



KNUT  
HESTAD



BJØRN HEINE  
STRAND



KNUT  
ENGEDAL

**Knut Hestad.**

Professor. Sykehuset Innlandet, Høgskolen i Innlandet og NTNU.

**Bjørn Heine Strand.**

Seniorforsker. Folkehelseinstituttet og Nasjonalt senter for aldring og helse.

**Knut Engedal.**

Professor. Nasjonalt senter for aldring og helse og Oslo universitetssykehus.

# Apolipoprotein E (APOE) allelet er av vesentlig betydning for hukommelse og demensutvikling hos de eldste

## ENGLISH SUMMARY:

The most typical pathological changes in the brain in Alzheimer's disease (AD) are the deposition of beta-amyloid in neuritic plaques extracellularly, as well as the tangle formation intracellularly due to changes in tau protein. The most common first sign of dementia of Alzheimer's type (DAT) is reduced memory. The most important hereditary factor for late onset DAT is the Apolipoprotein E (APOE) allele linked to chromosome pair 19. There are three common variants of this allele: e2, e3 and e4. Altogether, there can then be 6 different combinations, which code for APOE. A significant number of studies have reported that e4 is associated with the development of memory difficulties and dementia. There is a dose effect of e4, those who are homozygous have a greater risk for dementia than those who are heterozygous. However, there is considerable uncertainty about when in the life course cognitive problems in e4 individuals make their debut, in those who later develop dementia. There are also studies of children that may indicate that delay in brain development may be related to having the e4 allele. In material from memory clinics in Norway, we found that memory problems were more common for those with e4, regardless of whether there were people with subjective cognitive impairment, mild cognitive impairment, or dementia. Different theories for why people with e4 are more susceptible to cognitive impairment and dementia are discussed.

## SAMMENDRAG

De mest typiske patologiske forandringene i hjernen ved Alzheimers sykdom er avleiring av beta-amyloid i nevritiske plakk ekstracellulært, samt dannelse av nevrofibrillære floker intracellulært grunnet endring av tau-protein. Det vanligste første tegnet på demens av Alzheimers type (DAT) er redusert hukommelse. Den viktigste arvelige faktoren for DAT med sen debut er Apolipoprotein E (APOE) allelet som er knyttet til kromosompar 19. Det er tre vanlige varianter av dette allelet: e2, e3 og e4. Til sammen kan det da være 6 forskjellige kombinasjoner, som koder for APOE. Et betydelig antall studier har rapportert at e4 er assosiert med utvikling av hukommelsesvansker og demens. Det er en doseeffekt av e4; de som er homozygote har større risiko for demens enn heterozygote. Det er imidlertid usikkerhet når i livsløpet kognitive problemer hos e4 bærere debuterer hos de som senere utvikler demens. Undersøkelser av barn kan tyde på forsinkelse av hjernens utvikling for e4 bærere. I materiale fra hukommelsesklinikker i Norge fant vi at hukommelsesproblemer var mer vanlig for e4 bærere uansett om det var personer med opplevelse av subjektiv kognitiv svikt, hadde mild kognitiv svikt eller demens, uavhengig av hvilken type demens. Ulike teorier for hvorfor e4 bærere er mer utsatt for kognitiv svikt og demens diskuteres.

## INTRODUKSJON

Den hyppigste årsak til demens er Alzheimers sykdom, en kronisk uhelbredelig hjernesykdom som fører til behov for døgkontinuerlig hjelp over tid. De mest typiske patologiske forandringene i hjernen ved Alzheimers sykdom er avleiring av beta-amyloid i nevritiske plakk ekstracellulært, samt nevrofibrillære floker intracellulært grunnet endring av tauprotein. Disse forandringene kan utvikle seg i ti til tjue år før svikt i kognisjon vises (Kok et al., 2009). Det vanligste første nevropsykologiske tegnet på demens av Alzheimers type (DAT) er redusert hukommelse. Særlig er ny læring og utsatt gjenkalling redusert. Pasienter kan klare å gjenta noen få ord fra en ordliste som leses opp for dem straks etter opplesing, men etter noen minutter klarer de ofte ikke å gjenta noen ord. Tester som ofte brukes for å undersøke episodisk eller deklarativ hukommelse kan være Wechsler Memory Scale eller gjenkalling av ordlister som Hopkins Verbal learning list, California Verbal learning test, Rey Auditory Verbal learning test (RAVLT) eller Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Word List task (CERAD-WL) (Morris et al., 1988; Strauss et al., 2006). Men, regler og overlærte fortellinger fra barndommen kan komme som perler på en snor når pasienter med DAT blir spurt om disse. Etter hvert som sykdommen utvikler seg, blir stadig flere kognitive funksjoner svekket. Alder, arv, kjønn, utdanning og livstil er av stor betydning for sykdomsrisiko. Alder er den sterkeste risikofaktoren, fulgt av arvelighet og en rekke påvirkningsbare faktorer slik som hypertoni og

diabetes, hvor noen er knyttet til livsstil som for eksempel lite fysisk, mental og sosial aktivitet (Livingston et al., 2020). I denne artikkelen vil vi gå igjennom hvordan arvelige forskjeller i Apolipoprotein E (APOE) allelet er forbundet med demens hos de eldste, spesielt DAT.

For forløpet av Alzheimers sykdom er kjønn og utdanning av betydning. Kvinner ser ut til å ha en bedre beskyttelse mot sykdommen i tidlig fase, men når de får diagnosen går det raskere nedover. Det er flere kvinner enn menn som får sykdommen og de lever lenger med sykdommen enn menn. (Alzheimer's Association, 2017; Strand et al., 2018; Sundermann et al., 2017; Sundermann et al., 2020; Sundermann et al., 2018). Samtidig har kvinner en høyere forventet levealder enn menn, dvs. de lever lenger. Når det gjelder utdanning vil personer med høyere utdanning fungere bedre med større hjerneskader enn de med mindre utdanning inntil skadene er blitt så store at det påvirker kognitiv funksjon i vesentlig grad. Dette er forsøkt forklart ved at utdanning kan være en markør for kognitiv reserve (Stern, 2009). Når den kognitive svikten setter inn, ser det imidlertid ut til at det går fortere nedover hos de med høy utdanning sammenlignet med de med mindre utdanning (Stern, 2013).

## PREVALENS OG INSIDENS

I en ny norsk forekomststudie av demens i Norge fant man at det fins litt over 100 000 personer med demens, og av disse hadde om lag 57 000 DAT (GjØra et al., 2021). De seneste tiår har man registrert en reduksjon i

insidens av DAT, selv om prevalensen øker (GjØra et al., 2021; Livingston et al., 2020; Prince et al., 2016). Denne tendensen er spesielt uttalt i høynntekstland, noe som kan skyldes endring i livsstil og god behandling av høyt blodtrykk. Arv er det vanskelig å gjøre noe med, men det kan se ut til at å endre livsstil og å få kontroll på høyt blodtrykk er viktig for de med en høy arvelig risiko (Hestad & Engedal, 2006; Hestad et al., 2005a; Strand et al., 2015). Vår forskning om DAT har konsentrert seg om de eldste, de med sykdomsdebut etter 65 års alder. Selv om arvelige risikofaktorer er til stede for de eldste, kaller vi disse tilstandene for sporadiske tilfeller av DAT. Arvegangen over generasjoner er ikke kjent, selv om vi kjenner til hvilket gen som gir størst risiko for Alzheimers sykdom og demens.

### ARVELIGE FAKTORER FOR ALZHEIMERS SYKDOM MED SEN DEBUT

Den viktigste arvelige faktoren for DAT med sen debut er Apolipoprotein E (APOE) allelet som er knyttet til kromosompar 19. Det er tre vanlige allele varianter av dette genet; e2, e3 og e4, og vi får alle en variant fra hver av våre foreldre (Mahley et al., 2009). Til sammen kan det da være 6 forskjellige kombinasjoner, som koder for APOE: e2e2, e2e3, e3e3, e2e4, e3e4, e4e4. APOE er særlig viktig for lipidmetabolisme. Det er velkjent at bærere av e4 har økt risiko for å utvikle DAT sammenlignet med personer uten e4 (Saunders et al., 1993). Det er også en doseringseffekt; personer med homozygot kombinasjoner av e4 (e4e4), de som arver e4 fra både mor og far, har høyest risiko for utvikling av DAT (Strand et al., 2015; Verghese et al., 2011). E2 beskytter mot DAT og øker sannsynligheten for et langt liv. E3 regnes som nøytralt og er mest vanlig. Det er kun mindre endringer i struktur mellom de tre allelene. De skiller seg fra hverandre ved en enkelt aminosyresubstitusjon ved de delene av allelet som kalles 112 og 158. E4 har to argininer, e3 har et arginin og et cystein, mens e2 har to cysteiner i disse posisjonene. Forskjellene i arginin og cysteininnhold, som begge er aminosyrer gir opphav til variasjon i domeneinteraksjoner, protein stabilitet og protein folding, som igjen påvirker aktiviteten til APOE på en allelspesifikk måte både hos syke og friske mennesker (Suri et al., 2013; Weisgraber et al., 1981).

### FORDELING AV APOE GENOTYPER

I en befolkningsundersøkelse som inkluderte personer over 80 år fant vi at 54 prosent hadde e3e3, 13 prosent hadde e2e3, mens kun en prosent hadde varianten e2e2 (Hestad et al., 2005a). For e4 kombinasjonene hadde

25 prosent e3e4, fire prosent hadde e2e4 og tre prosent hadde e4e4. Altså, om lag en av tre personer i befolkningen hadde ett eller to e4 alleler. Lignende forekomster er funnet i andre nordiske land (Frikke-Schmidt et al., 2000). Da vi undersøkte pasienter i en hukommelsesklinikk, var tallene ganske annerledes (Hestad et al., 2021). Vi fant at om lag halvparten av de med DAT hadde et e4, og en femdel hadde to e4 alleler. Forekomsten av ett e4 allel var altså dobbelt så høy blant personer med DAT i en hukommelsesklinikkpopulasjon sammenlignet med forekomsten i befolkningen ellers, og forekomsten av to e4 alleler var mer enn seks ganger hyppigere hos de med DAT enn i befolkningen ellers.

### EVOLUSJON AV APOE GENOTYPER

Det eldste av de tre genvariantene er e4. For om lag 200 000 år siden hadde alle mennesker i verden kun e4 varianten. Dette er sett gjennom kompliserte analyser av hvordan allelene ligger i forhold til hverandre på kromosomet (Bandelt et al., 1995; Fullerton et al., 2000). Senere tilkom e3, mens e2 kom sist, for om lag 60 000-80 000 år siden (Fullerton et al., 2000). Dog er det noe forskjellige synspunkter mht. tidsintervallene, men alle er enige om at e4 kom først (Huebbe & Rimbach, 2017). Det synes å være en drift fra e4 til e3 i evolusjonen frem til vår tid. Om fortidens mennesker hadde levd like lenge som oss ville antagelig langt flere utviklet DAT. Noen grupper mennesker har et høyere antall e4 alleler enn andre. For eksempel ses det at afro-amerikanere har 40% høyere andel av e4 enn amerikanere av europeisk avstamning, med det ser ut til at risikoen for DAT er noe lavere for folk med afrikansk avstamning (Farrer et al., 1997), uten at vi vet hvorfor. Likevel, e4 representerer en viktig risikofaktor for DAT i alle etniske grupper som er studert, både menn og kvinner (Farrer et al., 1997; Huebbe & Rimbach, 2017; Liu et al., 2014).

### EPISODISK HUKOMMELSE OG APOE

Det mest markante kliniske kjennetegnet ved DAT er en progredierende nedgang i episodisk hukommelse (McKhann et al., 2011), og et betydelig antall studier har rapportert at e4-allelet er assosiert med denne utviklingen (El Haj et al., 2016). Det ser også ut til å være en dose-avhengig risiko angående utviklingen og forløpet til den nest mest vanlige demenstypen, nemlig vaskulær demens (VaD), med en høyere risiko relatert til personer med to e4 alleler (Verghese et al., 2011). I tillegg har studier vist at aldersrelatert redusert hukommelse hos friske individer er forskjellig mellom e4-bærere

og ikke-bærere (Caselli et al., 2009). Friske personer med  $\epsilon_4$  kan få redusert hukommelse før fylte 60-65 år og denne reduksjonen synes å akselerere raskere enn hos ikke-bærere av allelet. De med  $\epsilon_4\epsilon_4$  viste sterkest akselerasjon (Caselli et al., 2009). Men, det er usikkert om denne tidlige reduksjonen av hukommelse skyldes Alzheimers sykdom eller ikke. Det fins i tillegg studier som viser at  $\epsilon_4$  bærere tidligere i livet fungerer bedre enn ikke- $\epsilon_4$  bærere. En studie vurderte 415 personer i alderen 6-65 år på en rekke kognitive tester. Blant 51-65 åringer hadde  $\epsilon_4$ -bærere bedre verbal flyt sammenlignet med  $\epsilon_3$ -bærere (Alexander et al., 2007). En annen studie fant at redusert umiddelbar gjenkalling debuterte først etter 57 års alder (Jochemsen et al., 2012). Alder kan derfor være av betydning for virkningen av  $\epsilon_4$  allelet. De konkluderer imidlertid med at det hos  $\epsilon_4$ -bærere kan være en preklinisk kognitiv svikt, spesielt hos de med to  $\epsilon_4$  alleler. Dette begrunnes med at det er funnet at  $\epsilon_4$ -homozygote bærere i 60-årene hadde høyere forekomst av kognitiv svikt enn  $\epsilon_4$ -heterozygote eller ikke-bærere av  $\epsilon_4$  før de fikk diagnosen MCI eller DAT (Caselli et al., 2007). Altså er det betydelig usikkerhet om hvorvidt  $\epsilon_4$ -bærere får kognitiv svikt før de er over 60 år. Det kan imidlertid synes å være en tendens til at kognitiv svikt ut over det normale er knyttet til alder hos  $\epsilon_4$ -bærere før demensutvikling, men her er det betydelig usikkerhet. Når det gjelder kjønn er det en kompleks sammenheng med APOE, men APOE- $\epsilon_4$  effekt på hjernestruktur og funksjon ser ut til å manifesterte seg på et senere sykdomsstadium hos kvinner enn menn (Sundermann et al., 2018).

## BARN

Siden det kan være påvirkning av mennesker i et livslangt perspektiv er også barn undersøkt. Kan  $\epsilon_4$  allelet være av betydning for hjernens utvikling og nevrokognitiv funksjon hos barn? Chang og medarbeidere fant en klar sammenheng mellom APOE varianter og utvikling av hjernen (Chang et al., 2016). Yngre  $\epsilon_4$ -homozygote barn hadde de svakeste skårene på tester av eksekutiv funksjon, mens yngre barn med  $\epsilon_2\epsilon_4$  skåret svakest på oppmerksomhet. Testene var alderskorrigert. Det virket som om genotypene  $\epsilon_4$ -homozygot og  $\epsilon_2\epsilon_4$  gir en forsinket eller svakere utvikling av visse deler av hjernen. De fant at sammenlignet med andre genotypegrupper så hadde barn med  $\epsilon_4\epsilon_4$ ,  $\epsilon_2\epsilon_2$  og  $\epsilon_2\epsilon_4$  endrede aldersrelaterede forskjeller i hjerneregioner som ofte påvirkes ved Alzheimers sykdom, sammenlignet med  $\epsilon_3$ -bærere. Man fant mindre hippocampusvolum hos yngre  $\epsilon_2\epsilon_4$  barn og  $\epsilon_4$ -homozygote barn. I tillegg ble det sett endringer i amygdala, hvorpå forfatterne

foreslo at siden amygdala er involvert i emosjonell prosessering så kan disse barna være mer sårbare for emosjonelle utfordringer. Det var noe overraskende at  $\epsilon_2\epsilon_4$  hadde en negativ effekt, for hos eldre er  $\epsilon_2$  forbundet med lavere demensinsidens og et lengre liv. Hvordan disse funnene passer med at  $\epsilon_4$  påvirker vokstne først i høy alder er usikkert. En mulig forklaring kan være at  $\epsilon_4$  forsinker utviklingsprosessen, men at barn med  $\epsilon_4$  når igjen andre barn før de avslutter pubertetsperioden. Vi har imidlertid ikke nok kunnskap ennå til å vite dette sikkert, ei heller hvordan dette kan påvirke utviklingen av demens i høy alder.

## PASIENTER HENVIST TIL HUKOMMELSESKLINIKKER

I en av våre studier undersøkte vi fire pasientgrupper henvist til hukommelsesklivnikker i spesialisthelsetjenesten, i alt 1991 personer (Hestad et al., 2021). Gruppe 1 inkluderte personer som klaget over redusert hukommelse (Subjective cognitive decline, SCD), men hvor inngående kognitive undersøkelser ikke ble bedømt til å kunne gi en mer alvorlig diagnose enn at det var en subjektiv opplevelse av kognitive svikt. Gruppe 2 var personer med mild kognitiv svikt, altså med påvisbar redusert kognitiv svikt (Mild cognitive impairment, MCI). Gruppe 3 var personer med demens grunnet DAT. Gruppe 4 var personer med demens på grunn av både DAT og VaD. Vi sammenlignet hukommelsesfunksjon og annen kognitiv funksjon hos  $\epsilon_4$ -bærere og ikke- $\epsilon_4$ -bærere i alle gruppene. Følgende tester ble benyttet i vår undersøkelse; Mini Mental Status (MMSE) eksaminasjon som er enkel undersøkelse av mentalfungering (Folstein et al., 1975), hukommelsestesten CERAD-WL som gir mål på umiddelbar og utsatt gjenkalling (Morris et al., 1988) og Trail Making test, del A (TMTA) er en test på psykomotorisk tempo og oppmerksomhet (Strauss et al., 2006).

Figur 1 viser MMSE, TMTA, samt umiddelbar og utsatt gjenkalling hos personene med og uten  $\epsilon_4$  i de forskjellige gruppene SCD, MCI, DAT og DAT/VaD. I figuren vises gjennomsnittlig kognitiv skåre (med 95 % konfidensintervaller) etter  $\epsilon_4$ -status og diagnose, en figur for hver av de fire kognitive testene. For hver av de fire kognitive testene ble skårene predikert fra en lineær regresjonsmodell med kognitiv skåre som avhengig variabel, og diagnose samt  $\epsilon_4$ -status (ikke  $\epsilon_4$ , homozygot  $\epsilon_4$ ) som forklaringsvariabler, justert for kovariatene alder, kjønn og utdanning. Interaksjon mellom de forskjellige gruppene og  $\epsilon_4$ -status var også inkludert i modellen. I prediksjonen var kovariatene



og ikke-bærere (Caselli et al., 2009). Friske personer med  $\epsilon 4$  kan få redusert hukommelse før fylte 60-65 år og denne reduksjonen synes å akselerere raskere enn hos ikke-bærere av allelet. De med  $\epsilon 4\epsilon 4$  viste sterkest akselerasjon (Caselli et al., 2009). Men, det er usikkert om denne tidlige reduksjonen av hukommelse skyldes Alzheimers sykdom eller ikke. Det fins i tillegg studier som viser at  $\epsilon 4$  bærere tidligere i livet fungerer bedre enn ikke- $\epsilon 4$  bærere. En studie vurderte 415 personer i alderen 6-65 år på en rekke kognitive tester. Blant 51-65 åringer hadde  $\epsilon 4$ -bærere bedre verbal flyt sammenlignet med  $\epsilon 3$ -bærere (Alexander et al., 2007). En annen studie fant at redusert umiddelbar gjenkalling debuterte først etter 57 års alder (Jochemsen et al., 2012). Alder kan derfor være av betydning for virkningen av  $\epsilon 4$  allelet. De konkluderer imidlertid med at det hos  $\epsilon 4$ -bærere kan være en preklinisk kognitiv svikt, spesielt hos de med to  $\epsilon 4$  alleler. Dette begrunnes med at det er funnet at  $\epsilon 4$ -homozygote bærere i 60-årene hadde høyere forekomst av kognitiv svikt enn  $\epsilon 4$ -heterozygote eller ikke-bærere av  $\epsilon 4$  før de fikk diagnosen MCI eller DAT (Caselli et al., 2007). Altså er det betydelig usikkerhet om hvorvidt  $\epsilon 4$ -bærere får kognitiv svikt før de er over 60 år. Det kan imidlertid synes å være en tendens til at kognitiv svikt ut over det normale er knyttet til alder hos  $\epsilon 4$ -bærere før demensutvikling, men her er det betydelig usikkerhet. Når det gjelder kjønn er det en kompleks sammenheng med APOE, men APOE- $\epsilon 4$  effekt på hjernestruktur og funksjon ser ut til å manifesterte seg på et senere sykdomsstadium hos kvinner enn menn (Sundermann et al., 2018).

## BARN

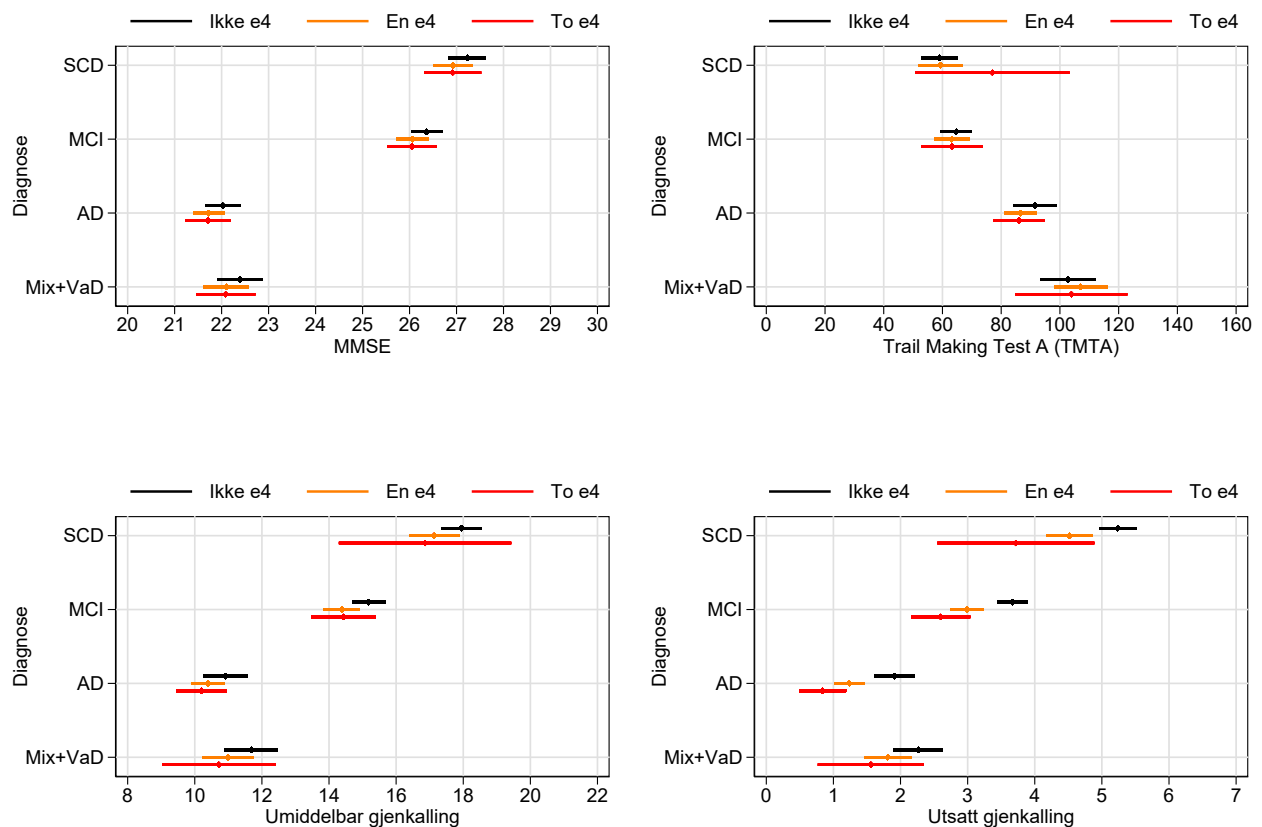
Siden det kan være påvirkning av mennesker i et livslangt perspektiv er også barn undersøkt. Kan  $\epsilon 4$  allelet være av betydning for hjernens utvikling og nevrokognitiv funksjon hos barn? Chang og medarbeidere fant en klar sammenheng mellom APOE varianter og utvikling av hjernen (Chang et al., 2016). Yngre  $\epsilon 4$ -homozygote barn hadde de svakeste skårene på tester av eksekutiv funksjon, mens yngre barn med  $\epsilon 2\epsilon 4$  skåret svakest på oppmerksomhet. Testene var alderskorrigert. Det virket som om genotypene  $\epsilon 4$ -homozygot og  $\epsilon 2\epsilon 4$  gir en forsinket eller svakere utvikling av visse deler av hjernen. De fant at sammenlignet med andre genotypegrupper så hadde barn med  $\epsilon 4\epsilon 4$ ,  $\epsilon 2\epsilon 2$  og  $\epsilon 2\epsilon 4$  endrede aldersrelaterede forskjeller i hjerneregioner som ofte påvirkes ved Alzheimers sykdom, sammenlignet med  $\epsilon 3$ -bærere. Man fant mindre hippocampusvolum hos yngre  $\epsilon 2\epsilon 4$  barn og  $\epsilon 4$ -homozygote barn. I tillegg ble det sett endringer i amygdala, hvorpå forfatterne

foreslo at siden amygdala er involvert i emosjonell prosessering så kan disse barna være mer sårbare for emosjonelle utfordringer. Det var noe overraskende at  $\epsilon 2\epsilon 4$  hadde en negativ effekt, for hos eldre er  $\epsilon 2$  forbundet med lavere demensinsidens og et lengre liv. Hvordan disse funnene passer med at  $\epsilon 4$  påvirker vokstne først i høy alder er usikkert. En mulig forklaring kan være at  $\epsilon 4$  forsinker utviklingsprosessen, men at barn med  $\epsilon 4$  når igjen andre barn før de avslutter pubertetsperioden. Vi har imidlertid ikke nok kunnskap ennå til å vite dette sikkert, ei heller hvordan dette kan påvirke utviklingen av demens i høy alder.

## PASIENTER HENVIST TIL HUKOMMELSESKLINIKKER

I en av våre studier undersøkte vi fire pasientgrupper henvist til hukommelsesklivnikker i spesialisthelsetjenesten, i alt 1991 personer (Hestad et al., 2021). Gruppe 1 inkluderte personer som klaget over redusert hukommelse (Subjective cognitive decline, SCD), men hvor inngående kognitive undersøkelser ikke ble bedømt til å kunne gi en mer alvorlig diagnose enn at det var en subjektiv opplevelse av kognitive svikt. Gruppe 2 var personer med mild kognitiv svikt, altså med påvisbar redusert kognitiv svikt (Mild cognitive impairment, MCI). Gruppe 3 var personer med demens grunnet DAT. Gruppe 4 var personer med demens på grunn av både DAT og VaD. Vi sammenlignet hukommelsesfunksjon og annen kognitiv funksjon hos  $\epsilon 4$ -bærere og ikke- $\epsilon 4$ -bærere i alle gruppene. Følgende tester ble benyttet i vår undersøkelse; Mini Mental Status (MMSE) eksaminasjon som er enkel undersøkelse av mentalfungering (Folstein et al., 1975), hukommelsestesten CERAD-WL som gir mål på umiddelbar og utsatt gjenkalling (Morris et al., 1988) og Trail Making test, del A (TMTA) er en test på psykomotorisk tempo og oppmerksomhet (Strauss et al., 2006).

Figur 1 viser MMSE, TMTA, samt umiddelbar og utsatt gjenkalling hos personene med og uten  $\epsilon 4$  i de forskjellige gruppene SCD, MCI, DAT og DAT/VaD. I figuren vises gjennomsnittlig kognitiv skåre (med 95 % konfidensintervaller) etter  $\epsilon 4$ -status og diagnose, en figur for hver av de fire kognitive testene. For hver av de fire kognitive testene ble skårene predikert fra en lineær regresjonsmodell med kognitiv skåre som avhengig variabel, og diagnose samt  $\epsilon 4$ -status (ikke  $\epsilon 4$ , homozygot  $\epsilon 4$ , homozygot  $\epsilon 4$ ) som forklaringsvariabler, justert for kovariatene alder, kjønn og utdanning. Interaksjon mellom de forskjellige gruppene og  $\epsilon 4$ -status var også inkludert i modellen. I prediksjonen var kovariatene



Figur 1 SCD= Subjective cognitive decline; MCI= Mild Cognitive impairment; AD= Demens knyttet til Alzheimers sykdom; Mix+VaD= Demens knyttet til kombinasjon av Alzheimers sykdom og Vaskulær demens. MMSE=Mini Mental status eksaminasjon. For umiddelbar og utsatt hukommelse er Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Word List task benyttet.

satt til middelværdier. De fleste av personene i studien var eldre enn 65 år med en gjennomsnittsalder på 71 år.

Hukommelsesproblemer var mer vanlig for de med e4 allelet sammenlignet med de uten dette allelet uansett hvilken av diagnosegruppe personene tilhørte, og de med to e4 alleler hadde størst problemer med å huske. Personer med demens klarte oppgaven aller dårligst. Det ble i tillegg sett en del overlapp mellom de med SCD og MCI. En liten bemerkning, selv om vi bruker begrepet diagnose om SCD er dette mer å regne som en opplevelse av vansker for pasienten (Hessen et al., 2017). Figur 1. Gjennomsnittlig kognitiv skåre med 95% konfidensintervall for Mini Mental status eksaminasjon (MMSE) (N=1908), Trail Making test del A (TMTA) (N=1871), samt CERAD umiddelbar (N=1824) og utsatt gjenkalling (N=1781).

Tendensen var i samme retning for umiddelbar gjenkalling dog litt svakere, og enda svakere for MMSE og TMTA. Dvs. for disse testresultatene var det en svakere sammenheng med e4 allele. En klar tendens var at pasientene med demens skåret svakest på alle testene.

Siden Alzheimers sykdom utvikler seg over tid kan vi ikke utelukke at det er enkelte i SCD og MCI-gruppen som har en begynnende kognitiv svikt knyttet til denne sykdomskategorien.

### ULIKE TEORIER

Ulike teorier eksisterer for å forklare hvordan e4 påvirker hjernen ved demensutvikling. Studier har vist at personer med e2 har tykkere hjernebark i områder som har betydning for hukommelse og ny læring, og det kan i noen grad beskytte mot demensutvikling (Fan et al., 2006). Særlig er det vist at e2 bidrar til en tykkere hjernebark i eldre år, noe som beskytter mot hukommelsesproblemer. E4-bærerne har den tynneste hjernebarken i eldre år, særlig i entorhinal korteks i venstre hjernehemisfære, noe som gjør dem mer utsatt for redusert verbal hukommelse og DAT (Donix et al., 2013). E4 bærere synes å ha tynnere hjernebark i frontal korteks også i tidligere år (Fennema-Notestine et al., 2011). En norsk studie fant tykkere korteks i både frontale og temporale deler hos friske e4-bærere, men det var en brattere aldersrelatert svikt i tilstøtende områder. Forfatterne konkluderte med at e4 kan

akselerere reduksjon i medial prefrontal og perisentral korteks som en del av aldringsprosessen i tillegg til å initiere reduksjon i korteks i områder assosiert med DAT, plakkutvikling i occipitotemporal og basal temporal korteks (Espeseth et al., 2008). Vi kan si at e4 bærere har en mer fragil aldringsprosess, mens e2-bærere har en mer «robust» hjernealdringsprosess.

APOE er særlig viktig for fettmetabolismen, og har en rolle i å re-distribuere lipider i hjernecellene. Det ser ut til at e4 er mindre effektiv for denne oppgaven enn e3 og e2 og derved gjør hjernen mer utsatt for Alzheimers sykdom patologi. Undersøkelser av spinalvæske hos friske e4-bærere avdekket betydelig mindre APOE-holdige partikler sammenlignet med de uten e4, mens de som var bærere av e2e3 hadde betydelig større APOE-partikkelfordelinger (Heinsinger et al., 2016). E2 ser ut til å gi betydelig større lipidutstrømning fra både astrocytter og nevroner sammenlignet med e3, som igjen gir en større lipidutstrømning enn e4 (Michikawa et al., 2000; Minagawa et al., 2009). I kroppen metaboliseres proteinet APOE særlig i lever, mens i hjernen finner man det i astrocytter, glia celler, vaskulære celler og i choroid plexus (Marais, 2019). En annen teori er at de forskjellige APOE-allelene har ulike effekter på amyloid- $\epsilon$ -akkumulering (cerebral amyloid angiopati og fibrinogenavleiringer, såkalte plakker) og nevrofibrillære floker i hjernen (Hultman et al., 2013). Det er påvist at de ulike APOE-allelene forårsaker forskjeller i binding og utvasking av amyloid plakker fra hjernen (Bell et al., 2007; Deane et al., 2008). Hos de med ett eller to e4 alleler blir det derfor en tendens større opphopning av floker og plakker i hjernen. Hos de med e4 kan det derfor også bli en opphopning av lipider i hjernen. I metabolismen av APOE blir prosessen noe annerledes hos de med e4 sammenlignet med e3. Dette kan føre til at fragmenter forårsaker mitokondriefunksjon og cytoskjelettforandringer som likner på flokepatologi (tau-patologi) i nevronene. Resultatet kan bli at nevronet dør. Det ser også ut til at e4 øker blodhjernebarriereskade (Zipser et al., 2007), som betyr at skadelige fremmedelementer lettere kan nå hjernen. En grundigere gjennomgang av de tre forskjellige allelenes funksjon i kropp og hjerne, hos friske og med tanke på å forhindre utvikling av DAT finnes i Flowers & Rebeck (Flowers & Rebeck, 2020). Disse forskjellene som her er beskrevet kan ha betydning i aldringsprosessen når cellene ikke fungerer så godt som tidligere.

## ANDRE EFFEKTER AV APOE E4

E4 har blitt tilskrevet betydelige negative helseeffekter foruten å være en risikofaktor til DAT. Det er vist at e4 er assosiert med en skadelig lipoproteinprofil, åreforkalkning og kardiovaskulær sykdom, endringer i immunrespons, oksidativt stress, og redusert livskvalitet. (Abondio et al., 2019; Klimentidis et al., 2018; Kulminski et al., 2019; Spinney, 2014; Stengård et al., 1995). E4 har generelt blitt tilskrevet dårlige helseutfall mens e2 har blitt assosiert med helsefremmende effekter (Abondio et al., 2019; Chou, 2010; Fan et al., 2006; Farlow et al., 2004; Julian et al., 2009; Kulminski et al., 2016; Spinney, 2014; Suri et al., 2013).

## FOREBYGGING OG FREMTIDSPERSPEKTIVER

Det er viktig å understreke at det å ha e4 ikke forårsaker demens, men er en arvelig faktor som øker risiko for å få dårlig hukommelse og demens i høy alder. Vi kan ikke forutsi hvem som får demens eller hvem som lever lenger avhengig av forskjeller i APOE-status.

Per dags dato fins det ingen medisiner som kan kurere DAT. Det er kun mulig å forsinke utviklingen hos noen i svært begrenset grad. Siste medisin som nylig ble godkjent i USA er lacanemab hvor hensikten nettopp er å bremse progresjon. Vi trenger mer data for å kunne avgjøre hvor god effekten er over tid hos ulike pasienter med Alzheimers sykdom. Det fins dog tiltak som kan redusere risikoen for sykdommen, også for de med e4. I noen av våre tidligere observasjonsstudier fant vi at lavt blodtrykk var assosiert med demens hos eldre med en gjennomsnittsalder på 85 år (Hestad et al., 2005). Dette kalles derfor en paradoksal endring av blodtrykk, at høyt blodtrykk ved 40-60 er en risikofaktor for kognitiv svikt og demens, mens det er motsatt hos de eldste, nemlig at lavt blodtrykk er forbundet med demens. Blant de vi undersøkte fikk om lag halvparten blodtrykksnedsettende medisiner (Hestad & Engedal, 2006). De som stod på disse medisinene skåret bedre på MMSE enn de som ikke var på slike medisiner. Særlig var virkningen stor for de som hadde e4. Vi fant at personer med e4 som fikk legemiddelbehandling mot høyt blodtrykk hadde bedre hukommelse enn de som ikke ble behandlet og hadde e4. Dette indikerer at behandling av høyt blodtrykk har effekt også hos individer med e4. Ifølge mange studier er det mest sannsynlig at høyt blodtrykk tidligere i livet øker risiko for hjerneslag og demens i eldre år. Høyt blodtrykk som ikke behandles kan medføre hjerneinfarkter og hjerneblødninger, og med flere skader i hjernen kan blodtrykket falle. Høyt blodtrykk er den viktigste årsaksfaktor for hjerneslag. Når det er skader i hjernen

vil den være mer utsatt for plakk og floker som ødelegger nevronene med det resultat at AD manifesterer seg med kognitiv svikt og demens. Fallende og lavt blodtrykk i eldre år kan derfor være uttrykk for en skadd hjerne. Det er normalt å ha en stigning av blodtrykk relatert til alder som flater ut ved 80 års alder. Hos de med demensutvikling er det gjerne et større fall i blodtrykk (Hestad et al., 2022; Selbaek et al., 2022).

Det er ikke bare behandling av høyt blodtrykk som kan redusere risiko for demens. Fysisk aktivitet kan ha en gunstig påvirkning på både kognisjon og hjernesvinn som er vanlig ved aldring (Blondell et al., 2014; Hayes et al., 2013; Nuzum et al., 2020). Derved kan risikoen for demens forebygges. Det er som nevnt funnet at forekomsten av DAT har gått noe ned de siste årene uavhengig av personens alder, mest sannsynlig fordi folk har høyere utdanning, er mer aktive, har en sunnere livsstil, flere har sluttet å røyke og de passer bedre

på helsen med behandling av høyt blodtrykk og tar andre forholdsregler mot sykdomsutvikling.

APOE- allelene har vist seg å ha stor betydning for utvikling av demens, særlig er  $\epsilon_4$  en risikofaktor. Dette allelet ser ut til å bety noe for både Alzheimers sykdom og cardio/cerebrovaskulær sykdom. For de som har dette allelet kan det være særdeles viktig å kontrollere for andre risikofaktorer som kan ha betydning for kognitiv svikt, som for eksempel høyt blodtrykk. Likevel vil vi ikke anbefale at folk undersøker hvilket av de tre allelene de måtte ha, da det fortsatt er mye usikkerhet hva som kan gjøres av forebygging av demens ut over de generelle rådene om å ta vare på helsen sin. Dersom en får vite at en har  $\epsilon_4$  allelet, vil det sannsynligvis også føre til stress og engstelse for å få demens. Man gjør så godt man kan selv om mye handler om flaks og uflaks hvorvidt man får demens eller ikke.

## REFERANSER

- Abondio, P., Sazzini, M., Garagnani, P., Boattini, A., Monti, D., Franceschi, C., Luiselli, D., & Giuliani, C. (2019). The Genetic Variability of APOE in Different Human Populations and Its Implications for Longevity. *Genes (Basel)*, *10*(3). <https://doi.org/10.3390/genes10030222>
- Alexander, D. M., Williams, L. M., Gatt, J. M., Dobson-Stone, C., Kuan, S. A., Todd, E. G., Schofield, P. R., Cooper, N. J., & Gordon, E. (2007). The contribution of apolipoprotein E alleles on cognitive performance and dynamic neural activity over six decades. *Biol Psychol*, *75*(3), 229-238. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.03.001>
- Alzheimer's Association. (2017). *2017 Alzheimer's disease facts and figures (1552-5260)*. (Alzheimer's & Dementia, Issue. <https://alz-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1016/j.jalz.2017.02.001>
- Bandelt, H. J., Forster, P., Sykes, B. C., & Richards, M. B. (1995). Mitochondrial portraits of human populations using median networks. *Genetics*, *141*(2), 743-753. <https://doi.org/10.1093/genetics/141.2.743>
- Blondell, S. J., Hammersley-Mather, R., & Veerman, J. L. (2014). Does physical activity prevent cognitive decline and dementia?: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Public Health*, *14*, 510. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-510>
- Caselli, R. J., Dueck, A. C., Osborne, D., Sabbagh, M. N., Connor, D. J., Ahern, G. L., Baxter, L. C., Rapsak, S. Z., Shi, J., Woodruff, B. K., Locke, D. E., Snyder, C. H., Alexander, G. E., Rademakers, R., & Reiman, E. M. (2009). Longitudinal modeling of age-related memory decline and the APOE epsilon4 effect. *N Engl J Med*, *361*(3), 255-263. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0809437>
- Caselli, R. J., Reiman, E. M., Locke, D. E., Hutton, M. L., Hentz, J. G., Hoffman-Snyder, C., Woodruff, B. K., Alexander, G. E., & Osborne, D. (2007). Cognitive domain decline in healthy apolipoprotein E epsilon4 homozygotes before the diagnosis of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*, *64*(9), 1306-1311. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.9.1306>
- Chang, L., Douet, V., Bloss, C., Lee, K., Pritchett, A., Jernigan, T. L., Akshoomoff, N., Murray, S. S., Frazier, J., Kennedy, D. N., Amaral, D. G., Gruen, J., Kaufmann, W. E., Casey, B. J., Sowell, E., & Ernst, T. (2016). Gray matter maturation and cognition in children with different APOE & genotypes. *Neurology*, *87*(6), 585-594. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002939>
- Chou, K. L. (2010). Moderating effect of apolipoprotein genotype on loneliness leading to depressive symptoms in Chinese older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*, *18*(4), 313-322. <https://doi.org/10.1097/JGP.0b013e3181c37b2a>
- Donix, M., Burggren, A. C., Scharf, M., Marschner, K., Suthana, N. A., Siddarth, P., Krupa, A. K., Jones, M., Martin-Harris, L., Ercoli, L. M., Miller, K. J., Werner, A., von Kummer, R., Sauer, C., Small, G. W., Holthoff, V. A., & Bookheimer, S. Y. (2013). APOE associated hemispheric asymmetry of entorhinal cortical thickness in aging and Alzheimer's disease. *Psychiatry Res*, *214*(3), 212-220. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2013.09.006>
- El Haj, M., Antoine, P., Amouyel, P., Lambert, J. C., Pasquier, F., & Kapogiannis, D. (2016). Apolipoprotein E (APOE)  $\epsilon_4$  and episodic memory decline in Alzheimer's disease: A review. *Ageing Res Rev*, *27*, 15-22. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.02.002>
- Espeseth, T., Westlye, L. T., Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Rootwelt, H., & Reinvang, I. (2008). Accelerated age-related cortical thinning in healthy carriers of apolipoprotein E epsilon 4. *Neurobiol Aging*, *29*(3), 329-340. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.10.030>
- Fan, P. L., Chen, C. D., Kao, W. T., Shu, B. C., & Lung, F. W. (2006). Protective effect of the apo epsilon2 allele in major depressive disorder in Taiwanese. *Acta Psychiatr Scand*, *113*(1), 48-53. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00686.x>
- Farlow, M. R., He, Y., Tekin, S., Xu, J., Lane, R., & Charles, H. C. (2004). Impact of APOE in mild cognitive impairment. *Neurology*, *63*(10), 1898-1901. <http://www.neurology.org/content/63/10/1898.full.pdf>
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N., & van Duijn, C. M. (1997). Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*, *278*(16), 1349-1356.
- Fennema-Notestine, C., Panizzon, M. S., Thompson, W. R., Chen, C. H., Eyler, L. T., Fischl, B., Franz, C. E., Grant, M. D., Jak, A. J., Jernigan, T. L., Lyons, M. J., Neale, M. C., Seidman, L. J., Tsuang, M. T., Xian, H., Dale, A. M., & Kremen, W. S. (2011). Presence of ApoE  $\epsilon_4$  allele associated with thinner frontal cortex in middle age. *J Alzheimers Dis*, *26* Suppl 3(Suppl 3), 49-60. <https://doi.org/10.3233/jad-2011-0002>
- Flowers, S. A., & Rebeck, G. W. (2020). APOE in the normal brain. *Neurobiol Dis*, *136*, 104724. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104724>
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, *12*(3), 189-198. PMID:1202204
- Frikke-Schmidt, R., Tybjaerg-Hansen, A., Steffensen, R., Jensen, G., & Nordestgaard, B. G. (2000). Apolipoprotein E genotype: epsilon32 women are protected while epsilon43 and epsilon44 men are susceptible to ischemic heart disease: the Copenhagen City Heart Study. *J Am Coll Cardiol*, *35*(5), 1192-1199. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00520-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00520-9)
- Fullerton, S. M., Clark, A. G., Weiss, K. M., Nickerson, D. A., Taylor, S. L., Stengård, J. H., Salomaa, V., Vartiainen, E., Perola, M., Boerwinkle, E., & Sing, C. F. (2000). Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *Am J Hum Genet*, *67*(4), 881-900. <https://doi.org/10.1086/303070>
- Gjøra, L., Strand, B. H., Bergh, S., Borza, T., Brækhus, A., Engedal, K., Johannessen, A., Kvell-Alme, M., Krokstad, S., Livingston, G., Matthews, F. E., Myrstad, C., Skjellegrind, H., Thingstad, P., Aakhus, E., Aam, S., & Selbaek, G. (2021). Current and Future Prevalence Estimates of Mild Cognitive Impairment, Dementia, and Its Subtypes in a Population-Based Sample of People 70 Years and Older in Norway: The HUNT Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, *79*, 1213-1226. <https://doi.org/10.3233/JAD-201275>
- Hayes, S. M., Hayes, J. P., Cadden, M., & Verfaellie, M. (2013). A review of cardiorespiratory fitness-related neuroplasticity in the aging brain. *Front Aging Neurosci*, *5*, 31. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2013.00031>
- Heinsinger, N. M., Gachechiladze, M. A., & Rebeck, G. W. (2016). Apolipoprotein E Genotype Affects Size of ApoE Complexes in Cerebrospinal Fluid. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, *75*(10), 918-924. <https://doi.org/10.1093/jnen/nlw067>
- Hessen, E., Eckerström, M., Nordlund, A., Selseth Almdahl, I., Stålhammar, J., Bjerke, M., Eckerström, C., Göthlin, M., Fladby, T., Reinvang, I., & Wallin, A. (2017). Subjective Cognitive Impairment Is a Predominantly Benign Condition in Memory Clinic Patients Followed for 6 Years: The Gothenburg-Oslo MCI Study. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*, *7*(1), 1-14. <https://doi.org/10.1159/000454676>
- Hestad, K., Engedal, K., Horndalsveen, P., & Strand, B. H. (2021). Cognition in Patients With Memory Difficulties and Dementia Relative to APOE  $\epsilon_4$  Status. *Front Psychol*, *12*, 686036. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.686036>
- Hestad, K., Kveberg, B., & Engedal, K. (2005). Low blood pressure is a better predictor of cognitive deficits than the apolipoprotein  $\epsilon_4$  allele in the oldest old. [References]. *Acta Neurologica Scandinavica*, *111*(5), 323-328. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00397.x>
- Hestad, K. A., & Engedal, K. (2006). Antihypertensive medication is associated with less cognitive impairment in the very old with apolipoprotein-E epsilon4 allele [Clinical Trial



- Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Drugs & Aging*, 23(9), 723-731.  
<http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=J&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=med5&AN=17020396>  
[http://h26252ezp2search.serialsolutions.com/?url\\_ver=Z39.88-2004&rft\\_val\\_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft\\_id=info:doi/10.1111/j.1600-0404.2005.00397.x](http://h26252ezp2search.serialsolutions.com/?url_ver=Z39.88-2004&rft_val_fmt=info:ofi/fmt:kev:mtx:journal&rft_id=info:doi/10.1111/j.1600-0404.2005.00397.x)  
 id=info:doi/&rft\_id=info:pmid/17020396&rft.issn=1170-229X&rft.volume=23&rft.issue=9&rft.spage=723&rft.pages=723-31&rft.date=2006&rft.title=Drugs+%026+Aging&rft.atitle=Antihypertensive+medication+is+associated+with+less+cognitive+impairment+in+the+very+old+with+apolipoprotein+E+epsilon4+allele.&rft.aulast=Hestad
- Hestad, K. A., Engedal, K., Hollan, I., & Girouard, H. (2022). Editorial: The heart-brain connection in emotions, cognition, and dementia. *Front Aging Neurosci*, 14, 1074280.  
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.1074280>
- Hestad, K. A., Kveberg, B., & Engedal, K. (2005a). Low blood pressure is a better predictor of cognitive deficits than the apolipoprotein e4 allele in the oldest old [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 111(5), 323-328. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00397.x>
- Hu, J., Liu, C. C., Chen, X. F., Zhang, Y. W., Xu, H., & Bu, G. (2015). Opposing effects of viral mediated brain expression of apolipoprotein E2 (apoE2) and apoE4 on apoE lipidation and A $\beta$  metabolism in apoE4-targeted replacement mice. *Mol Neurodegener*, 10, 6. <https://doi.org/10.1186/s13024-015-0001-3>
- Huebbe, P., & Rimbach, G. (2017). Evolution of human apolipoprotein E (APOE) isoforms: Gene structure, protein function and interaction with dietary factors. *Ageing Res Rev*, 37, 146-161. <https://doi.org/10.1016/j.jarr.2017.06.002>
- Hultman, K., Strickland, S., & Norris, E. H. (2013). The APOE  $\epsilon$  4 genotype potentiates vascular fibrin(ogen) deposition in amyloid-laden vessels in the brains of Alzheimer's disease patients. *J Cereb Blood Flow Metab*, 33(8), 1251-1258. <https://doi.org/10.1038/jcbfm.2013.76>
- Jochimsen, H. M., Muller, M., van der Graaf, Y., & Geerlings, M. I. (2012). APOE  $\epsilon$  4 differentially influences change in memory performance depending on age. The SMART-MR study. *Neurobiol Aging*, 33(4), 832.e815-822. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2011.07.016>
- Julian, L. J., Vella, L., Frankel, D., Minden, S. L., Oksenberg, J. R., & Mohr, D. C. (2009). ApoE alleles, depression and positive affect in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 15(3), 311-315. <https://doi.org/10.1177/1352458508099478>
- Klimentidis, Y. C., Raichlen, D. A., Bea, J., Garcia, D. O., Wineinger, N. E., Mandarino, L. J., Alexander, G. E., Chen, Z., & Going, S. B. (2018). Genome-wide association study of habitual physical activity in over 377000 UK Biobank participants identifies multiple variants including CADM2 and APOE. *Int J Obes (Lond)*, 42(6), 1161-1176. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0120-3>
- Kok, E., Haikonen, S., Luoto, T., Huhtala, H., Goebeler, S., Haapasalo, H., & Karhunen, P. J. (2009). Apolipoprotein E-dependent accumulation of Alzheimer disease-related lesions begins in middle age. *Ann Neurol*, 65(6), 650-657. <https://doi.org/10.1002/ana.21696>
- Kulminski, A. M., Loika, Y., Culminkskaya, I., Huang, J., Arbeeve, K. G., Bagley, O., Feitosa, M. F., Zmuda, J. M., Christensen, K., & Yashin, A. I. (2019). Independent associations of TOMM40 and APOE variants with body mass index. *Ageing Cell*, 18(1), e12869. <https://doi.org/10.1111/acel.12869>
- Kulminski, A. M., Raghavachari, N., Arbeeve, K. G., Culminkskaya, I., Arbeeve, L., Wu, D., Ukraintseva, S. V., Christensen, K., & Yashin, A. I. (2016). Protective role of the apolipoprotein E2 allele in age-related disease traits and survival: evidence from the Long Life Family Study. *Biogerontology*, 17(5-6), 893-905. <https://doi.org/10.1007/s10522-016-9659-3>
- Liu, M., Bian, C., Zhang, J., & Wen, F. (2014). Apolipoprotein E gene polymorphism and Alzheimer's disease in Chinese population: a meta-analysis. *Sci Rep*, 4, 4383. <https://doi.org/10.1038/srep04383>
- 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., ... Mukadam, N. (2020). Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*, 396(10248), 413-446. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6)
- Mahley, R. W., Weisgraber, K. H., & Huang, Y. (2009). Apolipoprotein E: structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *J Lipid Res*, 50 Suppl(Suppl), S183-188. <https://doi.org/10.1194/jlr.R800069-JLR200>
- Marais, A. D. (2019). Apolipoprotein E in lipoprotein metabolism, health and cardiovascular disease. *Pathology*, 51(2), 165-176. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2018.11.002>
- McKhann, G. M., Knopman, D. S., Chertkow, H., Hyman, B. T., Jack, C. R., Jr, Kawas, C. H., Klunk, W. E., Koroshetz, W. J., Manly, J. J., Mayeux, R., Mohs, R. C., Morris, J. C., Rossor, M. N., Scheltens, P., Carrillo, M. C., Thies, B., Weintraub, S., & Phelps, C. H. (2011). The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7(3), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.03.005>
- Michikawa, M., Fan, Q. W., Isobe, I., & Yanagisawa, K. (2000). Apolipoprotein E exhibits isoform-specific promotion of lipid efflux from astrocytes and neurons in culture. *J Neurochem*, 74(3), 1008-1016. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0741008.x>
- Minagawa, H., Gong, J. S., Jung, C. G., Watanabe, A., Lund-Katz, S., Phillips, M. C., Saito, H., & Michikawa, M. (2009). Mechanism underlying apolipoprotein E (ApoE) isoform-dependent lipid efflux from neural cells in culture. *J Neurosci Res*, 87(11), 2498-2508. <https://doi.org/10.1002/jnr.22073>
- Morris, J. C., Mohs, R. C., Rogers, H., Fillenbaum, G., & Heyman, A. (1988). Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull*, 24(4), 641-652.
- Nuzum, H., Stickel, A., Corona, M., Zeller, M., Melrose, R. J., & Wilkins, S. S. (2020). Potential Benefits of Physical Activity in MCI and Dementia. *Behav Neurol*, 2020, 7807856. <https://doi.org/10.1155/2020/7807856>
- Prince, M., Ali, G. C., Guerchet, M., Prina, A. M., Albanese, E., & Wu, Y. T. (2016). Recent global trends in the prevalence and incidence of dementia, and survival with dementia. *Alzheimers Res Ther*, 8(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s13195-016-0188-8>
- Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D., St. George-Hyslop, P. H., Pericak-Vance, M. A., Joo, S. H., Rosi, B. L., Gusella, J. F., Crapper-MacLachlan, D. R., Alberts, M. J., Hulette, C., Crain, B., Goldgaber, D., & Roses, A. D. (1993). Association of apolipoprotein E allele  $\epsilon$  4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *43(8)*, 1467-1467. <https://doi.org/10.1212/WNL.43.8.1467>
- Selbaek, G., Stuebs, J., Engedal, K., Hachinski, V., Hestad, K., Trevino, C. S., Skjellegrind, H., Wedatilake, Y., & Strand, B. H. (2022). Blood pressure trajectories over 35 years and dementia risk: A retrospective study: The HUNT study. *Front Aging Neurosci*, 14, 931715. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.931715>
- Spinney, L. (2014). Alzheimer's disease: The forgetting gene. *Nature*, 510(7503), 26-28. <https://doi.org/10.1038/510026a>
- Stengård, J. H., Zerba, K. E., Pekkanen, J., Ehnholm, C., Nissinen, A., & Sing, C. F. (1995). Apolipoprotein E polymorphism predicts death from coronary heart disease in a longitudinal study of elderly Finnish men. *Circulation*, 91(2), 265-269. <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.2.265>
- Stern, Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*, 47(10), 2015-2028. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.03.004>
- Stern, Y. (2013). Cognitive reserve: implications for assessment and intervention. *Folia Phoniatr Logop*, 65(2), 49-54. <https://doi.org/10.1159/000353443>
- Strand, B. H., Knapskog, A. B., Persson, K., Edwin, T. H., Amland, R., Mjørud, M., Bjertness, E., Engedal, K., & Selbaek, G. (2018). Survival and years of life lost in various aetiologies of dementia, mild cognitive impairment (MCI) and subjective cognitive decline (SCD) in Norway. *PLoS One*, 13(9), e0204436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204436>
- Strand, B. H., Rosnes, T. A., Engedal, K., Magnus, P., Bergem, A. L., Schirmer, H., Bjertness, E., & Knudsen, G. P. (2015). Interaction of Apolipoprotein E Genotypes, Lifestyle Factors and Future Risk of Dementia-Related Mortality: The Cohort of Norway (CONOR). *Dement Geriatr Cogn Disord*, 40(3-4), 137-147. <https://doi.org/10.1159/000431218>
- Strauss, E., Sherman, E. M. S., & Spreen, O. (2006). A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary, 3rd ed. Oxford University Press.
- Sundermann, E. E., Biegion, A., Rubin, L. H., Lipton, R. B., Landau, S., & Maki, P. M. (2017). Does the Female Advantage in Verbal Memory Contribute to Underestimating Alzheimer's Disease Pathology in Women versus Men? *J Alzheimers Dis*, 56(3), 947-957. <https://doi.org/10.3233/jad-160716>
- Sundermann, E. E., Maki, P. M., Reddy, S., Bondi, M. W., & Biegion, A. (2020). Women's higher brain metabolic rate compensates for early Alzheimer's pathology. *Alzheimers Dement (Amst)*, 12(1), e12121. <https://doi.org/10.1002/dad2.12121>
- Sundermann, E. E., Tran, M., Maki, P. M., & Bondi, M. W. (2018). Sex differences in the association between apolipoprotein E  $\epsilon$  4 allele and Alzheimer's disease markers. *Alzheimers Dement (Amst)*, 10, 438-447. <https://doi.org/10.1016/j.jadad.2018.06.004>
- Suri, S., Heise, V., Trachtenberg, A. J., & Mackay, C. E. (2013). The forgotten APOE allele: a review of the evidence and suggested mechanisms for the protective effect of APOE  $\epsilon$  2. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(10 Pt 2), 2878-2886. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.10.010>
- Vergheze, P. B., Castellano, J. M., & Holtzman, D. M. (2011). Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. *Lancet Neurol*, 10(3), 241-252. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(10\)70325-2](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(10)70325-2)
- Weisgraber, K. H., Rall, S. C., Jr, & Mahley, R. W. (1981). Human E apoprotein heterogeneity. Cysteine-arginine interchanges in the amino acid sequence of the apo-E isoforms. *J Biol Chem*, 256(17), 9077-9083.
- Zipser, B. D., Johanson, C. E., Gonzalez, L., Berzin, T. M., Tavares, R., Hulette, C. M., Vitek, M. P., Hovanesian, V., & Stopa, E. G. (2007). Microvascular injury and blood-brain barrier leakage in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 28(7), 977-986. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.05.016>