk of incident dementia: cohort study of 493,888 UK Biobank participants. *Am J Clin Nutr.* 2021;114(1):175-184. <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqab028>
18. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ.* 2014;349:g5205. <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205>
19. Fink A, Doblhammer G, Tamgüney G. Recurring Gastrointestinal Infections Increase the Risk of Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2021;84(2):797-806. <https://doi.org/10.3233/JAD-210316>
20. Lin FR, Metter EJ, O'Brien RJ, Resnick SM, Zonderman AB, Ferrucci L. Hearing loss and incident dementia. *Arch Neurol.* 2011;68(2):214-220. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.362>
21. Shrestha L, Shrestha B, Gautam K, Khadka S, Mahara Rawal N. Plasma Vitamin B-12 Levels and Risk of Alzheimer's Disease: A Case-Control Study. *Gerontol Geriatr Med.* 2022;8:23337214211057715. <https://doi.org/10.1177/23337214211057715>
22. Morton RE, St John PD, Tyas SL. Migraine and the risk of all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: A prospective cohort study in community-dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(11):1667-1676. <https://doi.org/10.1002/gps.5180>
23. Morton RE, St John PD, Tyas SL. Migraine and the risk of all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: A prospective cohort study in community-dwelling older adults. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(11):1667-1676. <https://doi.org/10.1002/gps.5180>
24. Chai YL, Chong JR, Raquib AR, Xu X, Hilal S, Venketasubramanian N, Tan BY, Kumar AP, Sethi G, Chen CP, Lai MKP. Plasma osteopontin as a biomarker of Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment. *Sci Rep.* 2021;11(1):4010. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-83601-6>
25. Zhang G, Liu S, Chen Z, Shi Z, Hu W, Ma L, Wang X, Li X, Ji Y. Association of Elevated Plasma Total Homocysteine With Dementia With Lewy Bodies: A Case-Control Study. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:724990. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.724990>
26. Kim H, Yoo J, Han K, Lee DY, Fava M, Mischoulon D, Jeon HJ. Hormone therapy and the decreased risk of dementia in women with depression: a population-based cohort study. *Alzheimers Res Ther.* 2022;14(1):83. <https://doi.org/10.1186/s13195-022-01026-3>
27. Solomon A, Kivipelto M, Wolozin B, Zhou J, Whitmer RA. Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;28(1):75-80. <https://doi.org/10.1159/000231980>
28. Andreu-Reinón ME, Chirlaque MD, Gavrilá D, Amiano P, Mar J, Tainta M, Ardanaz E, Larumbe R, Colorado-Yohar SM, Navarro-Mateu F, Navarro C, Huerta JM. Mediterranean Diet and Risk of Dementia

- and Alzheimer's Disease in the EPIC-Spain Dementia Cohort Study. *Nutrients*. 2021;13(2):700. <https://doi.org/10.3390/nu13020700>.
29. Pourhadi N, Mørch LS, Holm EA, Torp-Pedersen CT, Meaidi A. Vaginal estrogen and association with dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2022;18(4):625-634. <https://doi.org/10.1002/alz.12417>.
 30. Pourhadi N, Mørch LS, Holm EA, Torp-Pedersen CT, Meaidi A. Vaginal estrogen and association with dementia: A nationwide population-based study. *Alzheimers Dement*. 2022;18(4):625-634. <https://doi.org/10.1002/alz.12417>.
 31. Vaquero-Puyuelo D, De-la-Cámara C, Olaya B, Gracia-García P, Lobo A, López-Antón R, Santabárbara J. Anhedonia as a Potential Risk Factor of Alzheimer's Disease in a Community-Dwelling Elderly Sample: Results from the ZARADEMP Project. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1370 <https://doi.org/10.3390/ijerph18041370>
 32. Adani G, Filippini T, Garuti C, Malavolti M, Vinceti G, Zamboni G, Tondelli M, Galli C, Costa M, Vinceti M, Chiari A. Environmental Risk Factors for Early-Onset Alzheimer's Dementia and Frontotemporal Dementia: A Case-Control Study in Northern Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(21):7941. <https://doi.org/10.3390/ijerph17217941>
 33. Forster DP, Newens AJ, Kay DW, Edwardson JA. Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type: a case-control study in northern England. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(3):253-258. <https://doi.org/10.1136/jech.49.3.253>
 34. Tolppanen AM, Ahonen R, Koponen M, Lavikainen P, Purhonen M, Taipale H, Tanskanen A, Tiihonen J, Tiihonen M, Hartikainen S. Month and Season of Birth as a Risk Factor for Alzheimer's Disease: A Nationwide Nested Case-control Study. *J Prev Med Public Health*. 2016;49(2):134-138. <https://doi.org/10.3961/jpmph.16.018>
 35. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbaek G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
 36. Henderson AS. The risk factors for Alzheimer's disease: a review and a hypothesis. *Acta Psychiatr Scand*. 1988;78(3):257-275. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1988.tb06336.x>.
 37. Goate A, Chartier-Harlin MC, Mullan M, Brown J, Crawford F, Fidani L, Giuffra L, Haynes A, Irving N, James L, et al. Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1991;349(6311):704-706. <https://doi.org/10.1038/349704a0>
 38. Chartier-Harlin MC, Crawford F, Houlden H, Warren A, Hughes D, Fidani L, Goate A, Rossor M, Roques P, Hardy J, et al. Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature*. 1991;353(6347):844-846. <https://doi.org/10.1038/353844a0>
 39. Leduc V, Jasmin-Bélanger S, Poirier J. APOE and cholesterol homeostasis in Alzheimer's disease. *Trends Mol Med*. 2010;16(10):469-477. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2010.07.008>
 40. Abalan F. Alzheimer's disease and malnutrition: a new etiological hypothesis. *Med Hypotheses*. 1984;15(4):385-393. [https://doi.org/10.1016/0306-9877\(84\)90154-3](https://doi.org/10.1016/0306-9877(84)90154-3).
 41. Biessels GJ, Kappelle LJ; Utrecht Diabetic Encephalopathy Study Group. Increased risk of Alzheimer's disease in Type II diabetes: insulin resistance of the brain or insulin-induced amyloid pathology? *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 5):1041-1044. <https://doi.org/10.1042/BST0331041>
 42. Lane RF, Raines SM, Steele JW, Ehrlich ME, Lah JA, Small SA, Tanzi RE, Attie AD, Gandy S. Diabetes-associated SorCS1 regulates Alzheimer's amyloid-beta metabolism: evidence for involvement of SorL1 and the retromer complex. *J Neurosci*. 2010;30(39):13110-13115. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3872-10.2010>.
 43. Kalaria RN. Vascular basis for brain degeneration: faltering controls and risk factors for dementia. *Nutr Rev*. 2010;68 Suppl 2(Suppl 2):S74-87. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00352.x>

Сведения об авторах

Хасанова Гульшат Рашатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49).

Вклад в статью: разработка концепции, идеи исследования, отбор публикаций, написание и редактирование статьи.

ORCID: 0000-0003-4282-9119

Музаффарова Милляуша Шамилевна, специалист-эксперт отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Татарстан (Татарстан) (420111, Россия, г. Казань, ул. Большая Красная, д. 30).

Вклад в статью: поиск публикаций, отбор публикаций, статистическая обработка, написание и оформление статьи.

ORCID: 0000-0003-1732-6974

Статья поступила: 19.07.2023 г.

Принята в печать: 30.11.2023 г.

Authors

Prof. Gulshat R. Khasanova, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Epidemiology and Evidence-Based Medicine of the Kazan State Medical University (49, Butlerov Street, Kazan, 420012, Russian Federation).

Contribution: idea and planning of the study, selection of publications, writing and editing the article.

ORCID: 0000-0003-4282-9119

Dr. Milyausha Sh. Muzaffarova, MD, specialist-expert of the Epidemiological Surveillance Department of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Republic of Tatarstan (Tatarstan) (30 B. Krasnaya Street, 420111, Kazan, Russian Federation).

Contribution: search for publications, selection of publications, statistical processing, writing the article.

ORCID: 0000-0003-1732-6974

Received: 19.07.2023

Accepted: 30.11.2023