

Deckers, K. (2017). The role of lifestyle factors in primary prevention of dementia – an epidemiological perspective.

Wereldwijd vormt dementie een toenemend volksgezondheidsprobleem vanwege de stijgende aantallen mensen met een vorm van dementie en toenemende zorgkosten. Aangezien er momenteel nog steeds geen causale behandeling voor dementie beschikbaar is, bestaat er de laatste jaren meer belangstelling voor primaire preventie van dementie. In deze dissertatie, hebben we geprobeerd om meer inzicht te krijgen in het potentieel van primaire preventie van dementie door middel van onderzoek naar de rol van modificeerbare risico- en beschermende factoren van dementie in de algemene bevolking. Deel I vat de beschikbare evidentie met betrekking tot modificeerbare risico- en beschermende factoren van cognitieve achteruitgang of dementie samen. Deel II onderzoekt prospectief de (gecombineerde) effecten van modificeerbare risico- en beschermende factoren op incidentie cognitieve achteruitgang of dementie.

In **Hoofdstuk 2** hebben we een literatuuronderzoek en Delphi-studie gepresenteerd waarin de belangrijkste risico- en beschermende factoren met betrekking tot hun belang voor de primaire preventie van dementie geïdentificeerd en gerangschikt zijn. Sterk bewijs werd gevonden voor depressie, hypertensie (op middelbare leeftijd), onvoldoende lichaamsbeweging, diabetes, obesitas (op middelbare leeftijd), verhoogd cholesterol en roken, terwijl er meer validatie nodig is voor factoren zoals nierziekten, coronaire hartziekten, (gezond) dieet en mentale stimulatie. Op basis van de resultaten van dit hoofdstuk is de 'Lifestyle for BRAin Health' (LIBRA; *leefstijl voor een gezond brein*) score ontwikkeld. LIBRA bestaat uit de bovengenoemde gezondheids- en leefstijlfactoren en reflecteert een individu's potentieel voor dementie preventie.

In **Hoofdstuk 3** hebben we de prospectieve associatie tussen verschillende maten voor nierfunctie en het ontwikkelen van een cognitieve stoornis of dementie onderzocht in een literatuuronderzoek en meta-analyse. In het algemeen was het bewijs voor deze associatie bescheiden, met voldoende bewijs voor albuminurie, gemengde resultaten voor estimated glomerular filtration rate (eGFR), voorzichtig bewijs voor serum creatinine en creatinineklaring, en onvoldoende bewijs voor cystatin C. Gepoolde resultaten lieten zien dat mensen met albuminurie een verhoogd risico van 35% hebben op het ontwikkelen van een cognitieve stoornis of dementie.

In **Hoofdstuk 4** werd de relatie tussen coronaire hartziekten en het risico op een cognitieve stoornis of dementie onderzocht in een literatuuronderzoek en meta-analyse van alle beschikbare bevolkingsonderzoeken. Meta-analyses van prospectieve studies

lieten zien dat coronaire hartziekten zijn geassocieerd met een 45% verhoogde kans op het krijgen van een cognitieve stoornis of dementie. Separate meta-analyses van individuele voorspellers (angina pectoris, myocard infarct) toonden vergelijkbare resultaten. Meta-analyses van cross-sectionele studies en patiënt-controle onderzoek waren niet conclusief, waarschijnlijk door de matige tot substantiële heterogeniteit tussen studies en het laag aantal geïnccludeerde studies.

In **Hoofdstuk 5** werden de effecten van obesitas op cognitieve achteruitgang onderzocht in 1,807 deelnemers van de Maastricht Ageing Study (MAAS). Bij een eerste beschouwing leken de resultaten eenduidig geïnterpreteerd te kunnen worden. Bijvoorbeeld, obesitas bij aanvang van de studie was geassocieerd met een achteruitgang in geheugen, executief functioneren en verwerkingssnelheid over een periode van 12 jaar, onafhankelijk van andere cardiovasculaire factoren. Echter, leeftijd-stratificatie liet zien dat het merendeel van de gevonden associaties vertekend werden door het effect van leeftijd op de mate van cognitieve achteruitgang. De bevindingen van deze studies laten het belang van methodologische keuzes zien tijdens het opzetten van een studie als deze en het analyseren van de data.

In **Hoofdstuk 6** hebben we de prospectieve Cardiovascular Risk Factors, Aging and Dementia (CAIDE) cohortstudie gebruikt om de voorspellende waarde van de LIBRA score, gemeten op middelbare leeftijd (40-50 jaar oud) en op latere leeftijd (65-79 jaar oud), voor een milde cognitieve stoornis of dementie onderzocht in personen met een hoog of laag genetisch risico op dementie op basis van de aanwezigheid van het APOE ϵ 4 allel. Over een periode van maximaal 30 jaar bleken hogere LIBRA scores op middelbare leeftijd geassocieerd te zijn met een hogere kans op een milde cognitieve stoornis of dementie, terwijl hogere LIBRA scores op latere leeftijd geassocieerd waren met alleen een verhoogd risico op een milde cognitieve stoornis. Een hogere LIBRA score op latere leeftijd was gerelateerd aan een hogere kans op dementie in niet-dragers van het APOE ϵ 4 allel. De interactie tussen LIBRA en APOE genotype was daarentegen niet significant op middelbare leeftijd. Deze bevindingen laten zien dat het mogelijk is om op basis van een samengestelde score van modificeerbare risico- en beschermende factoren, gemeten bij een individu op middelbare leeftijd, het toekomstig risico op het krijgen van een milde cognitieve stoornis of dementie met een zekere nauwkeurigheid te voorspellen.

In **Hoofdstuk 7** hebben we de relatie tussen welbekende modificeerbare risico- en beschermende factoren en een ernstige cognitieve stoornis of dementie bestudeerd in 278 deelnemers van 85 jaar of ouder van de prospectieve Cambridge City over-75s Cohort (CC75C) Study. Over een periode van 18 jaar was geen enkele van deze risico- en beschermende factoren geassocieerd met een ernstige cognitieve stoornis of dementie. Deze resultaten tonen aan dat de associaties tussen welbekende risico- en beschermende factoren en daaropvolgende cognitieve stoornissen of dementie op hoge leeftijd niet meer gevonden kunnen worden.

Hoofdstuk 8 bevat een algemene discussie van onze bevindingen en plaatst deze in een bredere, maatschappelijke context. Tenslotte bevat deze dissertatie een samenvatting van de resultaten, een beschrijving van kennisvalorisatie, een dankwoord, een publicatielijst, en informatie over de auteur.

In het algemeen hebben de studies in deze dissertatie beter inzicht gegeven in de rol van modificeerbare risico- en beschermende factoren in de etiologie van dementie, hebben zij geleid tot de ontwikkeling van een veelbelovend en innovatief instrument voor de preventie van dementie, en hebben zij positief bijgedragen aan de discussie over het nut van primaire preventie van dementie in de algemene bevolking, met name bij mensen van middelbare leeftijd.