

Högt blodtryck och Alzheimers sjukdom

Håkan Nilsson

Handledare: Ove Almkvist
PÅBYGGNADSKURS I PSYKOLOGI, 30 POÄNG 2012

STOCKHOLMS UNIVERSITET
PSYKOLOGISKA INSTITUTIONEN

HÖGT BLODTRYCK OCH ALZHEIMERS SJUKDOM

Håkan Nilsson

Världens befolkningar blir äldre och allt fler människor insjuknar därför i den kognitionsdegenerativa sjukdomen Alzheimer. Eftersom möjligheterna att stoppa den kognitiva/neurala degenerativa processen är begränsade måste insatser mot sjukdomen byggas på förebyggande åtgärder. Denna studie fokuserade på högt blodtryck, HTN, som en av de potentiellt modifierbara riskfaktorerna för Alzheimer. Syftet med studien var att förtydliga vad genomförda studier visar gällande eventuella samband mellan HTN och Alzheimer. Studien genomfördes som en systematisk litteraturstudie med metaanalys. Studiens viktigaste resultat var att om det tas hänsyn till förväntade åldersrelaterade förändringarna i blodtryck så visar forskning på samband mellan HTN och Alzheimers. HTN mitt i livet ökar risken för Alzheimer, HTN sent i livet (>70 år) tenderar minska risken att insjukna i Alzheimer. Det tycks även finnas en åldersrelaterad skillnad i blodtrycksvariation mellan de som drabbas av AD och de som inte insjuknar.

Över hela världen insjuknar allt fler människor i Alzheimers sjukdom, AD, och med en globalt åldrande befolkning är utsikterna att ökningen av antalet sjuka kommer att fortsätta (World Health Organization, 2012). AD debuterar, med undantag för den sällsynta familjära formen av AD, sent i livet och bör därför främst ses som en ålderssjukdom. Mura, Dartigues och Berr (2010) har gjort en prognos för Europa som säger att 2050 kommer antalet fall av AD vara 2,4 gånger högre än de var 2010. Det kommer, om prognosen visar sig stämma, motsvara ungefär 3,3 procent av befolkningen och 10,1 procent av befolkningen över 65 år. 14 miljoner människor kommer att ha AD och åldersmässigt kommer 50 procent av fallen att beröra befolkningen i åldern 75 till 85 år. Samhällskostnaden för de sjuka antas under perioden växa till över 370 miljarder kr per år.

AD debuterar inte med minnesförsämring, försämrad kognition och andra beteendeförändringar, till exempel motorisk aktivitet, som generellt förknippas med demenstillstånd. Den förändring som leder fram till demens i form av AD har i själva verket pågått i det tysta i ett tiotal år, eller ännu längre, innan symptom på demens börjar bli märkbara för personen själv och för personer i omgivningen (Furiak et al, 2012). Demenssymptomen är sjukdomens sista och irreversibla stadium. Många år innan symptomen börjar visa sig har, av ännu okänd anledning, en neurodegenerativ process startat i centrala nervsystemet, CNS, (Hyman et al., 2012). Den neurodegenerativa processen definierar idag sjukdomen AD i större utsträckning än demenssymptomen eftersom de neurala förändringarna utgör en ökad möjlighet att särskilja AD från andra demenssjukdomar, till exempel vaskulär demens, som kan kännetecknas av likartade symptom och generera likartade resultat vid psykologisk testning (Fahlander, Wahlin, Almkvist & Bäckman, 2002).

I regel ställs diagnos för AD när en person befinner sig i ett gränsland mellan symptomfrihet och kliniskt diagnosticerad demens. Under denna fas börjar personen visa lätta

symptom på glömska men klara fortfarande sin vardag själv. Detta tillstånd kan ses som sjukdomens mellanfas trots att perioden ligger sent i den neurodegenerativa processen (Engler et al., 2006). Tillståndet benämns ofta mild kognitiv svikt, MCI, och utgör i sig ett heterogent begrepp. MCI kan ha flera olika orsaker och innebär inte ett givet framtida insjuknade i AD eller annan demens. Tio till 20 procent av personerna som utvecklar MCI insjuknar i demens (varav en majoritet i AD) inom ett år, andra insjuknar efter längre tid men vissa blir aldrig dementa (Etgen, Sander, Bickel & Förstl, 2011). Preklinisk, eller podromal, AD föregår MCI och demens av typen AD med många år. I detta stadium kännetecknas sjukdomen främst av extracellulär inlagring av proteinet beta-amyloid, A β , i cerebrala strukturer, även kallat senil plack (Götz, Eckert, Matamales, Ittner & Liu, 2011). En annan förändring innebär patologisk inlagring av proteinet tau i form av fibrillnystan, NFT, inne i neuron (Dolan & Johnson, 2010). Ett tredje neurostrukturellt inslag som alltid finns närvarande i CSN vid AD är atrofi, förtvinade och döda neuron samt återbildning av axon och dendriter. Det är inte förrän atrofin blivit omfattande nog som demenssymptom börjar visa sig. Att det just är minnet som påverkas vid AD beror på att dysfunktion och atrofi börjar i de cerebrala strukturer, bland annat hippocampus, som är associerade med minnesfunktioner och det är ofta det episodiska minnet som påverkas inledningsvis (Putchá et al, 2011).

De mediciner som idag finns framtagna för Alzheimer, och som börjar ges först vid MCI stadiet, har en begränsad effekt och utsikterna för en snar medicinsk lösning via nya mer verkningsfulla mediciner för sjukdomen är mycket begränsade (Barnes & Yaffe, 2011). Därför har ansträngningar gjorts för att identifiera bakomliggande orsaker till varför den neurodegenerativa processen vid AD inleds i hopp om att kunna förhindra den kognitions-/neurodegenerativa processen. Barnes och Yaffe (2011) kom i en sammanställning av systematiska litteraturstudier och metaanalyser fram till att cirka 50 procent av AD-fallen i världen kan vara påverkade av modifierbara riskfaktorer som diabetes, övervikt eller högt blodtryck i medelåldern, depression, fysisk inaktivitet, rökning och låg utbildning. Om dessa beräkningar visar sig stämma öppnar det för indirekt medicinering, till exempel mot diabetes, och beteendeförändring, till exempel hjälp att sluta röka, som motmedel för AD. Varje år som insjuknandet på detta vis kan skjutas fram har stor personlig och samhällsekonomisk betydelse. Att fastställa riskfaktorernas association till AD har emellertid visat sig vara ett omfattande och komplicerat arbete.

De många potentiella riskfaktorerna, utöver en sällsynt genetisk predisposition, som identifierats för sjukdomen följs av ett antal hypoteser om de bakomliggande orsakerna till Alzheimer och vad som driver det neurodegenerativa förloppet. Inlagring av A β och bildandet av NFT har redan nämnts som två viktiga hypoteser. Det finns dock fler förändringar i CNS som associerats till AD. En hypotes rör förändringar hos signalsubstanter. Det uppstår en obalans hos flera olika signalsubstanter, bland andra acetylkolin och glutamat, vid sjukdomen (Chen, Reese, Kim, Rapoport & Rao, 2011). De två typer av mediciner som finns framtagna för AD, acetylkolinesteras hämmare och NMDA-receptor antagonister, påverkar just upptaget av dessa två signalsubstanter. En hypotes fokuserar på inflammatoriska reaktioner som kunnat iakttas i CNS hos personer med AD. Det är känt att långvarig användning av NSAID:s (*nonsteroidal anti-inflammatory drugs* – antiinflammatoriska preparat som inte innehåller steroider) tycks ha en skyddande effekt mot insjuknande (Wyss-Coray & Rogers, 2012). I vissa studier har höga halter av blodfetter associerats till en ökad risk för AD vilket skapat ytterligare en hypo-

tes om kolesterol. Lesser, Beri, Schmeidler, Purohit & Haroutunian (2011) fann att associationen mellan AD och kolesterol gäller för densiteten av neuritisk plack i cerebrala strukturer som neocortex och hippocampus, men det hittades inga samband med NFT. Det finns även växande bevis för att diabetes (mellitus) är en riskfaktor för AD vilket skapat hypoteser om insulinsignalering. Insulin är en viktig signalsubstans i CSN (Devi, Alldred, Ginsberg & Ohno, 2012).

Ytterligare hypoteser utgår ifrån oxidativ stress och förändrad funktion hos mitokondrier vid AD. Det har visat sig att mitokondriernas importkanal, TOM, är ett mål för Amyloid Precursor Protein, APP, som ansamlas i kanalen samtidigt som A β påvisats interagera med flera proteiner inne i mitokondrier (Pagani & Eckert, 2011). Detta resulterar i dysfunktion hos mitokondrierna vilket kan vara starten på en neurodegenerativ process. Det är emellertid inte möjligt att enbart avgränsa sökandet efter den fullständiga definitionen av eller etiologin bakom AD till neurobiologiska förändringar. Utbildningsnivå och arbetslivsprestationer, vilka kan användas som en del av begreppet *kognitiv reserv*, har visat sig ha en modulerande effekt på risken att insjukna i AD, till synes oberoende av närvaron av de neurobiologiska kännetecknen på sjukdomen (Vemuri et al., 2011). I andra studier har psykologisk stress och fysisk aktivitet associerats till risken att insjukna i AD på så sätt att psykologisk stress ökar risken men fysisk aktivitet minskar risken (Nation et al, 2011). Bilden av AD är således komplex och sökandet efter sjukdomens etiologi är ett i högsta grad öppet forskningsfält.

Den här studien utgår från riskfaktorn högt blodtryck (eller *hypertoni*, HTN) som tillika utgör ytterligare en hypotes om orsaken till AD. Blodtryck, BP, mäts i två former, systoliskt och diastoliskt. En vanlig gräns för när det systoliska blodtrycket, SBP, betraktas som högt är 140 mm HG och gränsen för högt diastoliskt blodtryck, DBP, brukar sättas vid 90 mm HG. För att särskilja grad av HTN har ytterligare en gräns satts vid SBP 160 och DBP 100 mm HG. BP mellan 140-159/90-99 motsvarar steg 1 och $\geq 160/\geq 100$ motsvarar steg 2 i kategoriseringen av HTN. Sedan 2003 förekommer det även att BP på mellan 120-139/80-89 klassificeras som *preHTN* (Jackson et al., 2008). HTN är vanligt förekommande och blir vanligare med åren upp till en viss ålder. Bland 60-69-åringar är prevalensen över 50 procent och tre av fyra personer över 70 år har HTN (Beason-Held, Moghekar, Zonderman, Kraut & Resnick, 2007). Någon gång runt eller efter 75 år nås emellertid en topp och BP börjar sjunka igen (Landahl, Bengtsson, Sigurdsson, Svanborg & Svärdsudd, 1986).

Det finns forskningsresultat som visar att HTN kan leda till AD via mekanismer som minskad elasticitet i artärer (*arteriosclerosis*), minskad cerebral blodgenomströmning (*hypoperfusion*), förändringar i vit cerebral vävnad (*leukoaraiosis*) och stroke (*cerebral infarction*) (Etgen et al, 2011). Här har van Norden et al. (2012) utvecklat en interaktionsmodell mellan vaskulära riskfaktorer, som HTN, och neurostrukturella förändringar, inlagring av A β , i CNS i en ansats att på teoretisk nivå förklara etiologin bakom AD. Det är emellertid främst genom longitudinella observationsstudier som samband mellan HTN och AD hittats och konstaterats. Stewart et al. (2009) fann att män från *Honolulu-Asia Aging Study*-kohorten som hade ett förhöjt blodtryck runt 50-årsåldern oftare insjuknat i demens (AD eller vaskulär demens, VD) 30 år senare än personer med normalt blodtryck. I samma studie kunde det även bekräftas att sambandet mellan HTN och AD inte är linjärt. Vid en viss ålder började BP att sjunka oavsett närvaron av sjukdom eller

inte. Hos de män som insjuknade i AD sjönk BP mer än hos de personer som inte insjuknade i AD.

Alla studier kommer emellertid inte fram till att sambandet mellan HTN och AD verkligen existerar. 2011 konstaterade Guan et al. att det, på basis av befintlig forskning, inte går att påvisa något signifikant samband mellan HTN och AD. Det är inte heller klarlagt om medicinering mot HTN "mitt i livet" ger något skydd mot att senare i livet insjukna i AD (McGuinness, Todd, Passmore & Bullock, 2009; Duron & Hanon, 2010).

Barnes och Yaffe (2011) fann, i kontrast till Guan et al. (2011), vid interpolering av studieresultat från metaanalyser att fem procent av AD-fallen kan attribueras till HTN. Med en beräknad prevalens på över 35 miljoner AD fall i världen motsvarar detta cirka 1,75 miljoner personer som kan vara berörda (World Health Organization, 2012). Med hänvisning till de motstridiga resultaten (Guan et al. 2011; Barnes & Yaffe, 2011) är det dock ännu oklart vad som gäller. I vilken utsträckning är HTN en riskfaktor för AD, och vid vilken ålder är i så fall interventioner riktiga eller meningsfulla? Resultaten från Stewart et al. (2009), att en kraftigare sänkning än normalt av SBP i hög ålder (≤ 77 år) ökar risken för AD, gör att intervention, i form av medicinering för att sänka blodtrycket ytterligare, skulle kunna medföra en oönskad bieffekt när det gäller demens i den äldre delen av världens befolkningar.

Syfte

Syftet med denna studie var att via en systematisk litteraturstudie och metaanalys ytterligare försöka analysera vad genomförda studier visar gällande det eventuella sambandet mellan HTN och AD.

Studien genomfördes som en systematisk litteraturstudie med metaanalys.

Metod

Definitioner

I metod- och resultatdelen likställs AD med i respektive studie diagnostiserad demens av typen AD. Om inte annat anges används 140/90 mm HG som gräns för HTN steg 1 och $\leq 160/\leq 100$ som gräns för HTN steg 2.

Sökmetod

Sju av åtta studier som inkluderades av Duron och Hanon (2008) i en litteraturstudie inkluderades i denna studie. Studierna var Skoog et al. (1996), Launer et al. (2000), Kivipelto et al. (2001), Morris et al. (2001), Wu et al. (2003), Yamada et al. (2003) och Freitag et al. (2006). Qui et al. (2003) uteslöts eftersom den hade pulstryck och inte HTN som fokus. Denna studie kunde emellertid ersättas med en studie, av senare datum, från samma kohort (se nedan). En systematisk litteraturstudie genomfördes därefter för att hitta ytterligare originalartiklar, av senare datum, på området. Följande inkluderingskrav användes:

1. Studien skulle vara genomförd mellan 2008 och 2011.
2. Primär studie (d.v.s. inte bygga på andrahandsdata i form av metaanalyser).
3. Språk: engelska.

4. Tillgänglig online via PubMed och/eller SUB, Stockholms universitetsbibliotek.
5. Det skulle finnas en kontroll/referensgrupp utan HTN, AD eller MCI.
6. Longitudinell design med minst två år mellan första och sista mättillfälle.
7. Studieobjektet skulle vara levande människor och inte bygga på autopsi.
8. Studien skulle särskilja för olika typer av demens, alternativt bara gälla AD eller så skulle det gå att uppskatta andelen AD fall.
9. Studien skulle redovisa data för BP.

Sökningarna genomfördes i två olika onlinedatabaser, PubMed och Stockholms universitetsbibliotek (SUB), vid olika tillfällen. Den 5 april 2012 genomfördes en sökning med sökorden [*hypertension and Alzheimer*] i PubMed. Som begränsningar sattes att studien skulle varit publicerad under de senaste fem åren och gälla human. Sökningen resulterade i 289 träffar. Den 11 april genomfördes en sökning med sökorden [*hypertension and Alzheimer*] i SUB (Stockholms universitetsbibliotek). Sökningen resulterade i över 10 000 träffar. För att avgränsa sökningen genomfördes samma dag en ny sökning, nu med sökorden [*hypertension and Alzheimer and longitudinal study*] i SUB. Sökningen resulterade i över 2 000 träffar. De 60 första, placerade efter relevans, studierna för åren 2011, 2010, 2009 och 2008 genomsöktes enligt inkluderingskraven (240 studier). Bland de totalt 529 träffarna hittades fyra artiklar som uppfyllde inkluderingskraven: Rastas et al. (2010), Reitz et al. (2010), Qui et al. (2010) och Kimm et al. (2011). För att bredda underlaget genomfördes ytterligare en sökning. Med sökorden [*untreated hypertension and Alzheimer*] i SUB, 20 första sorterat för relevans år 2008 till 2011 hittades en artikel, Bermejo-Pareja et al. (2010) som uppfyllde inkluderingskraven. Det vanligaste skälet till exkludering var att träffen visade sig vara en litteraturstudie (review) och inte en primär studie. 35 procent av de 289 träffarna i PubMed-sökningen den 5 april och 25 procent av träffarna i SUB-sökningarna var litteraturstudier.

Referenslistan i de fem inkluderade artiklarna av sent datum genomsöktes för ytterligare studier. En studie som potentiellt kunde ha inkluderats, Stewart et al. (2009), hittades men fördes inte till listan av inkluderade studier. Studien byggde på resultat från samma kohort, *Honolulu-Asian Aging Study*, som två redan inkluderade studier, Launer et al. (2000) och Freitag et al. (2006), använt för sina studier. Kohorten i dessa studier bestod bara av män. Prevalensen av AD (3,9 %) i den exkluderade studien låg inom ramen för de två redan inkluderade studierna och man fann ett positivt samband mellan HTN (SBP) mitt i livet och AD.

För statistiska beräkningar användes programvaran Review Manager (RevMan) Version 5.1 (Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011).

Resultat

De inkluderade studierna hämtade sin information från olika kohorter. Skoog et al. (1996) hämtade information från en svensk studie i Göteborg och Qui et al. (2010) hämtade data från en studie i Stockholm (Kungsholmen). Två av studierna, Launer et al. (2000) och Freitag et al. (2006), byggde sina studier på resultat från en kohort bestående av japanska/amerikanska män födda på Hawaii (Honolulu-Asia Aging Study, HAAS).

Kivipelto et al. (2001) hämtade information från fyra olika finska orter och Rastas et al. (2010) byggde sin studie på äldre invånare i en sydfinsk stad.

Tabell 1. Inkluderade studier, studiespecifika modeller samt använda prediktorer/(oberoende) kontrollvariabler i analysen av resultaten.

Studie (årtal)	Modeller	prediktorer/(oberoende) kontrollvariabler
Skoog et al. (1996)	Multi	Kön, BMI, SBP & DBP
Launer et al. (2000)	Modell 1	Ålder, utbildning, APOE, rökning & alkohol
	Modell 2	Modell 1 + CHD, CVD & anke-brachial index
Kivipelto et al. (2001)	Modell 1	BP & kolesterol
	Modell 2	Modell 1 + ålder, BMI
	Modell 3	Modell 2 + utbildning, MI, CVD, rökning, alkohol
Morris et al. (2001)	Basic	Ålder, kön, utbildning, IDD & SS
	Multi	Basic + APOE, stroke, HD, HTN, diabetes & BMI
Qui et al. (2010)	Multi	Ålder, kön, utbildning, MMSE, BMI, HTN-medicin, APOE, CHD & överlevnadsstatus.
Wu et al. (2003)	Match	Ålder, kön & geografisk hemvist
	Multi	Diet, rökning, alkohol, GMH & fysisk status
Yamada et al. (2003)	ULR	Ålder, kön & utbildning
	MLR	ULR + BMI, SBP, DM, salt och mjölk
Freitag et al. (2006)	Age-adj.	Univariat (Ålder)
	Multi	Ålder, utbildning, APOE, HTN-medicin, alkohol, rökning, BMI, anke-brachial index, CHD, diabetes & stroke
Bermejo-P et al. (2010)	Unadj.	Univariat (HTN)
	Modell 1	Ålder, geografisk hemvist, utbildning & stroke
	Modell 2	Modell 1 + kön, HCE, DM, HD, depressiva Symptom och intag av antidepressiva samt sömn per dygn
Rastas et al. (2010)	Multi	Ålder, kön, utbildning, APOE, HDL, LDL, Triglycerider, homocysteine, DM, tidigare HTN, SBP, DBP & stroke.
Reitz et al. (2010)	Steg 1	Ålder, kön, utbildning & etnicitet
	Modell 1	Stage 1 $p \leq 0,1$ + ålder & kön
	Modell 2	Ålder, kön, utbildning, etnicitet och APOE
Kimm et al. (2011)	Multi	Ålder, kön, alkohol, rökning,

Förkortningar använda i Tabell 1: BMI= body mass index, CHD= coronary heart disease, CVD= cerebrovascular disease, DBP= diastoliskt blodtryck, DM= diabetes mellitus, GMH= general medical history, HCE= hypercholesterolemia, HD= heart disease, HDL= high density lipoprotein, HTN= hypertension, IDD= interval to disease diagnosis, LDL= low density lipoprotein MI= myocardial infarction, MMSE= mini mental test, MLR= multivariate logistic regression, SBP= systolic blood pressure, SS= stratified sampling, ULR= univariat logistic regression.

Bermejo-Pareja et al. (2010) redovisade data om spanska äldre personer boende i tre olika regioner som undersökts inom ramen för programmet NEDICES. Morris et al.

(2001) använde data från Boston, USA, som samlats in genom studien EPESE och Reitz et al. (2010) hämtade data från New York. Wu et al. (2003) studerade personer från en kinesisk provins. Yamada et al. (2003) analyserade data från personer som bodde i Nagasaki och Hiroshima, Japan, under 1950-talet. Kimm et al. (2011) hämtade data från en mycket omfattande koreans populationsstudie.

I samtliga inkluderade studier användes någon form av regressionsanalys för att studera effekten av HTN på beroende variabeln AD. Analysen skedde i kombination med en mångfald (Tabell 1) prediktorer/(oberoende) kontrollvariabler (*covariates*). Den vanligaste analysmetoden var *Cox proportional hazard model*, Cox PHM. Det var även vanligt att mer än en modell, med olika antal prediktorer/(oberoende) kontrollvariabler, tillämpades för att studera effekter och magnitud av effekter.

Tabell 2. Grundläggande basfakta om studier och kohorter.

Studie (årtal)	N	Ålder _{start}	Uppföljn _{År}	Kvinnor%	prevalens*
Skoog et al. (1996)	382	70	15	i.u.	36(9,4)
Launer et al. (2000)	3 703	52,7	26	0	118(3,2)
Kivipelto et al. (2001)	1 409	50,4	21	62	48(3,4)
Morris et al. (2001)	634	71,9	15	63	99(15,6)
Qui et al. (2010)	1 270	81,5	5,1	75	328(25,8)
Wu et al. (2003)	16 488	64†	15	59,5	301(1,8)
Yamada et al. (2003)	1774	44†	30	73,2	51(2,9)
Freitag et al. (2006)	2 505	57,9	25	0	123(4,9)**
Bermejo-P et al. (2010)	3 824	73,2	3,2	57,2	113(3,0)
Rastas et al. (2010)	339	88,4	9	78,5	65(19,2)**
Reitz et al. (2010)	1051	75,6	4	66,2	92(8,7)
Kimm et al. (2011)	848 505	52,6	14	42,2	1851(0,2)

*Antal (n) fall av AD och (motsvarande i % av N).

**Värdet för AD och VD, AD inte särredovisat därför uppskattat till 65 % av fallen.

† Uppskattat värde uträknat från data i rapporten (medelvärde inte angivet).

Ingen studie använde en identisk uppsättning prediktorer/(oberoende) kontrollvariabler för att studera effekten av HTN på insjuknande i AD. AD eller demens var den beroende variabeln i samtliga inkluderade studier. HTN var oberoende variabel i samtliga studier, ibland som kategori och ibland uppdelad i kategorierna SBP och DBP. För varje studie har forskargrupperna enligt sin egen design valt ett antal prediktorer/(oberoende) kontrollvariabler att inkludera i regressionsanalyserna. Den första analysen av inkluderade studier gällde därför den grundläggande skillnaden mellan studierna.

Studierna skiljde sig åt i ännu fler avseenden (Tabell 2). Antalet deltagare varierade kraftigt. Från 339 i studien av Rastas et al. (2010) till nära 850 000 i studien av Kimm et al. (2011). De longitudinella studierna startade när deltagarna var i olika åldrar och pågick under olika lång tid innan slutmätningar genomfördes. Studietiden varierade från fyra till 30 år, i snitt 15,2 år. I alla studier utom Kimm et al. (2011) redovisades överkott av kvinnor men i kraft av den studiens storlek var det fler män än kvinnor i studien. Ex-

klusive Kimm et al. (2011) var fördelningen mellan män (n=16 552) och kvinnor (n=16 445) jämn eftersom två av studierna, Launer et al. (2000) och Freitag et al. (2006), enbart hade manliga deltagare.

I två av studierna, Freitag et al. (2006) och Rastas et al. (2010), särredovisades inte för typ av demens i form av AD eller VD. I dessa fall har andelen AD uppskattats till 65 procent (värdet hämtades från World Health Organization, 2012).

Tabell 3. Inkluderade studier där rådata redovisats avseende HTN och AD. SBP och DBP särredovisat i de fall kategorierna redovisats i studierna.

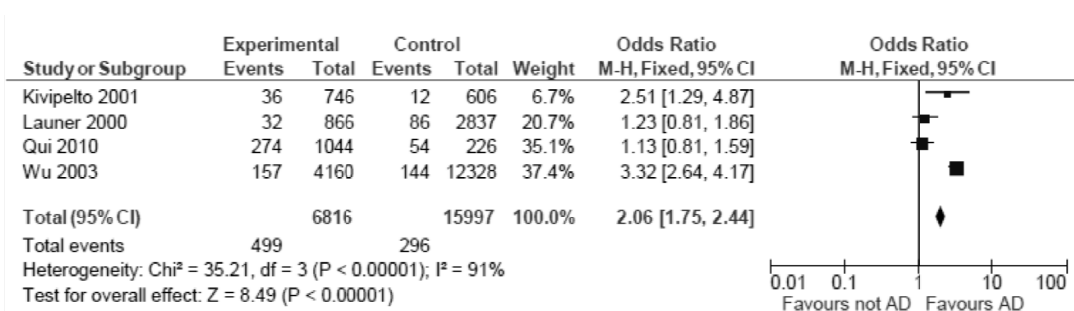
Studie (årtal)	Startmätning		Fall AD _{slutmätning}	
	n _{NTN}	n _{HTN}	n _{NTN}	n _{HTN}
Launer et al. (2000) _{SBP}	2837	866	86	32
Kivipelto et al. (2001) _{SBP}	606	746	12	36
Qui et al. (2010) _{SBP}	226	1044	54	274
Wu et al. (2003) _{SBP}	12328	4160	144	157
<i>Summa</i>	<i>15997</i>	<i>6816</i>	<i>296</i>	<i>499</i>
Launer et al. (2000) _{DBP}	3059	644	101	17
Kivipelto et al. (2001) _{DBP}	704	648	21	27
Qui et al. (2010) _{DBP}	1090*	180	287*	41
Wu et al. (2003) _{DBP}	12658	3830	163	138
<i>Summa</i>	<i>17511</i>	<i>5302</i>	<i>572</i>	<i>223</i>
Bermejo-P et al. (2010)	1870	1950	62	97
Rastas et al. (2010)	244	95	73	22
Reitz et al. (2010)	337	622	27	65
<i>Summa</i>	<i>2451</i>	<i>2667</i>	<i>162</i>	<i>184</i>
<i>Summa ex Rastas et al.</i>	<i>2207</i>	<i>2572</i>	<i>89</i>	<i>162</i>

Förkortningar använda i Tabell 3: DBP= diastolic blood pressure, HTN= hypertensiv, NTN= normotensiv, SBP= systolic blood pressure.

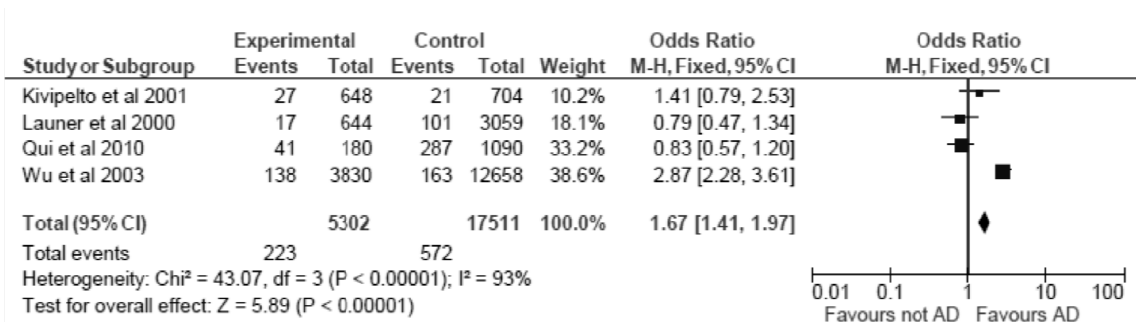
*NTN räknat upp till DBP \geq 94.

I ett antal studier, men inte i alla, har obehandlad data om antalet fall av AD och förhållandet avseende HTN vid studiens startmätning redovisats. I vissa av studierna särredovisades även förhållandet vid startmätningen avseende SBP och DBP. Dessa data användes här för att beräkna den sammantagna, ojusterade, effekten av HTN och risken att insjukna i AD (Tabell 3). Beräknade oddskvoter (Odds Ratios, OR) med 95 % konfidensintervall (CI 95 %) på studiernas summerade rådata i Tabell 3 ger signifikanta resultat för SBP, OR(CI 95 %) 4,19(3,62-4,85) $p < 0,00001$, och för DBP 1,30(1,11-1,52) $p = 0,001$. Däremot genererade de studier som inte redovisat SBP och DBP separat inte signifikanta skillnader, 1,05(0,84-1,30) $p = 0,68$, mellan NTN- och HTN- grupperna. När Rastas et al. (2010) togs bort från sammanställningen, med hänvisning till att studien, till skillnad från Bermejo-Pareja et al. (2010) och Reitz et al. (2010), förväntades ha ett negativt samband mellan HTN och AD (se Tabell 4), erhöles ett signifikant resultat,

OR(CI 95 %) 1,60(1,23-2,09) $p=0,0005$, även för de två kvarvarande studierna som inte särredovisat SBP och DBP.



Figur 1. Forest plot för inkluderade studier, SBP, med data från tabell 3.



Figur 2. Forest plot för inkluderade studier, DBP, med data från tabell 3.

Resultatet när studierna summerades som viktade medelvärden av de individuella studierna var inte lika entydigt. Figur 1 och 2 visar resultatet för beräkning av OR med *fixed effect* för SBP respektive DBP vilket genererade signifikanta men mindre starka resultat, 2,06(1,75-2,44) respektive 1,67(1,41-1,97), än för ojusterade summerade data. Däremot tippade resultaten över till icke signifikanta både för SBP 1,84(0,98-3,46) och för DBP 1,29(0,61-2,74), vid användande av *random effect*.

Studierna genomförde startmätningar och slutmätningar vid olika tider i människors liv. Beroende på när studien genomfördes erhöles olika resultat (Tabell 4) avseende prevalens av AD och riktning på samband mellan HTN och AD.

Sambandet mellan ökande ålder och ökande prevalens var stark ($r_{\text{Pearson}} = 0,79$ $p < 0,001$). Även om prevalensen för de två äldsta kohorterna, Rastas et al. (2010) och Morris et al. (2001), visade tecken på att sjunka bidrog de till att stärka sambandet mellan ålder och prevalens i kraft av jämförelsevis hög prevalens. En beräkning utan Rastas et al. (2010) och Morris et al. (2001) gav ett fortsatt starkt samband mellan ålder och prevalens ($r_{\text{Pearson}} = 0,69$ $p < 0,001$). Tendensen att prevalensen sjönk för äldre kohorter stämde överens med resultaten från Kimm et al. (2011) som fann att prevalensen för de personer som var 80 år eller äldre vid startmätningen var lägre än för de som var cirka 10 år yngre vid startmätningen. I Kimm et al. redovisades även prevalens och ålder i form av under eller ≥ 65 år. Där hittades ett samband mellan HTN och AD för gruppen

som var under 65 år, Hazard Ratio, HR (CI 95 %) 1,3(1,0-1,5), men inte för gruppen som var äldre än 65 år vid startmätningarna.

Tabell 4. Sammanställning av samband och sambandens riktning för BP (negativt, N, eller positivt, P). Redovisade samband är de samband som hittades genom någon av respektive studies justerade modell(er). Tabell sorterad efter (genomsnittlig) slutålder.

Studie (årtal)	slutålder	Nivå på HTN*		Sambandets	
		prevalens	Steg 1 _(HTN)	Steg 2	typ
Rastas et al. (2010)	97,4	19,2‡	N _(HTN)	i.u.	i.u.
Morris et al. (2001)	86,9	15,6	N	N	SBP
Qui et al. (2010)	86,6	25,8	P	P	SBP†
Skoog et al. (1996)	85	9,4	P	?	DBP
Freitag et al. (2006)	82,9	4,9	P _(HTN)	i.u.	SBP/DBP
Reitz et al. (2010)	79,6	8,7	Ej sign.	Ej sign.	i.u.
Wu et al. (2003)	79	1,8	Ej sign.	P	i.u.
Launer et al. (2000)	78,7	3,2	P/N***	P	SBP/DBP
Bermejo-P et al. (2010)	76,4	3,0	P _(HTN)	i.u.	i.u.
Yamada et al. (2003)	74	2,9	P _(HTN)	i.u.	SBP
Kivipelto et al. (2001)	71,4	3,4	P	P	SBP
Kimm et al. (2011)	66,6	0,2	P _(HTN)	i.u.	i.u.

Förkortningar använda i Tabell 4: N= negativt samband, P= positivt samband, i.u.= inte särredovisat SBP/DBP.

*140-159 (mm HG) motsvarar HTN steg 1, ≥ 160 motsvarar HTN steg 2 för SBP, 90-99 steg 1 samt ≥ 100 steg 2 för DBP. De studier som enbart redovisat HTN utan steg fördes till Steg 1-kolumnen.

**Launer et al. (2000) fann att en kategori med mixade resultat vid BP-mätningar hade ett negativt samband mellan BP och AD.

† Qui et al. (2003) fann även ett positivt samband för DBP *hypoperfusion* (< 70 mm HG).

‡ Uppskattat värde eftersom det inte särskiljts för AD och VD.

Av Skoog et al. (1996) och Kivipelto et al. (2001) framgick att det fanns en normal åldersrelaterad topp när BP skiftar från att vara i stigande/stabilt till att börja sjunka. Tendensen i båda rapporterna var att toppen nås tidigare för personer med AD. För personer utan AD tycks toppen för SBP nås efter 75 år men före 79 år och för personer med AD tycks toppen vara nådd redan mellan 70 och 75 år (Skoog et al., 1996). Resultaten från Kivipelto et al. gav, på grund av åldersintervallen, inte samma möjlighet att precisera tidpunkterna för när topparna nås men resultaten motsade inte Skoog et al.:s resultat.

Det var främst i de sentida studierna som en stratifiering för kön redovisades (Tabell 5). Förutom i studien genomförd av Kimm et al. (2011) var kvinnor i majoritet. Andelen kvinnor ökade med stigande ålder på kohorten. I övriga rapporter redovisades andelen deltagare per kön men inte prevalens per kön.

Tabell 6 visar de studier, från Tabell 4, där en uppdelning i HTN steg 1 och steg 2 redovisats. Övriga studier använde en kritisk gräns för HTN (140/90 mm HG= steg 1) utan att särredovisa steg 2.

Tabell 5. Inkluderade studier där prevalens och uppdelning för kön redovisats/kunnat räknas ut. Sorterad efter störst andel kvinnor.

Studie (årtal) _{Kön}	N	Ålder _{start}	Kön _%	AD prevalens*	HTN prevalens _% †
Rastas et al. (2010) _K	266	<85	78,5	53(19,9)**	i.u.
Rastas et al. (2010) _M	73	<85	21,5	12(16,4)**	i.u.
Reitz et al. (2010) _K	696	ca. 75	66,2	60(8,6)	i.u.
Reitz et al. (2010) _M	355	ca. 75	33,8	32(9,0)	i.u.
Bermejo-P. (2010) _K	2187	<70	57,2	66(3,0)**	57,8
Bermejo-P. (2010) _M	1637	<70	42,8	47(2,9)**	42,1
Kimm et al. (2011) _K	358060	53,6	42,2	1030(0,3)	35,2
Kimm et al. (2011) _M	490445	51,9	57,8	821(0,1)	42,8

Förkortningar använda i Tabell 5: i.u.= data inte redovisat/mätt; M=män; K=kvinnor.

*Antal (n) fall av AD och (motsvarande i % av N) när studien avslutades.

**Värdet för AD och VD, AD inte särredovisat därför uppskattat till 65 % av fallen.

† prevalens vid studiens start.

Tabell 6. Inkluderade studier där uppdelning för båda stegen av HTN redovisats.

Studie (årtal)	Modell*	Typ	Steg 1** Ratio _(CI 95%)	Steg 2 Ratio _(CI 95%)
Launer et al. (2000)	Modell 1	DBP	3,61 _(1.36-9.60)	4.61 _(1.61-13.19)
Launer et al. (2000)	Modell 2	DBP	3.49 _(1.28-9.52)	4.47 _(1.53-13.09)
Morris et al. (2001)	Basic	SBP	inte signifikant	0.29 _(0.10-0.86)
Morris et al. (2001)	Multi	SBP	0.29 _(0.11-0.81)	0.22 _(0.07-0.68)
Kivipelto et al. (2001)	Modell 1	SBP	2.1 _(1.0-4.3)	3.1 _(1.4-6.6)
Kivipelto et al. (2001)	Modell 2	SBP	inte signifikant	2.3 _(1.0-5.0)
Kivipelto et al. (2001)	Modell 3	SBP	inte signifikant	2.8 _(1.1-7.2)
Qui et al. (2010)	Multi	SBP	1.47 _(1.02-2.12)	1.84 _(1.06-3.18)

*För modell, se Tabell 1.

**140-159 (mm HG) motsvarar HTN steg 1, ≥ 160 motsvarar HTN steg 2 för SBP, 90-99 steg 1 samt ≥ 100 steg 2 för DBP.

Resultaten hos Launer et al. (2000) i Tabell 6 är för obehandlad HTN. Inga resultat var signifikanta för behandlad HTN eller för SBP med ett undantag, den kategori personer som ändrade SBP-status mellan mätningar och som inte behandlat för HTN drabbades i mindre utsträckning av AD OR(CI 95 %) 0,22(0,05-1,00). Morris et al. (2001), Qui et al. (2003) samt Kivipelto et al. (2001) fann inga samband för förhöjt DBP. Qui et al. (2003) fann ett positivt samband mellan hypoperfusion (<70 mm HG DBP) och AD OR(CI 95 %) 1,83(1,26-2,65). Wu et al. (2002) genomförde en studie i studien där AD-fallen (n=301) matchades mot lika många kontrollpersoner. I den delstudien hittades ett

positivt signifikant samband mellan SBP (≥ 170 mm HG) och AD (OR 2,52 $p < 0,0002$, CI inte angivet).

Två av de inkluderade studierna (se Tabell 7) redovisade data för behandlad respektive obehandlad HTN och risken att insjukna i AD.

Tabell 7. Studier som jämfört behandlad och obehandlad HTN vs risken för AD.

Studie (årtal)	Modell*	Typ	Behandlad Ratio _(CI 95%)	Obehandlad Ratio _(CI 95%)
Launer et al. (2000)	Modell 1	DBP	Inte sign.	3,61 _{(1,36-9,60)†}
Launer et al. (2000)	Modell 2	DBP	Inte sign.	3,49 _{(1,28-9,52)†}
Bermejo-P et al. (2010)	Unadjust.	HTN	1.53 _(1,03-2,28)	Inte sign.
Bermejo-P et al. (2010)	Modell 1	HTN	Inte sign.	2,07 _(1,09-3,95)
Bermejo-P et al. (2010)	Modell 2	HTN	Inte sign.	Inte sign.

*För modell, se Tabell 1.

† Odds Ratio för HTN steg 1- steg 2 hade ett ännu starkare samband.

Launer et al. (2000) fann, förutom sambanden som redovisats i tabell 7, ett samband mellan en förhöjd risk för AD och ett lågt (< 80 mm HG) obehandlat DBP, OR(CI 95 %) 1,86(1,01-3,46).

Tabell 8 visar att två av de inkluderade studierna genomförde startmätningarna när medelåldern i kohorten var över 80 år. Ytterligare tre rapporter genomförde startmätningar vid en ålder av över 70 år. En studie (Skoog et al. 1996) startade mätningarna vid 70 år och i övriga studier startades mätningarna före 70 års ålder.

Tabell 8. Start, slutpunkter och samband för studier med äldre kohorter

Studie (årtal)	Ålder _{start}	Ålder _{slut}	samband	prevalens*
Morris et al. (2001)	71,9	86,9	N _{SBP}	99(15,6)
Qui et al. (2010)	81,5	86,6	P _{SBP}	328(25,8)
Bermejo-P et al. (2010)	73,2	76,4	P _{HTN}	113(3,0)
Rastas et al. (2010)	88,4	97,4	N _{HTN}	65(19,2)**
Reitz et al. (2010)	75,6	79,6	inget	92(8,7)

*Antal (n) fall av AD och (motsvarande i % av N).

**Värdet för AD och VD, AD inte särredovisat därför uppskattat till 65 % av fallen.

Diskussion

Syftet med denna studie var att ytterligare försöka förtydliga vad genomförda studier visar gällande ett eventuellt samband mellan HTN och AD. Studiens viktigaste resultat var att om det tas hänsyn till förväntade åldersrelaterade förändringarna i BP så visar

inkluderade studier på ett samband mellan HTN och AD, dock inte helt utan motsägelser. HTN mitt i livet ökar risken för AD, HTN sent i livet (>70 år) tenderar att minska risken för att insjukna i AD. Sambandet blir tydligare åt båda hållen efter styrka på HTN (steg 1 eller 2). En sammanslagning av förekomst av AD, med hänsyn till förväntad åldersförändring, visar att det är 1,67 till 2,06 gånger vanligare att personer som är hypertensiva mitt i livet drabbas av AD än personer som är normotensiva under samma period. Däremot är sambandet inte entydigt när det gäller HTN bland äldre personer.

Resultaten från denna studie ligger i linje med vad Stewart et al. (2009) fann när det gäller åldersrelaterade variationer i BP med en topp för SBP någon gång efter 70 år. I den studien var emellertid nivåerna före 77 års ålder (medelvärde) en okänd faktor. Skoog et al. (1996) kunde precisera toppen till efter 75 år men före 79 år för personer utan AD men för personer med AD tycks toppen vara nådd redan mellan 70 och 75 år. Resultaten från Kivipelto et al. (2001) var inte direkt jämförbara med dessa resultat men motsade inte heller resultaten. För personer som insjuknade i AD var SBP lägre vid cirka 75 års ålder än 21 år tidigare vilket indikerar att ålderstoppen vid den åldern var passerad för denna kategori. Det gick dock inte att närmare precisera när toppen nåddes. För de som inte insjuknat i AD var SBP fortfarande högre vid 71 års ålder (151,5 mot 143,9 mm HG) än 21 år tidigare vilket i alla fall inte motsäger att ålderstoppen inte var nådd än. Utifrån dessa resultat kan de två hypotetiska åldrarna 77 år för personer utan AD och 72,5 år för personer med AD bestämmas vilket skulle motsvara den (medel)ålder då SBP skiftar från stabil/ökande till sjunkande för respektive kategori. Motsvarande toppar tycks nås tidigare i livet för DBP. Stewart et al. (2009) noterade att toppen inträffade vid eller efter 57 års ålder (efter 57 års ålder saknas mätvärden för 20 år). Kivipelto et al. (2001) fick ett liknande resultat, att DBP mitt i livet är högre än sent i livet, men även här är mätpunkterna för långt ifrån varandra för att ge mer exakta uppgifter om när toppen för DBP inträffar. Resultaten från Skoog et al. (1996) antyder att toppen för DBP nås före eller vid 70 års ålder både för personer med och utan AD. Den hypotetiska ålder där DBP når sin topp kan därför inte preciseras närmare än mellan 57 och 70 års ålder. Det finns inte någon möjlighet att utifrån inkluderade studier bestämma om ålderstoppen för DBP skiljer sig åt för personer med AD.

I två av de inkluderade studierna, Morris et al. (2001) och Rastas et al. (2010), erhöles resultatet att HTN minskar risken för AD. Vad som sagts i stycket ovan om en kraftigare sänkning än normal av BP hos personer som insjuknar i AD kan vara en förklaring till dessa resultat. Båda studierna startade med äldre kohorter, 71.9 respektive 88.4 år i snitt, och avslutades i mycket hög ålder. För den här ålderskategorin tycks inte HTN vara en riskfaktor (när det gäller AD) utan sänkt BP, och *hypotension*, är en större risk. Samtidigt erhöles Qui et al. (2010) ett resultat som går emot dessa två studier som fann ett negativt samband mellan HTN och AD genom att finns ett positivt samband (SBP) mellan HTN och AD för en äldre kohort (81,5 år vid start och 86,6 år vid slutmätning, medelvärde). Ytterligare två inkluderade studier, Bermejós-Pareja et al. (2010) och Reitz et al. (2010), gav ett resultat som kan tolkas som motstridiga när det gäller minskad risk för AD vid HTN i hög ålder.

Som framgår av Tabell 8 startade och avslutade Bermejós-Pareja et al. (2010) och Reitz et al. (2010) sina jämförelsevis korta mätningar i nära anslutning till de hypotetiska ålderstopparna för SBP. Det kan vara så att dessa studier resultat jämför en yngre kohort

(med fler demensfria) som är på väg mot sin ålderstopp (SBP) med en äldre kohort (med fler dementa) som är på väg bort från sin ålderstopp. Båda studierna jämför en äldre kohort (cirka 79 år, medelvärde) som insjuknar i AD med en yngre kohort (73-75 år, medelvärde) som inte insjuknat i AD. Studietiden blir då för kort för att följa utvecklingen visavi de hypotetiska ålderstopparna. När det gäller resultaten för Qui et al. (2010) är de svårare att förklara relativt övriga resultat för äldre kohorter och de hypotetiska toppåldrarna. Enligt hypotesen om toppåldrar borde HTN, SBP, ha gett ett negativt samband på grund av hög startålder i studien men, resultatet blev ett positivt samband både för HTN steg 1 Hazard Ratio, HR, (95 % konfidensintervall) 1,47(1,02-2,12) och steg 2 1,84(1,06-3,18). Kanske finns det därför ytterligare åldersrelaterade förändringar att ta hänsyn till för att beskriva hur HTN påverkar risken att insjukna i AD. En annan förklaring till resultaten skulle dock kunna vara metodisk i form av att data för två riskfaktorer, rökning och hög alkoholkonsumtion, inte samlades in och användes som prediktorer/(oberoende)kontrollvariabler i den statistiska bearbetningen. Orsaken till detta var att dessa två faktorer vid tiden för datainsamlingen (sent 1980-tal) inte var associerade med risken att insjukna i AD. Senare års studier har visat att rökning kan vara en ännu större riskfaktor för AD än HTN (Barnes & Yaffe, 2011). Om dessa två riskfaktorer hade införts i den statistiska analysen kan det (marginellt) signifikanta positiva resultatet ha uteblivit, men inget kan sägas om ifall detta förändrat resultatet till ett negativt samband. Ytterligare en skillnad mellan Qui et al. (2010) och övriga studier var att resultat från mini mental test (MMSE) användes som kontrollvariabel i regressionsanalysen.

Det var bara Bermejos-Pareja et al. (2010) som redovisade en univariat modell (*unadjusted*) där effekten av HTN redovisades som ensam oberoende variabel mot AD. I den effektprövningen fann man att personer med behandlad HTN hade en förhöjd risk att insjukna i AD, RR(CI 95 %) 1,53(1,03-2,28) $p=0,03$, jämfört med referensgruppen som bestod av personer utan HTN. Gruppen obehandlad HTN hade dock ingen (signifikant) förhöjd risk. När ålder, geografisk tillhörighet, utbildningsnivå och stroke (Modell 1) fördes in i den statistiska modellen (kontrollvariabler) skiftade förhållandena till en signifikant risk för gruppen obehandlad HTN, RR(CI 95 %) 2,07(1,09-3,95) $p=0,03$, men inte för gruppen behandlad HTN. Förhållandet i den univariata modellen kanske kan förklaras av att medelåldern var drygt ett år högre i den HTN-behandlade gruppen än i kontrollgruppen. Det omvända förhållandet vid Modell 1 kan kanske förklaras av att fler i den obehandlade gruppen hade sämre utbildning och lägre socioekonomisk status (här definierad som geografisk hemvist). Utbildning är i Barnes & Yaffe's (2011) sammanställning den modifierbara riskfaktor som tillskrivs störst betydelse och där ökad utbildning mest skulle minska antalet fall av AD. När ytterligare oberoende kontrollvariabler fördes in i Bermejos-Pareja et al.'s (2010) analys (Modell 2) försvann alla signifikanta effekter för både behandlad och obehandlad HTN visavi risken att insjukna i AD. Marginalerna mellan signifikanta och inte signifikanta resultat var emellertid små. De 339 personer som inte kunde nås vid slutmätningen och de 389 som dött utan uppgift om demensstatus skulle ha kunnat påverka resultaten (i båda riktningarna). Även Kivipelto et al. (2001) använde tre olika modeller för att analysera resultaten men här var resultaten mer konsekventa. För HTN steg 2 erhöles ett i alla tre modeller signifikant resultat men för HTN steg 1 var resultatet bara signifikant i en modell (Modell 1). När ålder och BMI fördes in i analysen (Modell 2) upphörde den signifikanta effekten för HTN på AD. Enligt Barnes och Yaffe (2011) innebär övervikt/fetma en nästan lika stor riskfak-

tor för AD som HTN vilken kanske kan överskugga risken när det gäller mindre förhöjda värden på BP (HTN steg 1).

En inkluderad studie, Reitz et al. (2010), var utan några påvisade samband mellan HTN och AD. Möjliga förklaringar till detta är att det inte gjordes skillnad mellan HTN steg 1 och steg 2, att etnicitet (enda förekomsten i denna studie) användes som kontrollvariabel i Cox PHM eller att mätningarna startade i anslutning till brytpunkten för den förväntade åldersrelaterade förändringen av BP. En annan förklaring kan ligga i att 16 procent av de ursprungliga deltagarna förlorades från start till slutmätning (och ytterligare 30 procent exkluderades på grund av ofullständiga data om alla vaskulära riskfaktorer).

Qui et al. (2010) startade sin studie med syftet att undersöka hypoteser som kopplar ihop vaskulära riskfaktorer med minskad elasticitet i artärer (*arteriosclerosis*) samt minskad cerebral blodgenomströmning (*hypoperfusion*) och en ökad risk att insjukna i AD samt andra typer av demens. Detta skulle kunna utgöra en etiologisk beskrivning av hur vaskulära riskfaktorer, till exempel HTN, orsakar de neurostrukturella patologier, bland annat inlagring av A β i hjärnvävnaden, som associerats med AD. I studien hittades samband mellan HTN och AD både för minskad elasticitet i artärer och minskad cerebral blodgenomströmning, oberoende av varandra. Därmed antyder resultaten att HTN kan leda till AD via mer än en väg. Även om Qui et al. (2010) erhöll ett för denna studie, i ett avseende, avvikande resultat (HTN som riskfaktor även i hög ålder) så finns det andra studier som visat på att HTN ≤ 70 år kan ha en direkt negativ effekt på cerebral blodgenomströmning senare i livet (Hajjar, Zhao, Alsop & Novak, 2010).

Resultaten i denna studie antyder att sambandet mellan BP och AD är ytterligare mer komplext än en åldersrelaterad variation i HTN. Launer et al. (2000) och Qui et al. (2003) fann positiva samband mellan lågt DBP (*hypoperfusion*) mitt i livet och en förhöjd risk att insjukna i AD. Tabell 1 visar att alla inkluderade studier även undersökt HTN i relation till andra riskfaktorer. En samtidig statistisk behandling av riskfaktorer har visats kunna förändra risken för enskilda riskfaktorer (HTN) på ett komplext sätt (Qui et al. 2010; Reitz et al. 2010 & Bermejos-Pareja et al. 2010). Även andra riskfaktorer än HTN, till exempel fetma, har därtill visat sig påverka risken för AD genom en åldersrelaterad variation där tidpunkter för mätningar ger varierande resultat (Qui et al., 2010). Att både använda HTN och fetma i sambandsmodeller med AD kräver därmed införandet av dubbla, och kanske åtskilda, åldersanpassningar. Detta kräver i sin tur fler mätpunkter kring de åldrar då förändringar förväntas inträffa för att resultaten ska gå att tolka. I den här studien antyds även att prevalensen av AD minskar hos de riktigt gamla. Samma resultat, att prevalensen sjunker i hög ålder, erhöles i den inkluderade studien av Kimm et al. (2011). Kvinnor tenderade att ha en högre prevalens än män men resultatet var inte entydigt i denna studie där Reitz et al. (2010) erhöles en något högre prevalens hos män. I denna studie erhöles inte heller ett entydigt resultat avseende medicinerad eller omedicinerad HTN visavi risken att insjukna i AD. Resultaten pekar på att ett förhöjt, obehandlat, diastoliskt blodtryck utgör en ökad risk för AD för män (Launer et al. 2000):

En svaghet i denna studie är att inga försök har gjorts att hitta studier som genomförts men vilkas resultat inte har publicerats. Det finns en risk att jämförelsevis fler studier med signifikanta resultat än studier utan signifikanta resultat publicerats i de genomsök-

ta databaserna. Att endast använda två databaser som källa ökar därtill risken att relevanta studier inte hittats i litteraturstudien. En annan begränsning i studien är att resultaten bygger på heterogena studier. Olikheter i metod, exempelvis i val av observerade kontrollvariabler och statistisk metod, kan ha medfört att resultaten i respektive studie över- eller underskattats. För att i möjligaste mån undvika påverkan från detta har inte resultat från studiernas justerade modeller utan enbart redovisade obehandlad data använts som underlag vid summerande beräkningar i denna studie. Det finns inte någon given regel för vilken statistisk metod, *random* eller *fixed effect*, som ska tillämpas vid användande av *odds ratio* i en metaanalys (Pace, 2011). Här har främst *fixed effect* använts vilket motsvaras av antagandet att inkluderade studier visar samma (sanna) effekt avseende hur HTN påverkar risken att insjukna i AD. Syftet har varit att, utifrån inkluderade studier, kunna avgöra vilken effekt HTN har på AD. För *random effect* antas att inkluderade studier inte mäter en identisk behandlingseffekt utan likartade behandlingseffekter som kan anta olika värden (till exempel olika metod/kunskap att mäta BP, eller diagnostisera AD, ger något olika resultat). Metoden är att föredra när syftet är att kunna göra en större generalisering utifrån resultaten än vid *fixed effect*. Att en person extraheerat data ensam utgör en risk för felaktiga tolkningar av data i ursprungsrapporterna.

Samtliga inkluderade studier redovisar ett betydande bortfall som kräver försiktighet vid analysen av data. Mellan det ursprungliga urvalsunderlaget och startkohorten har mellan cirka 30 och 50 procent av subjekten fallit bort. Bortfallet mellan första och efterföljande mätningar var även det betydande i alla studier. Bortfallen berodde på att vissa personer visat sig vara dementa redan vid mätningarnas start. Andra skäl för bortfall var dödsfall, personen gick inte att nå, att personer avböjde deltagande (vid start eller vid efterkommande mättillfällen) eller att grundläggande data var bristfälliga. Två av studiernas, Skoog et al. (1996) och Morris et al. (2010), resultat byggde på sampling, övriga tio studier på kohorter.

Sammanfattande diskussion

Resultaten från denna studie visar att hypertoni mitt i livet kan vara en direkt riskfaktor för insjuknande i Alzheimer via minskad elasticitet i artärer (*arteriosclerosis*) och/eller minskad cerebral blodgenomströmning (*hypoperfusion*). Beroende på typ av hypertoni kan det handla om en fördubblad risk att efter 65 år ålder insjukna i sjukdomen om det höga blodtrycket utvecklas runt 50 års ålder. Resultaten visar emellertid även att för äldre personer (>70) år kan hypertoni minska risken för Alzheimer samt att högt blodtryck är en av flera potentiellt samverkande variabler i riskbilden för att insjukna i AD.

Denna studie kunde inte fullt ut fastställa hur den åldersrelaterade variationen i blodtryck för personer med respektive utan Alzheimer ser ut. Det är angeläget att finna svar på denna fråga eftersom det kan vara avgörande för tolkning av forskningsresultat, för studiedesign och val av prediktorer/ (oberoende) kontrollvariabler. Här skulle en longitudinell studie med mätpunkter anpassade efter den förväntade åldersrelaterade förändringen av blodtrycket för personer med och utan Alzheimer kunna ge ett mer exakt svar på hur denna förändring ser ut. Resultatet från en sådan studie skulle förbättra precisionen i HTN som kontrollvariabel i studier där depression, kognitiv reserv eller andra vasculära riskfaktorer undersöks, enskilt eller grupperade i till exempel metaboliskt syndrom, avseende risken att utveckla AD. Resultaten skulle också ge ytterligare vägled-

ning om hur medicinering mot högt blodtryck påverkar risken för kognitiv degenera-
tion/Alzheimer hos äldre människor.

Referenser

Barnes, D. E. & Yaffe, K. (2011). The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurology*, 10, 819-828.

Beason-Held, L. L., Moghekar, A., Zonderman, A. B., Kraut, M. A., Resnick, S. M. (2007). Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. *Stroke*, 38, 1766-1773.

Bermejo-Pareja, F., Benito-León, J., Louis, E. D., Trincado, R., Carro, E., Villarejo, A., et al (2010) Risk of Incident Dementia in Drug-Untreated Arterial Hypertension: A Population-Based Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 22, 949-958.

Chen, K. H., Reese, E. A., Kim, H.-W., Rapoport, S. I., & Rao, J. S. (2011). Disturbed Neurotransmitter Transporter Expression in Alzheimer Disease Brain. *The Journal of Alzheimer's Disease*, 26, 755–766.

Devi, L., Alldred, M. j., Ginsberg, S. D., & Ohno, M. (2012). Mechanisms underlying insulin deficiency-Induced acceleration of b-amyloidosis in a mouse model of Alzheimer's Disease. *PLoS ONE*, 7(3): e32792. doi:10.1371/journal.pone.0032792.

Dolan, P. J. & Johnson, G. V. W. (2010). The role of tau kinases in Alzheimer's disease. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 13, 595–603.

Duron, E. & Hanon, O. (2008). Hypertension, cognitive decline and dementia. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 101, 181-189.

Duron, E. & Hanon, O. (2010). Antihypertensive Treatment, Cognitive Decline, and Dementia. *Journal of Alzheimer's Disease*. 20, 903-914.

Engler, H., Forsberg, A., Almkvist, O., Blomquist, G., Larsson, E., Savitcheva, I., et al. (2006). Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain*, 129, 2856-2866.

Etgen, T., Sander, D., Bickel, H., & Förstl, H. (2011). Mild cognitive impairment and dementia: the importance of modifiable risk factors. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108, 743-750.

Fahlander K., Wahlin, Å., Almkvist, O., & Bäckman, L. (2002). Cognitive functioning in Alzheimer's disease and vascular dementia: further evidence for similar patterns of deficit. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 734-744.

Freitag, M. H., Peila, R., Masaki, K., Petrovitch, H., Ross, G. W., White, L. R., et al. (2006). Midlife Pulse Pressure and Incidence of Dementia. *Stroke*, 37, 33-37.

Furiak, N. M., Kahle-Wroblewski, K., Callahan, C., Klein, T. M., Klein, R. W., & Simmers, E. R. (2012). Screening and treatment for Alzheimer's disease: Predicting population-level outcomes. *Alzheimer's & Dementia*, 8, 31–38.

Guan, J.-W., Huang, C.-Q., Li, H.-Y., Wan, C.-M., You, C., Wang, Z.-R., et al. (2011). No Association Between Hypertension and Risk for Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis of Longitudinal Studies. *Journal of Alzheimer's Disease*, 27, 799-807.

Götz, J., Eckert, A., Matamales, M., Ittner, L., & Liu, X. (2011). Modes of A β toxicity in Alzheimer's disease. *Cellular and Molecular Life Science*, 68, 3359–3375.

Hajjar, I., Zhao, P., Alsop, D., & Novak, V. (2010). Hypertension and Cerebral Vasoreactivity. A Continuous Arterial Spin Labeling Magnetic Resonance Imaging Study. *Hypertension*, 56, 859-864.

Hyman, B. T., Phelps, C. H., Beach, T. G., Bigio, E. H., Cairns N. J., Carillo, M. C., et al. (2012). National Institute on Aging – Alzheimer’s Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer’s disease. *Alzheimer’s & Dementia*, 8, 1–13.

Launer, L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R., et al. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiology of Aging*, 21, 49-55.

Jackson, J. H., Sobolski, J., Krienke, R., Wong, K. S., Frech-Tamas, F., & Nightengale, B. (2008) Blood Pressure Control and Pharmacotherapy Patterns in the United States Before and After the Release of the Joint National Committee on the Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) Guidelines. *Journal of the American Board of Family Medicine*, 21, 512-521.

Kimm, H., Lee, P. H., Shin, Y. J., Park, K. S., Jo, J., Lee, Y., et al. (2011). Mid-life and late-life vascular risk factors and dementia in Korean men and women. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 52, 117-122.

Kivipelto, M., Helkala, E.-L., Laakso, M. P., Hänninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., Soininen et al. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer’s disease in later life: longitudinal population based study. *British Medical Journal*, 322, 1447-1451.

Landahl, S., Bengtsson, C., Sigurdsson, J. A., Svanborg, A., & Svärdsudd, K. (1986). Age-related change in blood pressure. *Hypertension*, 8, 1044-1049.

Lesser, G. T., Beri, M. S., Schmeidler, J. Purohit, D. P., & Haroutunian, V. (2011). Cholesterol and LDL Relat to Neuritic Plaques and to APOE4 Presence but Not to Neurofibrillary Tangles. *Current Alzheimer Research*, 8(3), 303–312.

McGuinness, B., Todd, S., Passmore, P., & Bullock, R. (2009). Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 4.

Morris, M. C., Scherr, P. A., Herbert, L. E., Glynn, R. J., Bennet, D. A., & Evans, D. A. (2010). Association of Incident Alzheimer Disease and Blood pressure Measured 13 Years Before to 2 Years After Diagnosis in a Large Community Study. *Archives of Neurology*, 58, 1640-1646.

Mura, T., Dartigues, J.-F., & Berr, C. (2010). How many dementia cases in France and Europe? Alternative projections and scenarios 2010-2050. *European Journal of Neurology*, 17, 252-259.

Nation, A. D., Hong, S, Jak, A. J., Delano-Wood, L., Mills, P. J., Bondi, M. W., et al. (2011). Stress, exercise and Alzheimer’s disease: A neurovascular pathway. *Medical hypotheses*, 76, 847-854.

Pace, N. J. (2011) Reaearch methods for meta-analyses. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, 25, 523-533.

Pagani, L., & Eckert, A. (2011). Amyloid-beta interaction with mitochondria. *International Journal of Alzheimer’s Disease*, Volume 2011, Article ID 925050, 12 pages doi:10.4061/2011/925050

Putcha, D., Brickhouse, M., O’Keffe, K., Sullivan, C., Rentz, D., Marshall, G., et al. (2011). Hippocampal hyperactivation associated with cortical thinning in Alzheimer’s disease signature regions in non-demented elderly adults. *Journal of Neuroscience*, 31, 17680–17688.

Qui, C., Winblad, B., Viitanen, M., & Fratiglioni, L. (2003). Pulse Pressure and Risk of Alzheimers Disease inPersons Aged 75 Years or Older. A Community-Based Longitudinal Study. *Stroke*, 34, 594-599.

Qui, C., Xu, W., Winblad, B., & Fratiglioni, L. (2010). Vascular Risk Profiles for Dementia and Alzheimer’s Disease in Very Old People: A Population-Based Longitudinal Study. *Journal of Alzheimer’s Disease*, 20, 293-300.

- Rastas, S., Pirttilä, T., Mattila, K., Verkkoniemi, A., Juva, K., Niinistö, L., et al. (2010) Vascular risk factors and dementia in the general population aged >85 years. Prospective population-based study. *Neurobiology of Aging*, 31, 1-7.
- Reitz, C., Tang, M.-X., Schupf, N., Manly, J. J., Mayeux, R., & Luchsinger, J. A. (2010). A Summary Risk Score for the Prediction of Alzheimer Disease in Elderly Persons. *Archives of Neurology*, 67(7), 835-841.
- Skoog, I., Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L.-A., Nilsson, L., et al. (1996). 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet*, 347, 1141-1145.
- Stewart, R., Xue, Q.-L., Masaki, K., Petrovitch, H., Ross, G. W., White, L. R., et al. (2009). Changes in Blood Pressure and Incident Dementia. *Hypertension*, 54, 233-240.
- van Norden, A. G.W., van Dijk, de Laat, K. F., Scheltens, P., OldeRikkert, M. G. M., & de Leeuw, E. E. (2012). Dementia: Alzheimer pathology and vascular factors: From mutually exclusive to interaction. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1822, 340–349
- Verumi, P., Weigand, S. D., Przybelski, S. A., Knopman, D. S., Smith, G. E., Trojanowski, J. Q., et al. (2011). Cognitive reserve and Alzheimer’s disease biomarkers are independent determinants of cognition. *Brain*, 134, 1479–1492.
- World Health Organization (2012). *Dementia, a public health priority*. Geneva, Schweiz: World Health Organization.
- Wu, C., Zhou, D., Wen, C., Zhang, L., Como, P., & Qiao, Y. (2002). Relationship between blood pressure and Alzheimer’s disease in Linxian county, China. *Life Science*, 72, 1125-1133.
- Wyss-Coray, T. & Rogers, J. (2012). Inflammation in Alzheimer disease—A brief review of the basic science and clinical literature. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 2, a006346.
- Yamada, M., Kasagi, F., Sasaki, H., Masunari, N., Minori, Y., & Suzuki, G. (2003). Association Between Dementia and Midlife Risk Factors: the Radiation Effects Research Foundation Adult Health Study. *Journal of American Geriatrics Society*, 51, 410-414.