



אוניברסיטת חיפה
The University of Haifa
جامعة حيفا

דו"ח מדעי סופי
מיפוי הרכב האוכלוסייה המבוגרת בישראל:
גורמי סיכון לדמנציה ותת-אוכלוסיות ברמות סיכון שונות

ד"ר ענת רוטשטיין, פרופ' ערד קודש, ופרופ' סטיבן צ. לוין
הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות

אוניברסיטת חיפה

נובמבר, 2023

המחקר מומן על ידי קרן המחקרים של הביטוח הלאומי

הקדמה

דו"ח זה מתאר שורה של מחקרים העוסקים בדמנציה, הפרעה נוירולוגיות המתבטאת בהידרדרות קוגניטיבית, נפשית, חברתית ופיזית. המחקרים המוצגים בדו"ח זה התבססו על שלוש מטרות-על. המטרה הראשונה התמקדה במיפוי הרכב האוכלוסייה המבוגרת בישראל מבחינת השכיחות העתידית של הדמנציה בה. מטרה זו נבחנה באמצעות ניתוח סטטיסטי שהעריך את היחסים בין הסיכוי העתידי לחלות בדמנציה לסיכויי התמותה באוכלוסייה. ניתוח סטטיסטי זה לקח בחשבון את חלקו היחסי של כל אדם במחקר על מנת לתת לו את המשקל הסטטיסטי הנכון ולהתאים את התוצאות לכלל האוכלוסייה בישראל, על אף השימוש בדגימה חלקית. בפועל, תוצאות השכיחות העתידית של הדמנציה נמצאו כלא מהימנות בעקבות מגפת הקורונה שהתפרצה במהלך תקופת המחקר. על מנת להבין מדוע התוצאות אינן מהימנות, ניתן לפנות למחקרים שעסקו במגפת הקורונה באופן ישיר. כך למשל, נמצא כי בשנת 2020 שיעור התמותה העולמי בקרב בני 80 היה פי חמישה מהמוצע (האו"ם, 2020). באופן מקומי, השפעתה הישירה של הקורונה על הדמוגרפיה בישראל גרמה לירידה של 2.4 חודשים בתוחלת החיים בשנת 2020 (מרכז טאוב, 2021). בנוסף, ימי הקורונה הביאו לידי הימנעות מקבלת שירותי בריאות, בין מרצון ובין מחוסר ברירה, ולעיתים במתן שירותי בריאות רגילים. עבור פרויקט המחקר הנוכחי, המסתמך על נתונים המגיעים מספק של שירותי בריאות (אוכלוסיית המחקר מנתה כ-100,000 לקוחות של קופ"ח מובילה, בני 50 שנים ומעלה), הימנעות מקבלת שירותי בריאות משמעה אבחון חסר של מגוון מחלות, במיוחד כאשר מדובר על אוכלוסייה מבוגרת הצורכת שירותי בריאות יותר מאוכלוסיות בני גילים אחרים. לכן, על מנת להתמקד בתוצאות מהימנות, המחקרים הבאים בחנו גורמי סיכון משמעותיים לדמנציה. כיוון שכיום אין טיפול יעיל בנמצא לדמנציה, מניעתה היא האפשרות היעילה ביותר להילחם בהיקף התופעה. לכן, מטרתו השנייה של פרויקט מחקר זה הייתה בחינת גורמי סיכון מובילים ומשמעותיים לדמנציה בישראל. נתונים לחקר כל גורמי הסיכון נאספו עד ה-28 בפברואר 2020 מכיוון שמגפת הקורונה החלה במאי 2020 בישראל. תאריך זה נבחר לסוף תקופת המעקב כיוון שכאמור, מגפת הקורונה שינתה את נתוני המחקר ועלולה להתערב בתוצאות הסופיות. על מנת למקד את המחקר במשתנים שהינם בעלי קשר מובהק לדמנציה אך גם מהווים חידוש לנושא מבחינת הספרות הישראלית והעולמית, נבחנו מספר גורמי סיכון. ראשית, נבחנו גורמים דמוגרפיים כגון גיל ומצב משפחתי. גיל נחשב לגורם הסיכון המוביל

לדמנציה, ונמצא כך במחקרים רבים, והיסטוריה משפחתית של דמנציה קשורה לסיכון מוגבר לדמנציה ונמצאה באופן עקבי כגורם השני המשמעותי ביותר לאחר גיל. לכן, הוחלט להתמקד בגורם דמוגרפי שאינו נחקר מספיק ומהווה חידוש עולמי, הבדלים בין המינים. כיום, הבדלים בין המינים במחקרים רפואיים הינו נושא רלוונטי ובווער במיוחד בקהילה הרפואית והמדעית הן הישראלית והן הבינלאומית. מכאן עלה הצורך למקד את המחקר בסיכון לדמנציה אצל גברים ונשים, ולבחון מקרוב כיצד סיכון זה משתנה כאשר נלקחים בחשבון מגוון משתנים רפואיים. ממצאי המחקר מהווים חידוש עולמי בכך שמדגישים כי הפרעות פסיכיאטריות ומחלות של מערכת השרירים והשלד ורקמות החיבור עשויות להסביר ממצאים לא עקביים שדווחו בעבר על הבדלים בין המינים בדמנציה. מחקר נוסף שעסק בגורמי סיכון התמקד במחלות כרוניות כגורמי סיכון מובילים לדמנציה בישראל. התוצאות המשמעותיות ביותר ואלו המהוות חידוש מדעי בינלאומי נמצאו בקשר שבין הפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים והסיכון לדמנציה. בפרט נמצא כי אבחנה של הפרעת קשב וריכוז קשורה לסיכון גבוה יותר לדמנציה בהשוואה להיעדר אבחנה של הפרעת קשב וריכוז אצל נבדקים מבוגרים. תוצאות מחקר זה פורסמו בכתב עת מוביל ויוקרתי מאוד בתחום הרפואה ויצרו הד תקשורתי נרחב ברחבי העולם, באופן שאינו טיפוסי למחקרים רפואיים. על מנת לתת תמונה רחבה של גורמי סיכון לדמנציה בישראל, מחקר שלישי בסדרת מחקרים זו בחן מספר גורמי סיכון הקשורים לתרופות ותוספי מזון. לאחר בחינה של מספר תרופות החלטנו להתמקד בשימוש במשככי כאבים ממשפחת האופיואידים. התמקדנו בגורם זה כיוון שהנתונים בישראל מרמזים על כך שהישראלים במסלול המהיר למגפת אופיואידים, עם שימוש רב שהולך וגובר, אך אין מחקר לאומי בנושא ההשפעות של שימוש בתרופות אלו על האוכלוסייה המבוגרת. למעשה, עדויות ממחקרים אפידמיולוגיים הקושרים בין שימוש במשככי כאבים ממשפחת האופיואידים לבין הסיכון לדמנציה הן נדירות בעולם כולו ולכן גם תוצאות מחקר זה זכו להד תקשורתי בינלאומי וישראלי. תוצאות המחקר הראו כי 3.1% מאוכלוסיית המחקר נחשפו למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים. נמצא כי שיעור הדמנציה היה גבוה יותר באופן עקבי עבור נבדקים שנחשפו למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים. בחינתם של גורמי הסיכון לאבחנה קלינית של דמנציה, המתוארים כמטרתו השנייה של פרויקט המחקר, התבצעה באמצעות מודלים חד משתנים ורב משתנים של רגרסיית קוקס כאשר יחידת הזמן הבסיסית הייתה גיל הנבדק בתחילת תקופת המעקב. בניתוחים סטטיסטיים אלו נלקחו בחשבון מגוון גורמים כגון

לקיחת תוספי מזון, שימוש בתרופות, מדדי דם, עישון, אלפי אבחנות של מחלות כרוניות (כגון דיכאון, השמנת יתר, מחלת ריאות חסימתית כרונית, יתר לחץ דם, פרפור פרודוריים, אי ספיקת לב, מחלות כלי דם במוח, סוכרת, פרקינסון, פגיעה מוחית טראומטית, מיגרנה ופגיעה קוגניטיבית קלה), ומשתנים דמוגרפיים רבים. המטרה השלישית של מחקר זה הייתה זיהוי קבוצות אוכלוסייה שנמצאות ברמות סיכון שונות לפתח דמנציה. מטרה זו נבדקה באמצעות ניתוחי המשך סטטיסטיים למחקרים שבחנו גורמי סיכון לדמנציה. כך נמצא בבדיקה מדוקדקת יותר במחקר שבחנו הבדלים בין גברים ונשים, כי נשים הינן בעלות סיכון גבוה יותר לדמנציה בהשוואה לגברים כאשר בוחנים מגוון רחב של מצבים רפואיים, כולל מחלות מטבוליות, קרדיווסקולריות, דרכי נשימה, נוירולוגיות, גניטוריאריות, עיכול וממאירות וכן פציעות. עם זאת, בנוכחות גורמי סיכון פסיכיאטריים וראומטיים, לא נצפה סיכון גבוה יותר לדמנציה אצל נשים. אלו הן תוצאות בעלות השלכות קליניות וכאלה הנוגעות בבריאות הציבור. בעוד שמחקרים קודמים מצביעים על כך שרופאים עשויים לצפות מנשים להיות בסיכון גבוה יותר לדמנציה התוצאות הנוכחיות מציעות שההבדל בין המינים אינו קיים עבור אנשים עם הפרעות פסיכיאטריות או מחלות ראומטיות נפוצות. באופן דומה, בנייתו המושך של תתי-אוכלוסיות רלוונטיות במחקר שעסק בהפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים והסיכון לדמנציה, נמצא כי מבוגרים המאובחנים בהפרעות קשב וריכוז בבגרותם אך מטופלים בתרופות אינם בסיכון מוגבר לדמנציה. גם לתוצאה זו קיימות השלכות קליניות. למשל, טיפול תרופתי מותאם אצל מבוגרים עם הפרעות קשב וריכוז עשוי לסייע בהפחתת הסיכון לדמנציה. המלצות המחקר לרופאים ולמטופלים הינן להגביר את המודעות והמעקב אחר תסמינים הקשורים בליקויי קשב ובעיות ריכוז בגיל מבוגר. קבוצות אוכלוסייה שנמצאות ברמות סיכון שונות לפתח דמנציה זוהו גם במחקר שעסק בקשר בין שימוש במשככי כאבים ממשפחת האופיואידים לבין הסיכון לדמנציה. למרות ששיעור הדמנציה היה גבוה יותר באופן עקבי עבור נבדקים שנחשפו למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים בכל טווח הגילאים, הסיכון לדמנציה גדל באופן משמעותי אצל נבדקים בגילאי 75 עד 80. למעשה, נמצא כי החשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים בגילאי 75-80, הייתה קשורה בסיכון מוגבר לדמנציה פי 1.39 לעומת אותה קבוצת הגיל שלא נוטלת משככי כאבים ממשפחת האופיואידים. לסיכום, באמצעות שלושה מחקרים שעסקו במיפוי של תת-אוכלוסיות ברמות שונות של סיכון לדמנציה, מסייע פרויקט המחקר הנוכחי במיקוד של אסטרטגיות יעילות להפחתת שיעורי הדמנציה בישראל.

תקציר מנהלים:

דו"ח זה מרכז את תוספת המחקרים שנעשו במימון המוסד לביטוח לאומי מאז דו"ח הביניים (אשר הוגש בינואר 2023, ומופיע בנספח מס' 1) בפרויקט מחקר המתמקד במיפוי הרכב האוכלוסייה המבוגרת בישראל, בדגש על גורמי סיכון לדמנציה. פרויקט זה נועד להרחיב את הידע והתשתית המחקרית הנוגעים לאוכלוסייה הבוגרת בישראל. דו"ח זה מרחיב ומפרט אודות שני מחקרים אפידמיולוגיים חדשים הבוחנים גורמי סיכון משמעותיים לדמנציה. המחקרים המדווחים במסמך זה בוצעו בסטנדרטים האתיים והאקדמיים הגבוהים ביותר והתקבלו בהערכה בקהילה האקדמית המקומית והבינלאומית. המחקר הראשון מתמקד בגורם סיכון רפואי (אבחנה של הפרעת קשב וריכוז אצל מבוגרים) והשני עוסק בגורם סיכון דמוגרפי (הבדלים בין המינים). לבסוף, הדו"ח עוסק במשמעותן הקלינית של תוצאות המחקר ובהמלצות יישומיות. זאת על מנת לסייע בעיצוב המדיניות החברתית-כלכלית בתחום זה ובהערכת השלכותיה הדמוגרפיות של הדמנציה בישראל.

המחקר הראשון המפורט בדו"ח עוסק בקשר שבין הפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים והסיכון לדמנציה. תוצאות המחקר מצביעות על כך שאבחנה של הפרעת קשב וריכוז קשורה לסיכון גבוה יותר לדמנציה בהשוואה להיעדר אבחנה זו אצל נבדקים מבוגרים בישראל. הסברים אפשריים לתוצאות, כמו גם מסקנות והשלכות העולות מהן, נידונים במאמר שהתפרסם בימים אלו בכתב-עת רפואי יוקרתי ומוביל בתחומו (JAMA Network Open, IF=13.8) ומצוינת בו במפורש תרומתו המשמעותית של המוסד לביטוח לאומי (<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2810766>).

נספח מס' 2). באופן חריג למחקרים מדעיים מחקר זה יצר **הד תקשורתי נרחב ברחבי העולם** (<https://jamanetwork.altmetric.com/details/155464791/news>). הוא פורסם במעל 130 אתרי

אינטרנט בעיתונים מובילים כדוגמת הגארדיאן הבריטי והושינגטון פוסט בארצות הברית

(<https://www.washingtonpost.com/wellness/2023/10/26/adult-adhd-dementia-risk>,

[https://www.theguardian.com/society/2023/oct/17/people-diagnosed-with-adhd-as-adults-could-be-at-greater-risk-of-](https://www.theguardian.com/society/2023/oct/17/people-diagnosed-with-adhd-as-adults-could-be-at-greater-risk-of-dementia#:~:text=After%20taking%20into%20account%20factors,ADHD%20medica)

[dementia#:~:text=After%20taking%20into%20account%20factors,ADHD%20medica-](https://www.theguardian.com/society/2023/oct/17/people-diagnosed-with-adhd-as-adults-could-be-at-greater-risk-of-dementia#:~:text=After%20taking%20into%20account%20factors,ADHD%20medication%20changed%20the%20picture)
[tion%20changed%20the%20picture](https://www.theguardian.com/society/2023/oct/17/people-diagnosed-with-adhd-as-adults-could-be-at-greater-risk-of-dementia#:~:text=After%20taking%20into%20account%20factors,ADHD%20medication%20changed%20the%20picture) , וברשתות טלוויזיה מרכזיות כגון סקיי ניוז בבריטניה

<https://news.sky.com/story/adults-with-adhd-nearly-three-times-more-likely-to-develop-dementia-research-finds-12986165>) מחקר זה הוצג גם בכנס הדמנציה האקדמי הגדול והיוקרתי ביותר בעולם (<https://alz.confex.com/alz/2023/meetingapp.cgi/Paper/78142>), שהתקיים השנה בהולנד. המחקר, והמאמר שפורסם בעקבותיו, זכו להתעניינות רבה ושבחים מהקהילה האקדמית.

המחקר השני המפורט בדו"ח מתמקד בנושא רלוונטי ובווער במיוחד בקהילה הרפואית כיום: המינים בגורמי הסיכון לדמנציה. מחקר זה הינו בעל חשיבות גבוהה כיוון שכשני שלישים מהחולים בדמנציה הם נשים, אך מחקרים על הבדלים בין המינים בסיכון לדמנציה הם נדירים. ממצאי המחקר מדגישים כי הפרעות פסיכיאטריות ומחלות של מערכת השרירים והשלד ורקמות החיבור עשויות להסביר ממצאים לא עקביים שדווחו בעבר על הבדלים בין המינים בדמנציה. תוצאות המחקר עשויות לתרום למניעה ומיון פוטנציאלי של חולים בדמנציה בעתיד. ממצאים ממחקר זה צפויים להתפרסם בקרוב בכתב עת מוביל ובכנסים אקדמיים בינלאומיים.

המחקרים המדווחים במסמך זה נערכו כפקולטה לרווחה ובריאות באוניברסיטת חיפה, במימון קרן המחקרים של המוסד לביטוח לאומי. מחקרים אלו בחנו גורמי סיכון משמעותיים לדמנציה בהתבסס על מסדי נתונים גדולים, ומייצגים את האוכלוסייה בישראל. מחקרים אלו יוכלו לסייע בהיערכות תקציבית, חברתית ומערכתית ע"י חיזוי הרכב האוכלוסייה המאובחנת בדמנציה בישראל וכך להקל על ההתמודדות הלאומית עם התופעה. ממצאי מחקרים אלו המתפרסמים בכתבי עת מובילים, בעיתונים וברשתות טלוויזיה ברחבי העולם, מספקים נראות למדינת ישראל ולמוסד לביטוח לאומי, ומייצבים את המדינה בחזית הקדמה המדעית. בנוסף, מחקרים אלו הינם בעלי אופי יישומי וצפויים לשרת את קובעי מדיניות הבריאות והרווחה, מקבלי החלטות, אנשי מקצוע והציבור הרחב כאחד. אנו מביעים תקווה כי מחקרנו יסייעו בהבנת אתגר בעל עדיפות וחשיבות עליונה ובהיערכות מותאמת.

תקציר מדעי:

דמנציה הינה קבוצה של הפרעות נוירולוגיות המתבטאות בהידרדרות קוגניטיבית, נפשית, חברתית ופיזית. כיום ישנם כ-100,000 אנשים עם דמנציה בישראל ומספר זה צפוי לגדול עם הזדקנות האוכלוסייה, אך למרות זאת, כיום אין די מודעות להיקף מחלת הדמנציה בישראל, לגידול המהיר הצפוי בשכיחותה ולהשלכותיה. זאת למרות שבכל מקום בעולם שבו נבדקה התופעה, היא לבשה ממדי מגפה בקרב האוכלוסייה המבוגרת.

כיוון שאין טיפול יעיל לדמנציה, מניעתה הינה האפשרות היעילה ביותר להילחם בהיקף התופעה. מומחים משערים שכשליש מהמקרים של דמנציה בעולם קשורים לגורמי סיכון הניתנים לאיתור. מניעת גורמי סיכון צפויה להקטין באופן ניכר את מספר האנשים שיפתחו דמנציה בעתיד ולפיכך גם את הנטל החברתי-כלכלי של הטיפול בהם. לכן, חקר גורמי סיכון הינו משמעותי מאוד כיוון שהיכולת לצמצם את היארעות הדמנציה באמצעות מניעה ראשונית הקשורה בגורמי הסיכון תלויה בידע זה.

דו"ח זה הינו דו"ח המשך לדו"ח הביניים שהוגש בינואר 2023 (נספח מס' 1). בדו"ח זה מוצגים

שני מחקרים ישראלים חדשים אודות גורמי סיכון משמעותיים לדמנציה. שני המחקרים בוצעו על מדגם מייצג המונה כ-100,000 לקוחות של קופ"ח מובילה בישראל בגילאי 50 שנים ומעלה. מחקרים אלו הינם פרוספקטיביים היסטוריים ומבוססים על נתונים רפואיים כגון אבחנות רפואיות, בדיקות דם תקופתיות, ומרשמי תרופות.

המחקר הראשון עוסק בקשר שבין הפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים והסיכון לדמנציה. תוצאות המחקר מצביעות על כך שאבחנה של הפרעת קשב וריכוז קשורה לסיכון גבוה יותר לדמנציה בהשוואה להיעדר אבחנה של הפרעת קשב וריכוז אצל נבדקים מבוגרים בישראל. עם זאת, במחקר זה לא הייתה עלייה ברורה בסיכון לדמנציה כתוצאה מהפרעות קשב וריכוז אצל נבדקים מבוגרים שקיבלו תרופות לטיפול בהפרעת קשב וריכוז. תרופות אלו קיזזו את הקשר בין הפרעות קשב וריכוז לסיכון לדמנציה לחלוטין. הסברים לתוצאות כמו גם משמעותן הקלינית נידונות במאמר המתפרסם בימים אלו בכתב-עת רפואי מוביל בתחומו (JAMA Network Open, IF=13.8). המאמר המלא מופיע בנספח

מס' 2.

המחקר השני המפורט בדו"ח זה בחן הבדלים בין המינים בגורמי הסיכון לדמנציה. כיום, שני שלישים מהאנשים שחיים עם דמנציה הם נשים ודפוס זה צפוי להימשך בעתיד. עם זאת, עדויות אפידמיולוגיות אינן ברורות לגבי הבדלים בין המינים בשכיחות הדמנציה. מספר מחקרים מצאו שיעורי שכיחות גבוהים יותר של דמנציה בנשים בהשוואה לגברים בעוד שמחקרים אחרים מדווחים שאין הבדלים בין המינים בשכיחות הדמנציה, או שגברים נמצאים בסיכון גבוה יותר לדמנציה. ממצאים לא עקביים אלה אינם ברורים אך הם עשויים להיות מיוחסים בחלקם להבדלים בין המינים בגורמי סיכון לדמנציה ובמצבים רפואיים משמעותיים. לכן, מחקר זה בחן קבוצות שונות של אבחנות רפואיות בקרב נשים וגברים, והאם וכיצד הן מתווכות את ההבדלים בין המינים. ממצאי המחקר מדגישים כי הפרעות פסיכיאטריות ומחלות של מערכת השרירים והשלד ורקמות החיבור עשויות להסביר ממצאים לא עקביים שדווחו בעבר על הבדלים בין המינים בדמנציה. משמעות תוצאות המחקר הינה כי על מחקרים עתידיים לקחת בחשבון אבחנות פסיכיאטריות וראומטיות בבחינת הבדלים בין המינים בסיכון לדמנציה. בנוסף, לתוצאות הנוכחיות ישנן השלכות קליניות. בעוד שמחקרים קודמים מצביעים על כך שרופאים עשויים לצפות מנשים להיות בסיכון גבוה יותר לדמנציה, התוצאות הנוכחיות מציעות שההבדל בין המינים אינו קיים עבור אנשים עם הפרעות פסיכיאטריות או מחלות ראומטיות נפוצות. משמע, הדיווחים הנוכחיים על פער קיים, שסביר שיגדל בעתיד, עשויים שלא להיות רלוונטיים לכל תת-קבוצות האוכלוסייה. בהתחשב בשכיחות הדמנציה בחברה הישראלית ובמספר העצום של אנשים שיושפעו בעשורים הבאים, השקפה ממוקדת יותר על הבדלים בין המינים חיונית כדי להבטיח התקדמות בהבנה, טיפול ומניעה של דמנציה.

מעבר להשלכות היישומיות של שני המחקרים המפורטים בדו"ח זה, ניתנות המלצות על מחקרים עתידיים. ראשית, מומלץ כי מחקרים נוספים יתמקדו במיפוי מדויק וספציפי של אוכלוסיות בסיכון מוגבר או כאלו בעלות מאפיינים ייחודיים לחברה הישראלית (למשל, אנשים שחוו פוסט-טראומה). שנית, מומלץ למפות דמוגרפית אוכלוסיות שאובחנו בדמנציה, על מנת להרחיב את הידע והתשתית המחקרית בתחום זה בישראל. הפרסומים הנרחבים שהמחקרים שלנו זוכים להם בישראל ובעולם, מעבר לעולם האקדמי, מראים כי הדיון ציבורי בתחום זה הינו ער. נראה כי הציבור הרחב, אנשי מקצועות הבריאות וקובעי המדיניות צמאים לידע חדש ועדכני. מכאן חשיבותה הרבה של קרן המחקרים של המוסד לביטוח לאומי ולתקציב ייעודי לסיוע מחקרי.

מיפוי הרכב האוכלוסייה המבוגרת בישראל: גורמי סיכון לדמנציה

מסמך זה הינו דו"ח המשך לדו"ח הביניים שהוגש בינואר, 2023 ומופיע בנספח מס' 1. בדו"ח הנוכחי מוצגים שני מחקרים ישראלים חדשים אודות גורמי סיכון משמעותיים לדמנציה באוכלוסייה המבוגרת. שני המחקרים בוצעו על מדגם מייצג ישראלי המונה כ-100,000 לקוחות של קופ"ח מאוחדת בגילאי 50 שנים ומעלה. מחקרים אלו הינם פרוספקטיביים היסטוריים ומבוססים על נתונים רפואיים כגון אבחנות רפואיות, בדיקות דם תקופתיות, ומרשמי תרופות. בעוד ששניהם עוסקים באיתור גורמי סיכון לדמנציה, המחקר הראשון מתמקד בגורם סיכון רפואי (אבחנה של הפרעת קשב וריכוז אצל מבוגרים) והשני עוסק בגורם סיכון דמוגרפי, ומתמקד בהבדלים בין המינים.

דמנציה: רקע כללי

דמנציה הינה קבוצה של הפרעות המאופיינת בהתדרדרות קוגניטיבית, חברתית ותפקודית (1), אשר סופה בנכות ומוות (2). כחלק ממהלך המחלה סובל החולה מתופעות של שכחה, בלבול, רוגז, חשדנות ואף התקפי אלימות. עם הזמן, בנוסף לפגיעה הקוגניטיבית, מתרחשת גם פגיעה ביכולות הפיזיות וביכולות לתפקוד יומיומי תקין. ברחבי העולם חיים כ-50 מיליון אנשים עם דמנציה, ומספר זה הוא צפוי לגדול ל-152 מיליון עד שנת 2050. דמנציה מהווה את אחד הגורמים העיקריים למוגבלות בקרב קשישים ונחשבת לאחת המחלות הקשות לאדם, לבני משפחתו ולחברה. נטל הטיפול הכלכלי הינו עצום עם עלויות גלובליות המוערכות בטריליון דולר בשנה. בישראל, על פי הערכות מהימנות, כ-154,000 אנשים בישראל סובלים מדמנציה והנתון צפוי לעלות לכ-290,000 עד 2030, במקביל לגידול הצפוי במספר הקשישים. לפיכך, זיהוי גורמי סיכון לדמנציה הוא בראש סדר העדיפויות הלאומי והבינלאומי (3,4). מומחים משערים שכשליש מהמקרים של דמנציה בעולם קשורים לגורמי סיכון ידועים. מניעת גורמי סיכון אלה וחקר גורמי סיכון חדשים צפויה להקטין באופן ניכר את מספר האנשים שיפתחו דמנציה בעתיד. המחקרים המתוארים בדו"ח זה בחנו גורמי סיכון חדשים באמצעות שיטות מתודולוגיות וסטטיסטיות חדשניות.

גורמי סיכון לדמנציה: הפרעת קשב וריכוז במבוגרים

הפרעות קשב וריכוז של מבוגרים מאופיינות במספר תסמינים קוגניטיביים המזוהים גם עם דמנציה, כגון אובדן זיכרון (5) אך אינן מאובחנות ברוב מרפאות הגיל השלישי. הפרעות אלו אינן נחקרות לרוב והקשר בינן לבין דמנציה אינו ברור. ישנם מספר מחקרים אפידמיולוגיים (9-6) אם כי לא כולם (10) התומכים בקשר שבין הפרעת קשב וריכוז לבין הסיכון לדמנציה. עם זאת, קשר זה משתנה בין המחקרים (9). בנוסף, ההשפעה של גורמי מפתח עדיין לא נחקרה. גורמי מפתח משמעותיים לבדיקה הינם טיפול תרופתי וסיבתיות הפוכה. כיום אין מידע אודות השימוש בתרופות לטיפול בהפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים והקשר בין הטיפול לדמנציה, זאת למרות שתרופות לטיפול בהפרעת קשב וריכוז יכולות להיטיב ליקויים קוגניטיביים (10). מעבר לכך, סיבתיות הפוכה מאתגרת את הקשר הסיבתי שכן הפרעת קשב וריכוז באמצע החיים מלווה בהפרעות קוגניטיביות הדומות לדמנציה ועלולות לחפוף לתחילתה של דמנציה. המחקר זה הינו הראשון מסוגו לעסוק בסוגיות אלו.

שיטת המחקר

אוכלוסיית המחקר מבוססת על רישומי בריאות מ'מאוחדת שירותי בריאות', המספקת שירותי בריאות בכיסוי ארצי לכ-14% מכלל אוכלוסיית ישראל (11). רשומות אלו נרכשו על ידי החוקרים תוך שימוש במימון המוסד לביטוח לאומי. ועדת הביקורת המוסדית באוניברסיטת חיפה ובנוסף וועדת הלסינקי הקשורה לקופת החולים, העניקו אישור לביצוע המחקר הנוכחי תוך ויתור על הסכמה מדעת בכתב. המדגם של המחקר הנוכחי כלל אזרחים ישראלים מכל הארץ, ילידי השנים 1933 עד 1952. אלו אשר קיבלו אבחנה או תרופה לדמנציה בשנים 2000 עד 2001 לא נכללו במחקר הנוכחי. המעקב אחר אבחנה של דמנציה התבצע מהראשון בינואר 2002 (כאשר הנבדקים היו בגילאי 50 עד 69 שנים) ועד ה-28 בפברואר 2020 (כאשר הנבדקים היו בגילאי 68 עד 87 שנים). תאריך סיום מעקב זה נבחר מכיוון שמגפת הקורונה שהחלה במאי 2020 בישראל, שינתה את נתוני המחקר ועלולה להתערב התוצאות הסופיות.

מספר משתנים מתערבים נבדקו במחקר זה. אלה היו משתנים דמוגרפיים, משתנים בריאותיים, ותרופות. המשתנים הדמוגרפיים כללו: גיל בתחילת המחקר, מין (זכר ונקבה), מצב סוציאקונומי (נמוך,

בינוני וגבוה), ועישון (מעשן/לא מעשן). משתנים בריאותיים כללו אבחנות של: דיכאון, השמנת יתר, מחלת ריאות חסימתית כרונית, יתר לחץ דם, פרפור פרוזודורים, אי ספיקת לב, מחלת לב איסכמית, מחלות כלי דם במוח, סוכרת, פרקינסון, פגיעה מוחית טראומטית, מיגרנה ופגיעה קוגניטיבית קלה. אבחנות של הפרעות קשב וריכוז ניתנו על ידי רופא משפחה מוסמך או רופא כללי שעברו קורס של משרד הבריאות לאבחנה של הפרעות קשב וריכוז, מרכזי בדיקות מיוחדים להפרעות קשב, נוירופסיכולוגים או פסיכיאטרים. תרופות לטיפול בהפרעת קשב וריכוז (12) התבססו על קודי מערכת סיווג כימית אנטומית (N06BA) וניתנו בבתי מרקחת ברחבי הארץ על פי מרשם. דמנציה אובחנה על סמך אבחנות רפואיות המקודדות בקודי הסיווג הבינלאומי של מחלות (ICD) מהגרסה התשיעית (331.0-331.9) והעשירית (F00-F03).

ניתוח סטטיסטי

ראשית, חושבו מאפייני מדגם. שנית, כומת הקשר בין הפרעת קשב וריכוז והסיכונים לדמנציה ותמותה. כל הניתוחים יושמו בשקלול של גיל האוכלוסייה הלאומית בישראל (13) והוערכו על ידי התאמת מודלים מתחרים של רגרסיית קוקס (14-15). מודלים אלו משווים בין הקבוצות שנחשפו ולא נחשפו לאבחנה של הפרעת קשב וריכוז תוך שכלול המשתנים המתערבים ובקרה על הסיכון לתמותה. גיל המשתתף נקבע כסולם הזמן הבסיסי במודלים אלו (16). כל משתתף עבר מעקב עד לאבחון דמנציה, עזיבת קופת החולים, תמותה מכל סיבה שהיא או סיום המחקר (עד לאירוע שהתרחש ראשון מבינם). המודלים נבדקו כך שלא חרגו מהנחת הסיכונים הפרופורציונליים (17). הניתוחים הסטטיסטיים התבצעו באמצעות תוכנת R המותאמת לחישובים מורכבים במסדי נתונים גדולים (18-20).

תוצאות המחקר

בתחילת המעקב, למשתתפי המדגם (N=109,218) היה גיל ממוצע של 57.66 שנים (SD=5.51). מתוך כלל המדגם, 56,474 (51.7%) היו נשים ו-52,744 (48.3%) היו גברים. במהלך המעקב, 730 (0.7%) משתתפים אובחנו עם הפרעת קשב וריכוז בבגרות, ו-7,726 (7.1%) אובחנו עם דמנציה. דמנציה התרחשה בקרב 96 (13.2%) משתתפים עם הפרעת קשב וריכוז ו-7,630 (7.0%) ללא הפרעת קשב וריכוז.

בניתוח הראשוני, בהשוואה להיעדרות, נוכחות הפרעת קשב וריכוז הייתה קשורה באופן מובהק סטטיסטית ($P < 0.05$) לסיכון מוגבר לדמנציה (יחס הסיכון בנתוני המודל ללא משתנים מתערבים: $HR = 3.62$, $CI = 2.92-4.49$; המתערבים $= 2.77$, $CI = 2.11-3.63$). עם זאת, לא הייתה עלייה ברורה בסיכון לדמנציה כתוצאה מהפרעות קשב וריכוז אצל אלו שקיבלו תרופות לטיפול בהפרעת קשב וריכוז. תרופות אלו קיזזו את הקשר בין הפרעות קשב וריכוז לסיכון לדמנציה. בנוסף, העדות לסיבתיות הפוכה הייתה מזערית.

מסקנות

במחקר עוקבה זה של אנשים שנולדו בין 1933 ל-1952, במעקב בגיל מבוגר, הפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים נקשרו בסיכון מוגבר לדמנציה. קובעי מדיניות, מטפלים, מטופלים ורופאים עשויים לרצות לעקוב אחרי בעלי הפרעת קשב וריכוז בגיל מבוגר ולנתר את מצבם הרפואי בצורה מהימנה עד כמה שניתן. בנוסף, נראה כי על המטפלים לשקול את יתרונותיו וחסרונותיו של טיפול תרופתי מותאם.

ישנן מספר פרשנויות אפשריות לממצא שהפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים המטופלים בתרופות לא נמצא קשור לסיכון מוגבר לדמנציה. ייתכן שתוצאה זו מעידה על כך שהפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים עם טיפול תרופתי משקפות הפרעות חמורות יותר, בעוד שאלו שאינם מטופלים בתרופות משקפים סימפטומטולוגיה מתונה יותר. בנוסף, ייתכן שלא כל האנשים עם הפרעת קשב וריכוז מקבלים תרופות לטיפול בהפרעה (במחקר זה מדובר על 77.7% מכלל המאובחנים), ואולי חלק מהרופאים מהססים לטפל באנשים עם תרופות להפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים עקב סיכונים קרדיו-וסקולריים, שנקשרו בעבר עם תרופות אלו.

מחקר עתידי על אנשים בגיל מבוגר נחוץ ובמיוחד רלוונטי על מנת לבדוק לעומק את ההשפעה של רמת הסימפטומים של הפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים, יתכן שבאמצעות מחקרים המבוססים על סקרים רפואיים. בכל מקרה על מחקרים עתידיים לבחון את התפקיד של תרופות לטיפול בהפרעות קשב וריכוז בגיל מבוגר, מבחינת היבטים הנוגעים למינון, סוג ואופן הלקיחה.

פרסום המחקר

מחקר זה פורסם בכתב עת מוביל ויוקרתי מאוד בתחום הרפואה (JAMA Network Open, IF=13.8) (<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2810766>, נספח מס' 2).

באופן חריג למחקרים מדעיים מחקר זה יצר הזדהות גבוהה ברחבי העולם

(<https://jamanetwork.altmetric.com/details/155464791/news>). הוא פורסם במעל 130 אתרי

אינטרנט בעיתונים מובילים כדוגמת הגארדיאן הבריטי והושינגטון פוסט בארצות הברית.

(<https://www.washingtonpost.com/wellness/2023/10/26/adult-adhd-dementia-risk>,

[https://www.theguardian.com/society/2023/oct/17/people-diagnosed-with-adhd-as-adults-could-be-at-greater-risk-of-](https://www.theguardian.com/society/2023/oct/17/people-diagnosed-with-adhd-as-adults-could-be-at-greater-risk-of-dementia#:~:text=After%20taking%20into%20account%20factors,ADHD%20medication%20changed%20the%20picture)

[dementia#:~:text=After%20taking%20into%20account%20factors,ADHD%20medica-](https://www.theguardian.com/society/2023/oct/17/people-diagnosed-with-adhd-as-adults-could-be-at-greater-risk-of-dementia#:~:text=After%20taking%20into%20account%20factors,ADHD%20medication%20changed%20the%20picture)

[tion%20changed%20the%20picture](https://www.theguardian.com/society/2023/oct/17/people-diagnosed-with-adhd-as-adults-could-be-at-greater-risk-of-dementia#:~:text=After%20taking%20into%20account%20factors,ADHD%20medication%20changed%20the%20picture) , וברשתות טלוויזיה מרכזיות כגון סקיי ניוז בבריטניה

([https://news.sky.com/story/adults-with-adhd-nearly-three-times-more-likely-to-](https://news.sky.com/story/adults-with-adhd-nearly-three-times-more-likely-to-develop-dementia-research-finds-12986165)

[develop-dementia-research-finds-12986165](https://news.sky.com/story/adults-with-adhd-nearly-three-times-more-likely-to-develop-dementia-research-finds-12986165)). מחקר זה הוצג גם בכנס הדמנציה האקדמי הגדול

והיוקרתי ביותר בעולם (<https://alz.confex.com/alz/2023/meetingapp.cgi/Paper/78142>),

שהתקיים השנה בהולנד. המחקר, והמאמר שפורסם בעקבותיו, זכו להתעניינות רבה ושבחים מהקהילה

האקדמית.

גורמי סיכון לדמנציה: הבדלים בין המינים

שני שלישים מהאנשים שחיים עם דמנציה הם נשים ודפוס זה הנוגע להבדלים בין המינים צפוי להימשך בעתיד (21). עם זאת, עדויות אפידמיולוגיות אינן ברורות לגבי הבדלים בין המינים בשכיחות הדמנציה. מספר מחקרים מצאו שיעורי שכיחות גבוהים יותר של דמנציה בנשים בהשוואה לגברים בעוד שמחקרים אחרים מדווחים שאין הבדלים בין המינים בשכיחות הדמנציה או אף שגברים נמצאים בסיכון גבוה יותר לדמנציה (22-29). ממצאים לא עקביים אלה אינם ברורים אך הם עשויים להיות מיוחסים בחלקם להבדלים בין המינים בגורמי סיכון לדמנציה, ובמצבים רפואיים משמעותיים בפרט. בהתאמה, עדויות הבודקות גורמי סיכון רפואיים מצביעות על כך שמצבים בריאותיים עלולים להתערב בקשר. לדוגמה, פרפור פרוזדורים, אי ספיקת לב, לחץ דם גבוה, טרשת עורקים, סכיזופרניה, דיכאון וסוכרת הם גורמי סיכון לדמנציה השכיחים יותר בקרב גברים, אך נשים סובלות מסיכון לא פרופורציונלי לדמנציה הקשור לרבים מהמצבים הללו (30-36). בעוד שנראה שההשלכות השליליות של מצבים רפואיים נפוצים על הסיכון לדמנציה חזקות יותר אצל נשים מאשר אצל גברים, מחקרים בנושא הבדלים בין המינים בגורמי סיכון רפואיים הינם נדירים. הבדלים בין המינים במחקרים רפואיים הינו נושא רלוונטי ובווער במיוחד בקהילה הרפואית והמדעית כיום (<https://orwh.od.nih.gov/sex-gender/nih-policy-sex->) ([biological-variable](#)). לכן, מטרת המחקר הנוכחי הייתה לבחון את הסיכון לדמנציה אצל גברים ונשים, וכיצד סיכון זה משתנה כאשר נלקחים בחשבון מגוון משתנים רפואיים.

שיטת המחקר

נתוני בריאות אלקטרוניים נרכשו במימון המוסד לביטוח לאומי והתקבלו מ'שירותי בריאות מאוחדת'. מאוחדת היא קופת החולים השלישית בגודלה בישראל, המשרתת יותר ממיליון לקוחות בכל הארץ, מכל המגזרים. כיום, מאוחדת מפעילה ארבע מינהלות מחוזיות ולמעלה מ-300 מרפאות בכל רחבי הארץ המספקות שירותים ל-14% מאוכלוסיית ישראל ברחבי הארץ. החקיקה הישראלית קובעת שספקי שירותי בריאות לאומיים אינם יכולים לסרב לחברות בהתבסס על מצבים דמוגרפיים או בריאותיים, מה שמגביל את הטיית בחירת המדגם במחקר זה. אישור אתי למחקר עם ויתור על הסכמה מדעת בכתב ניתן על ידי ועדת הלסינקי בקופת חולים מאוחדת וועדת אתיקה באוניברסיטת חיפה.

המדגם הנוכחי כלל אזרחים ישראלים מכל הארץ, בגילאי 60 עד 111 (ב-1 בינואר 2011), עם מידע דמוגרפי, וללא אבחנה קודמת או תרופות לדמנציה (החל משנת 2002). המשתתפים היו במעקב במשך 9 שנים, עד 1 בינואר 2020. תאריך סוף מעקב זה נבחר בגלל מגפת הקוביד-19 שהחלה בישראל במאי 2020, וייתכן והשפיעה על משתני התוצאה (דמנציה ותמותה), ועל המשתנים המתערבים.

דמנציה אובחנה על סמך אבחנות רפואיות המקודדות בקודי הסיווג הבינלאומי של מחלות (ICD) מהגרסה התשיעית (331.0-331.9) והעשירית (F00-F03). שיעורי הדמנציה (37) המדווחים ברשומות הבריאות האלקטרוניות הללו (6.6%) דומים לאלה שנמצאו בארצות הברית (6.5%) ובמערב אירופה (6.9%). מידע דמוגרפי ומצבים בריאותיים רפואיים נבחרו כמשתנים מתערבים בבחינת הבדלים בין המינים בשיעורי דמנציה. מידע דמוגרפי כלל גיל, שנת לידה ומצב סוציו-אקונומי (על פי אזור מגורים). מצבים בריאותיים רפואיים הוגדרו כמשתנים תלויי זמן וסווגו כנוכחים מהאבחנה הראשונה ואילך, אחרת סווגו כנעדרים. אלו היו (1) הפרעות פסיכיאטריות כולל דיכאון, פסיכוזה, הפרעת הסתגלות, הפרעת חרדה והפרעות נפשיות הנגרמות על ידי אלכוהול, (2) מחלות אנדוקריניות, תזונתיות ומטבוליות כולל הפרעות בבלוטת התריס, אנמיה, מחסור בוויטמין D, והפרעות אנדוקריניות אחרות, (3) מחלות של מערכת הדם לרבות מחלות לב וכלי דם, יתר לחץ דם ומחלות עורקים היקפיות, (4) מחלות של מערכת הנשימה לרבות מחלת ריאות חסימתית כרונית ומחלות אחרות של מערכת הנשימה, (5) מחלות של מערכת השלד והשרירים, כולל דלקת מפרקים ניוונית, דלקת מפרקים שגרונתית, זאבת, ותסמונת סיקה, (6) מחלות של מערכת העצבים כולל מחלת פרקינסון, מיגרנות, אפילפסיה, הפרעות כאב, הפרעות שינה וירידה קוגניטיבית, (7) מחלות של מערכת השתן והכליות כולל מחלות כליה כרונית, (8) מחלות של מערכת העיכול כולל מחלת כבד כרונית ושחמת, (9) סרטן מכל סוג ו- (10) פציעות כולל פגיעה מוחית טראומטית ונפילות מקריות.

ניתוח סטטיסטי

ראשית, מאפייני המדגם חושבו כדי לתאר את ההבדלים בין גברים לנשים במשתני המחקר. שנית, נאמדו שיעורי המשתנים במונחים של יחס ל-10,000 שנות אדם. שלישית, מודלים מתחרים של רגרסיה הותאמו לכמת את יחסי הסיכון עבור הסיכון לדמנציה ולחשב את רווחי הסמך הדו-צדדיים של 95%

למשתנה התוצאה בלבד, ובנוסף למשתנה התוצאה בשכלול משתני הבקרה המתערבים. מודלים מתחרים של סיכון לתמותה הותאמו על מנת להתייחס לסיכון התמותה המוגבר המאפיין גברים. גיל המשתתף נקבע כמדד הזמן של המחקר עבור כל משתתף, וכלל המשתתפים עברו מעקב עד לאבחנה של דמנציה, מוות, עזיבת קופת החולים או סוף תקופת המעקב, המוקדם מבינם. הנחת הסיכונים הפרופורציונליים נבדקה עם המבחן הסטטיסטי הסטנדרטי (38). המודלים חושבו בתוכנת R בגרסה 3.5 (19-20).

תוצאות המחקר

אוכלוסיית המקור כללה 112,204 משתתפים מתוכם 51,779 (46.15%) גברים ו-60,425 (53.85%) נשים. המשתתפים היו בגילאי 60-111 שנים ($M=68.83$, $SD=8.01$; שנת לידה חציונית: 1944) עם גברים שהיו צעירים בממוצע ($M=68.44$, $SD=7.72$) מנשים ($M=69.16$, $SD=8.24$). במהלך תשע שנות המעקב, לנשים היה שיעור שכיחות גבוה יותר של דמנציה (11.64%; $N=7,035$) מאשר לגברים (9.66%; $N=5,002$) ושיעור שכיחות גבוה יותר של דמנציה, המוערך ב-4.37 אצל נשים (רווח בר סמך של 4.27 עד 4.48) ל-10,000 שנות אדם בהשוואה ל-4.33 (רווח בר סמך של 4.22 עד 4.45) אצל גברים, אם כי הייתה חפיפה בין רווחי הסמך ולכן פער זה אינו מובהק.

הנחת הסיכונים היחסית לא הופרה באופן מובהק סטטיסטית. במודל הבסיסי, ללא משתנים מתערבים, נשים נמצאו בסיכון גבוה יותר לדמנציה ($HR=1.13$; רווח בר סמך של 1.09 עד 1.17; $p \geq 0.001$). לאחר שקלול כלל המשתנים המתערבים שהוזכרו לעיל, לא נמצאו הבדלים בין המינים בסיכון לדמנציה ($HR=1.02$, רווח בר סמך של 0.98 עד 1.06, $p=0.36$).

על מנת לזהות אלו משתנים מתערבים הינם המשמעותיים ביותר בקשר, נערכו ניתוחי המשך. לא נמצאו הבדלים בין המינים בשני מודלים: מודל הלוקה בחשבון הפרעות פסיכיאטריות שבו דיכאון, פסיכوزה, הפרעת הסתגלות, הפרעת חרדה והפרעות נפשיות הנגרמות על ידי אלכוהול היו משתנים מובהקים; ומודל הלוקה בחשבון מחלות של מערכת השרירים ושלד ובו דלקת מפרקים ניוונית ותסמונת סיקה היו משתנים מובהקים. לנשים היה סיכון גבוה יותר באופן מובהק סטטיסטית לחלות בדמנציה בהשוואה לגברים בתשעת המודלים הנותרים שלקחו בחשבון מחלות אנדוקריניות, תזונתיות ומטבוליות,

מחלות מערכת הדם, מחלות מערכת הנשימה, מחלות מערכת העצבים, מחלות כליות ושתן, מחלות של מערכת העיכול, סרטן מכל סוג, פציעות ודמוגרפיה.

מסקנות

מטרת המחקר הנוכחי הייתה לבחון הבדלים בין המינים בסיכון לדמנציה בקבוצת משתתפים גדולה ומייצגת. כאשר לוקחים בחשבון את כלל המשתנים המתערבים, הן הדמוגרפיים והן הרפואיים, גברים ונשים לא היו שונים בסיכון לדמנציה. בדיקה מדוקדקת יותר גילתה שלנשים היה סיכון גבוה יותר לדמנציה בהשוואה לגברים כאשר בוחנים מגוון רחב של מצבים רפואיים, כולל מחלות מטבוליות, קרדיווסקולריות, דרכי נשימה, נוירולוגיות, גניטוריןאריות, עיכול וממאירות וכן פציעות. עם זאת, בנוכחות גורמי סיכון פסיכיאטריים וראומטיים, לא נצפה סיכון גבוה יותר לדמנציה אצל נשים.

הפרעות פסיכיאטריות (כלומר, דיכאון, חרדה, פסיכוזה והפרעות הסתגלות) ומחלות ראומטיות (כלומר, דלקת מפרקים ניוונית ותסמונת סיקה) היו משתנים מתערבים בהבנת הבדלים בין המינים בסיכון לדמנציה. תוצאות אלו עולות בקנה אחד עם קומץ מחקרים קודמים. למשל, מחקרים פסיכיאטריים מצאו כי תסמיני דיכאון הגבירו את הסיכון לדמנציה עבור גברים בלבד, (39-40) תסמיני חרדה נקשרו לפגיעה קוגניטיבית אמנסטית בנשים בלבד (41) והקשר בין הפרעות פסיכוטיות לדמנציה היה חזק יותר במחקרים עם שיעור גבוה יותר של נשים (42). באופן דומה, מחלות ראומטיות אוטואימוניות (43) היו קשורות יותר לדמנציה בגברים מאשר בנשים. נראה כי יש צורך במחקר נוסף כדי לחקור את ההשפעה הישירה של משתנים אלו כולל מנגנוני הפעולה שלהם (למשל, הבדלי מין בהתפתחות המוח (44) או אחוז החומר האפור והלבן (45)). ובכל זאת, על מחקרים עתידיים לקחת בחשבון כי על גורמים פסיכיאטריים וראומטיים להיות משוקללים בבחינת הבדלים בין המינים בסיכון לדמנציה.

לתוצאות הנוכחיות ישנן השלכות קליניות וכאלה הנוגעות בבריאות הציבור. בעוד שמחקרים

קודמים מצביעים על כך שרופאים עשויים לצפות מנשים להיות בסיכון גבוה יותר לדמנציה (46) התוצאות הנוכחיות מציעות שההבדל בין המינים אינו קיים עבור אנשים עם הפרעות פסיכיאטריות או מחלות ראומטיות נפוצות. הדיווחים הנוכחיים על פער קיים, שסביר שיגדל בעתיד (25) עשויים שלא להיות רלוונטיים לכל תת-קבוצות האוכלוסייה. בהתחשב בשכיחות הדמנציה בחברה הישראלית ובמספר

העצום של אנשים שיושפעו בעשורים הבאים, השקפה ממוקדת יותר על ההשפעה של הבדלים בין המינים חיונית כדי להבטיח התקדמות בהבנה, טיפול ומניעה של דמנציה.

פרסום המחקר

ממצאים ממחקר זה צפויים להתפרסם בקרוב בכתב עת מוביל ובכנסים אקדמיים בינלאומיים.

גורמי סיכון לדמנציה: סיכום וכיווני מחקר עתידיים

כיום, אין די מודעות להיקף מחלת הדמנציה בישראל, לגידול המהיר הצפוי בשכיחותה ולהשלכותיה. זאת למרות שבכל מקום בעולם שבו נבדקה התופעה, היא לבשה ממדי מגפה בקרב האוכלוסייה המבוגרת. בישראל קיים גידול טבעי מהיר של האוכלוסייה המבוגרת, אשר בעקבותיו צפוי להתרחש גם גידול בשכיחות הדמנציה. מכאן, שמחקרים בנושא, ובפרט אלו המתמקדים במניעת המחלה, הינם צו השעה. המחקרים המדווחים במסמך זה נערכו בפקולטה לרווחה ובריאות באוניברסיטת חיפה, במימון קרן המחקרים של המוסד לביטוח לאומי, ובהשתתפות חוקרים מובילים בארץ. מחקרים אלו בחנו גורמי סיכון משמעותיים לדמנציה בהתבסס על מסדי נתונים גדולים המייצגים את האוכלוסייה בישראל. המחקרים המדווחים במסמך זה בוצעו בסטנדרטים האתיים והאקדמיים הגבוהים ביותר והתקבלו בהערכה בקהילה האקדמית המקומית והבינלאומית.

במחקר הראשון, הפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים נקשרו בסיכון מוגבר לדמנציה. מכאן, הומלץ כי קובעי מדיניות, מטפלים, מטופלים ורופאים יעקבו אחרי בעלי הפרעת קשב וריכוז בגיל מבוגר וינתרו את מצבם הרפואי בצורה מהימנה. תרופות לטיפול בסימפטומים של הפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים עשויות לשחק תפקיד קריטי בקשר שנמצא עם דמנציה, אך נראה כי מחקר עתידי על אנשים בגיל מבוגר נחוץ לבחון את התפקיד של מינון, סוג ואופן לקיחת התרופות לטיפול בהפרעות קשב וריכוז בגיל מבוגר. בכל מקרה חשוב להדגיש כי יש לשכלל את יתרונותיהם וחסרונותיהם של תרופות אלו לאוכלוסייה הבוגרת. מחקר עתידי נוסף, ובמיוחד רלוונטי, הינו קשור לרמת הסימפטומים של הפרעות קשב וריכוז אצל מבוגרים. רמת הסימפטומים לא נבחנה במחקר הנוכחי ועלולה להיות גורם משמעותי בקשר לדמנציה.

במחקר השני נמצא כי כאשר לוקחים בחשבון משתנים מתערבים דמוגרפיים ורפואיים, גברים ונשים לא היו שונים בסיכון לדמנציה. עם זאת, בנוכחות גורמי סיכון פסיכיאטריים וראומטיים, לא נצפה סיכון גבוה יותר לדמנציה אצל נשים. כלומר, ההבדל בין המינים אינו קיים עבור אנשים עם הפרעות פסיכיאטריות או מחלות ראומטיות נפוצות. לכן, הדיווחים הנוכחיים על פער קיים, עשויים שלא להיות רלוונטיים לכלל תת-קבוצות האוכלוסייה. מחקרים עתידיים עשויים להתמקד ברבדים נוספים של הבדלים

בין המינים בשכיחות של דמנציה, כולל גורמי סיכון הקשורים לנטילת תרופות או מצבים רפואיים שאינם מוגרים כאבחנות רפואיות אך ניתנים לבחינה באמצעות בדיקות דם. בנוסף, מומלץ כי מחקרים עתידיים יתמקדו במיפוי מדויק וספציפי של אוכלוסיות בסיכון מוגבר או כאלו בעלות מאפיינים ייחודיים לחברה הישראלית (למשל, אנשים שחוו פוסט-טראומה). כמוכן, מומלץ למפות דמוגרפית אוכלוסיות שאובחנו בדמנציה, על מנת להרחיב את הידע והתשתית המחקרית בתחום זה בישראל.

לסיכום, המחקרים המוצגים בדו"ח זה (כמו גם בדו"ח הביניים שקדם לו- נספח מס' 1) יוכלו לסייע בהיערכות תקציבית, חברתית ומערכתית לדמנציה בישראל וכך להקל על ההתמודדות הלאומית עם התופעה. ממצאי מחקרים אלו מתפרסמים בימים אלו בכתבי עת יוקרתיים, באתרי אינטרנט רבים, בעיתונים מובילים, ובטלוויזיה העולמית, מספקים נראות למדינת ישראל ולמוסד לביטוח לאומי ומייצבים את המדינה בחזית הקדמה המדעית. מחקרים אלו הינם בעלי אופי יישומי ומסקנותיהן צפויות לשרת את קובעי מדיניות הבריאות והרווחה, מקבלי החלטות, אנשי מקצוע והציבור הרחב כאחד. אנו מביעים תקווה כי מחקרנו יסייעו בהבנת אתגר בעל עדיפות וחשיבות עליונה ובהיערכות מותאמת.

מקורות

הקדמה:

<https://www.un.org/en/desa/149-million-excess-deaths-associated-covid-19-pandemic-2020-and-2021>

<https://www.taubcenter.org.il/research/importantquestionsforisraelin2021andbe/yond>

דו"ח המחקר:

1. **World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. In. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.**
2. **Alzheimer's Association Report. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. Alzheimers Dement. 2022;18(4):700-789.**
3. **Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396(10248):413-446.**
4. **World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. 2017.**
5. **American Psychiatric Association. Neurodevelopmental Disorders : DSM-5® Selections. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2015.**

6. **Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, et al. Risk of Dementia in Adults With ADHD: A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. J Atten Disord. 2019;23(9):995-1006.**
7. **Fluegge K, Fluegge K. Antecedent ADHD, dementia, and metabolic dysregulation: A U.S. based cohort analysis. Neurochem Int. 2018;112:255-258.**
8. **Golimstok A, Rojas JI, Romano M, Zurru MC, Doctorovich D, Cristiano E. Previous adult attention-deficit and hyperactivity disorder symptoms and risk of dementia with Lewy bodies: a case-control study. Eur J Neurol. 2011;18(1):78-84.**
9. **Dobrosavljevic M, Zhang L, Garcia-Argibay M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a population-based register study. Eur Psychiatry. 2021;65(1):1-19.**
10. **Ivanchak N, Abner EL, Carr SA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood is associated with cognitive test profiles in the geriatric population but not with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. J Aging Res. 2011;2011:729801.**
11. **Kishi T, Sakuma K, Iwata N. Efficacy and Safety of Psychostimulants for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Pharmacopsychiatry. 2020;53(3):109-114.**
12. **Kodesh A, Sandin S, Reichenberg A, et al. Exposure to antidepressant medication and the risk of incident dementia. The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2019;27(11):1177-1188.**

13. **Organization WHO. Anatomical therapeutic chemical classification system. Oslo, Norway: WHO. 2003.**
14. **Central Bureau of Statistics of Israel. Statistical abstract of Israel Jerusalem, Israel2013.**
15. **Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis. Vol 3. New York: Springer; 2010.**
16. **Therneau T, Crowson C, Atkinson E. Multi-state models and competing risks. Published 2019. Accessed 6/14/2020, 2020.**
17. **Commenges D, Letenneur L, Joly P, Alioum A, Dartigues JF. Modelling age-specific risk: application to dementia. Stat Med. 1998;17(17):1973-1988.**
18. **Grambsch PM, Therneau TM. Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals. Biometrika. 1994;81(3):515-526.**
19. **Therneau TM, Grambsch PM. Modeling Survival Data: Extending the Cox Model. London: Springer; 2000.**
20. **R: A language and environment for statistical computing R Foundation for Statistical Computing; 2013. <https://www.R-project.org>.**

הוגש בנובמבר 2023.



אוניברסיטת חיפה
Bar Ilan University

דו"ח מדעי סופי
מיפוי הרכב האוכלוסייה המבוגרת בישראל:
גורמי סיכון לדמנציה ותת-אוכלוסיות ברמות סיכון שונות

ד"ר ענת רוטשטיין, פרופ' ערד קודש, ופרופ' סטיבן צ. לוין
הפקולטה למדעי הרווחה והבריאות
אוניברסיטת חיפה

תקציר:

דמנציה הינה תסמונת המאופיינת בירידה בתפקודים הקוגניטיביים (החשיבתיים) ופגיעה בביצוע פעילויות יומיומיות. התסמינים של דמנציה לרוב הולכים ומחמירים בהדרגה. המחלה פוגעת בכ-5-6% מהאנשים באוכלוסייה מעל גיל 60, ועם עליית תוחלת החיים מספר המקרים של אנשים החולים בדמנציה צפוי להעלות בצורה משמעותית.

דמנציה הנה תסמונת חשוכת מרפא. כיוון שכיום אין טיפול יעיל לדמנציה, נראה כי מניעתה היא האפשרות היעילה ביותר להילחם בהיקף התופעה. לכן זיהוי גורמי הסיכון (משתנים הקשורים בסיכון מוגבר לתחלואה) הינו צעד הכרחי. במימון קרן המחקרים של המוסד לביטוח לאומי, המחקר הנוכחי בחן גורמי סיכון לדמנציה באוכלוסייה המבוגרת בישראל, ובפרט שימוש במשככי כאבים ממשפחת האופיואידים (במרשם) ואבחנה של הפרעת קשב וריכוז.

מתוצאות המחקר עולה כי 2,849 (3.1% מאוכלוסיית המחקר) נבדקים נחשפו למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים, ו-5,298 (5.8% מאוכלוסיית המחקר) פיתחו דמנציה במהלך תקופת המחקר. באמצעות מספר מבחנים סטטיסטיים נמצא כי החשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים בגילאים 75-80, קשורה בסיכון מוגבר לדמנציה של פי 1.39 לעומת אותה קבוצת הגיל שלא נוטלת משככי כאבים ממשפחת האופיואידים. כלומר, נמצא כי נטילת משככי כאבים ממשפחת האופיואידים מגדילה את הסיכון לדמנציה בקרב אנשים בגילאים 75-80 ב-39%, לעומת אנשים שאינם נוטלים משככי כאבים ממשפחת האופיואידים. כיוון שתוצאות המחקר מראות כי נטילת משככי כאבים ממשפחת האופיואידים עלולה להגביר את הסיכון לדמנציה בקרב אנשים מבוגרים, חשוב שאנשי צוותים רפואיים, וכן גם המטופלים והמטופלות, יתייחסו להשפעה שלילית זו אל מול התועלת שבנטילתם.

תוצאות ראשוניות נוספות מתוך המחקר אודות גורמי סיכון לדמנציה מצביעות על כך שאבחנה של הפרעת קשב וריכוז קשורה לסיכון גבוה יותר לדמנציה בהשוואה להיעדר אבחנה של הפרעת קשב וריכוז אצל נבדקים מבוגרים בישראל. קשר זה, בין הפרעת קשב וריכוז לדמנציה, בוטל כאשר נבחנה השפעתן של תרופות ממריצות הניתנות לטיפול בסימפטומים של הפרעת קשב וריכוז. בהתבסס על התוצאות, נראה שההשלכות על מדיניות בריאות הציבור הינן מעקב מהימן אחר הפרעת קשב וריכוז מאמצע החיים

ועד לזקנה וטיפול מותאם במידת הצורך. כלומר, יש לקחת בחשבון שהפרעת קשב וריכוז משחקת תפקיד מכריע בהזדקנות קוגניטיבית, ולכן להעריך ולאבחן אותה בצורה מהימנה. בנוסף, יש לשקול את יתרונותיו וחסרונותיו של טיפול תרופתי.

לסיכום, המחקר הנוכחי הגדיר גורמי סיכון משמעותיים לדמנציה באוכלוסייה המבוגרת בישראל וזיהה תת-אוכלוסיות מסוימות שנמצאות בסיכון מוגבר לדמנציה. ישראלים בני 60 ומעלה המאובחנים עם הפרעת קשב וריכוז או כאלו הנוטלים משככי כאבים ממשפחת האופיואידים הינם בסיכון גבוה יותר משמעותית לפתח דמנציה. מכאן עולה כי המלצות מניעה קונקרטיות הן לציבור והן לקובעי מדיניות הינן לשקול היטב את היתרונות מול החסרונות של מתן משככי כאבים ממשפחת האופיואידים, ולעקוב ולטפל במידת הצורך במבוגרים המאובחנים עם הפרעת קשב וריכוז. המשמעות של תמיכה במאמצי מניעה מאין אלו הינה בתרומה משמעותית לשאיפה הלאומית להקטין את היקף הדמנציה בישראל, ולפיכך גם להקטין את הנטל החברתי-כלכלי הנובע ממנה.

מחקר עתידי: כיום, אין די מודעות להיקף מחלת הדמנציה בישראל, לגידול המהיר הצפוי בשכיחותה ולהשלכותיה. זאת למרות שבכל מקום בעולם שבו נבדקה התופעה, היא לבשה ממדי מגפה בקרב האוכלוסייה המבוגרת. מחקרי המשך הנערכים כעת בפקולטה לרווחה ובריאות באוניברסיטת חיפה, במימון קרן המחקרים של המוסד לביטוח לאומי, נוגעים בבחינת שילובים של גורמי סיכון לדמנציה באמצעות למידת מכונה (טיפול ממוחשב בנתוני תחלואה אמפיריים). כמו כן, אנו נמצאים בעיצומו של מחקר אפידמיולוגי רחב היקף שיספק מידע על היארעות התופעה ושכיחותה בישראל, בדגש על הבדלים בין המינים. ממצאי מחקרים אלו צפויים להתפרסם בכתבי עת מובילים ולשרת את קובעי מדיניות הבריאות והרווחה, מקבלי החלטות, אנשי מקצוע והציבור הרחב כאחד. אנו מביעים תקווה כי מחקרנו יסייעו בהבנת אתגר בעל עדיפות וחשיבות עליונה ובהיערכות מותאמת. בנוסף, אנו ממליצים כי מחקרים עתידיים יתמקדו במיפוי מדויק וספציפי של אוכלוסיות בסיכון מוגבר או כאלו בעלות מאפיינים ייחודיים (למשל ניצולי שואה).

דמנציה: רקע כללי

דמנציה הינה קבוצה של הפרעות המאופיינת בליקויים מתקדמים בקוגניציה, בפעילויות חיי היומיום ובתפקוד החברתי (1), והינה גורם מוביל לנכות ותמותה (2). ברחבי העולם חיים כ-50 מיליון אנשים עם דמנציה, ומספר זה הוא צפוי לגדול ל-152 מיליון עד שנת 2050. דמנציה משפיעה לא רק על החולים אלא גם משפחותיהם והכלכלה, עם עלויות גלובליות המוערכות בטריליון דולר בשנה. בישראל, על פי הערכות מהימנות, כ-154,000 אנשים בישראל סובלים מדמנציה והנתון צפוי לעלות לכ-290,000 עד 2030, במקביל לגידול הצפוי במספר הקשישים. לפיכך, זיהוי גורמי סיכון לדמנציה הוא בראש סדר העדיפויות הלאומי והבינלאומי (3,4).

גורמי סיכון לדמנציה: משככי כאבים ממשפחת האופיואידים

ישנן עדויות מדעיות רבות אודות סיכונים הכרוכים בנטילת משככי כאבים ממשפחת האופיואידים, כגון התמכרות ומינון יתר (5). אך לגבי משככי כאבים ממשפחת האופיואידים והסיכון לדמנציה קיימות השערות מתחרות. מצד אחד, ניתן לשער כי משככי כאבים ממשפחת האופיואידים גורמים להרס נוירונים ותורמים למחלות ניווניות (6). לחלופין, למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים עשויות להיות השפעות קוגניטיביות מיטיבות באמצעות תחושה של הרגעה (7).

עדויות ממחקרים אפידמיולוגיים הקושרים בין שימוש משככי כאבים ממשפחת האופיואידים לבין הסיכון לדמנציה נדירות ומעורבות. בפינלנד, שימוש במשככי כאבים ממשפחת האופיואידים לא נמצא קשור באופן מובהק לסיכון לדמנציה, ללא קשר למשך השימוש או רמת המינון (8). במחקר קהילתי אחר, משתמשים כבדים במשככי כאבים ממשפחת האופיואידים היו בסיכון נמוך יותר לדמנציה בהשוואה לאלו שהשתמשו במשורה או כלל לא השתמשו בהם (7). תוצאות אלו עשויות להיות סותרות עקב גורמים מתערבים (למשל כאב כרוני) ו/או עקב שיעורי תמותה הממסכים את נתוני התחלואה בדמנציה (5).

גורמי סיכון לדמנציה: הפרעת קשב וריכוז

תצפיות ומחקרים קליניים (10) מצביעים על כך שהפרעות קשב וריכוז של מבוגרים חולקות כמה תסמינים קוגניטיביים עם דמנציה (למשל, אובדן זיכרון). אף על פי כן, הפרעת קשב וריכוז אצל מבוגרים אינה מאובחנת במרפאות מומחים לגיל הזהב המתמקדות בדמנציה. מחקרים עוד מראים כי ישנו סיכון

משפחתי וקרבה גנטית בין דמנציה ובין הפרעת קשב וריכוז (13). ישנם מחקרים אפידמיולוגיים (14-17) אם כי לא כולם (18) התומכים בקשר שבין הפרעת קשב וריכוז לבין הסיכון לדמנציה. עם זאת, קשר זה משתנה בין המחקרים (17) ואינו כולל הפרעת קשב וריכוז בילדות (18).

בכלל המחקרים האפידמיולוגיים ההשפעה של גורמי מפתח עדיין לא נחקרה. גורמים אלו כוללים טיפול תרופתי וסיבתיות הפוכה. תרופות לטיפול בהפרעת קשב וריכוז יכולות להיטיב ליקויים קוגניטיביים (19). סיבתיות הפוכה מאתגרת את הקשר הסיבתי שכן הפרעת קשב וריכוז באמצע החיים מלווה בהפרעות קוגניטיביות הדומות לדמנציה ועלולות לחפוף לתחילתה של דמנציה (פרה-קלינית).

שיטת המחקר

אוכלוסיית המחקר מבוססת על רישומי בריאות אלקטרוניים שנרכשו מ'מאוחדת שירותי בריאות', המספקת שירותי בריאות בכיסוי ארצי לכ-14% מכלל אוכלוסיית ישראל (20). רשומות אלו נרכשו על ידי החוקרים תוך שימוש במימון המוסד לביטוח לאומי. ועדת הביקורת המוסדית באוניברסיטת חיפה ובנוסף וועדת הלסינקי הקשורה לקופת החולים, העניקו אישור לביצוע המחקר הנוכחי תוך ויתור על הסכמה מדעת בכתב.

המדגם של המחקר הנוכחי כלל אזרחים ישראלים מכל הארץ, ילידי 1933 עד 1952. אנשים אשר קיבלו אבחנה או תרופה לדמנציה בשנים 2000 עד 2001 לא נכללו במחקר הנוכחי. המעקב אחר אבחנה של דמנציה התבצע מהראשון בינואר 2002 (כאשר הנבדקים היו בגילאי 50 עד 69 שנים) ועד ה-28 בפברואר 2020 (כאשר הנבדקים היו בגילאי 68 עד 87 שנים). תאריך סיום מעקב זה נבחר מכיוון שמגפת הקורונה שהחלה במאי 2020 בישראל, שינתה את נתוני המחקר.

רישומי הבריאות האלקטרוניים שנרכשו עבור מחקר זה כללו כל חולה עם אבחנה קלינית של דמנציה (החל משנת 2001). האבחונים הניתנים בקופת החולים מבוססים על קודי סיווג בינלאומיים של מחלות (ICD) בגרסה התשיעית (21) בה הקודים לדמנציה הינם 331.0–331.9 ובגרסה העשירית (22) בה הקודים הינם F00–F03. השכיחות המשוערת של דמנציה במאגר זה הינה 6.6% (23). זוהי שכיחות הדומה למערב אירופה (6.9%) ולארזה"ב (6.5%) ולכן תקפה (24). למיטב ידיעתנו, 'מאוחדת שירותי בריאות' היא ספק שירותי הבריאות היחיד בישראל עם רישום דמנציה ייעודי.

עבור כל גורמי הסיכון שנבדקו במחקר הנוכחי, נבחנו משתנים מתערבים. אלה היו משתנים דמוגרפיים, משתנים בריאותיים, ותרופות. המשתנים הדמוגרפיים כללו: גיל בתחילת המחקר (25), מין (זכר ונקבה), מצב סוציאקונומי (נמוך, בינוני וגבוה), ועישון. משתנים בריאותיים כללו: דיכאון, השמנת יתר, מחלת ריאות חסימתית כרונית, יתר לחץ דם, פרפור פרוזדורים, אי ספיקת לב, מחלת לב איסכמית, מחלות כלי דם במוח, סוכרת, פרקינסון, פגיעה מוחית טראומטית, מיגרנה ופגיעה קוגניטיבית קלה.

אבחנות של הפרעות קשב וריכוז ניתנו על ידי רופא משפחה מוסמך או רופא כללי שעברו קורס של משרד הבריאות לאבחנה של הפרעות קשב וריכוז, מרכזי בדיקות מיוחדים להפרעות קשב, נוירופסיכולוגים או פסיכיאטרים. תרופות לטיפול בהפרעת קשב וריכוז (26) התבססו על קודי מערכת סיווג כימית אנטומית (N06BA) וניתנו בבתי מרקחת ברחבי הארץ.

חשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים (27) הוגדרה על סמך קודי מערכת סיווג כימית אנטומית (N02A). אין הגדרה אחת מוסכמת לחשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים במחקרים אפידמיולוגיים (28-30). קיימות עדויות לכך שמגמות השימוש במשככי כאבים ממשפחת האופיואידים עולות בישראל (31). כמו כן, בישראל רושמים משככי כאבים ממשפחת האופיואידים למשך 30 יום. לפיכך, חשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים סווגה כשני מרשמים במרווח של 120 יום.

ניתוח סטטיסטי

ראשית, חישבנו את מאפייני מדגם. שנית, כימתנו את הקשר בין חשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים או הפרעת קשב וריכוז עם הסיכונים לדמנציה ותמותה. כל הניתוחים יושמו בשקלול של גיל האוכלוסייה הלאומית בישראל (32).

הקשר בין חשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים או הפרעת קשב וריכוז לבין הסיכון לדמנציה הוערך על ידי התאמת מודלים מתחרים של רגרסיית קוקס (33-34). מודלים אלו משווים בין הקבוצות שנחשפו ולא נחשפו תוך שכלול המשתנים המתערבים ובקרה על הסיכון לתמותה. הגיל נקבע כסולם הזמן הבסיסי במודלים אלו (35). כל משתתף עבר מעקב עד לאבחון דמנציה, עזיבת קופת החולים, תמותה מכל סיבה שהיא או סיום המחקר (עד לאירוע שהתרחש ראשון).

המודלים נבדקו כך שלא חרגו מהנחת הסיכונים הפרופורציונליים (36). הניתוחים הסטטיסטיים התבצעו באמצעות תוכנת R (37-38).

תוצאות המחקר: שימוש במשככי כאבים ממשפחת האופיואידים

המדגם כלל 91,307 נבדקים עם גיל ממוצע של 68.29 (SD = 6.38) שנים בתחילת המחקר. במהלך המחקר, 2,849 (3.1%) נבדקים נחשפו למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים, בגיל ממוצע של 73.94 (SD=6.71) שנים. עד תום תקופת המעקב, 5,298 (5.8%) נבדקים אובחנו עם דמנציה בגיל ממוצע של 78.07 (SD=6.54).

הנחת הסיכונים הפרופורציונליים הופרה ביחס בין חשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים לסיכון לדמנציה. בהתאם לכך, החשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים סווגה מחדש כחשיפה תלוית זמן לפי קבוצות גיל של 60-70, 70-75, 75-80 ו-80+ שנים. סיווג זה של חשיפה לפי גיל התייחס בצורה נאותה להפרה של הנחת הסיכונים הפרופורציונליים. שיעור הדמנציה היה גבוה יותר באופן עקבי עבור נבדקים שנחשפו למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים בכל טווח הגילאים, אך הסיכון לדמנציה גדל באופן משמעותי אצל נבדקים בגילאי 75 עד 80 בלבד.

תוצאות ראשוניות: הפרעת קשב וריכוז

תוצאות ראשוניות מתוך מחקר זה מראות כי לקבוצת הנבדקים שסווגה עם אבחנה של הפרעת קשב וריכוז היו שיעורי דמנציה גבוהים יותר בהשוואה לקבוצה ללא אבחנה זו. בבחינה של האינטראקציה בין חשיפה לתרופות לטיפול בהפרעת קשב וריכוז והאבחנה עצמה, נמצא כי החשיפה לתרופות ביטלה את הקשר בין אבחנה של הפרעת קשב וריכוז לבין הסיכון לדמנציה.

מסקנות המחקר

המחקר הנוכחי התבסס על מדגם ארצי מייצג, עם מעט נתונים חסרים, ובחן שני גורמי סיכון לדמנציה תוך התחשבות בגורמי סיכון רלוונטיים ובסיכון המתחרה לתמותה. ראשית, תוצאות המחקר מראות שחשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים מגיל 75 עד 80 שנים קשורה לסיכון מוגבר של פי

1.40 לדמנציה. שנית, תוצאות ראשוניות הראו שהפרעת קשב וריכוז קשורה לסיכון מוגבר לדמנציה. אם כי הקשר בוטל כאשר נלקח בחשבון טיפול תרופתי להפרעת קשב וריכוז.

בהתבסס על התוצאות של מחקרים אלו, נראה שההשלכות על מדיניות בריאות הציבור היא ניטור הפרעות קשב וריכוז מאמצע החיים ועד לזקנה בצורה מהימנה. על קובעי מדיניות, מטפלים, מטופלים ורופאים לקחת בחשבון כי חשיפה למשככי כאבים ממשפחת האופיואידים בגילאי 75 עד 80 שנים קשורה לסיכון מוגבר לדמנציה, ולפיכך לאזן את היתרונות הפוטנציאליים ותופעות הלוואי השליליות של שימוש בתרופות אלו (39).

מחקר עתידי

כיום, אין די מודעות להיקף מחלת הדמנציה בישראל, לגידול המהיר הצפוי בשכיחותה ולהשלכותיה. זאת למרות שבכל מקום בעולם שבו נבדקה התופעה, היא לבשה ממדי מגפה בקרב האוכלוסייה המבוגרת. לאחר שבוצעו מחקרים אודות גורמי הסיכון לדמנציה, מחקרי המשך נערכים כעת בפקולטה לרווחה ובריאות באוניברסיטת חיפה, במימון קרן המחקרים של המוסד לביטוח לאומי. במחקרים אלו יבחנו שילובים של גורמי סיכון לדמנציה באמצעות למידת מכונה (טיפול ממוחשב בנתוני תחלואה אמפיריים). שיטת עיבוד נתונים זו תאפשר זיהוי קבוצות אוכלוסייה שנמצאות בסיכון גבוה, בנוני, ונמוך לפתח דמנציה. נכון להיום, הספרות המקשרת בין גורמי סיכון לדמנציה מתמקדת בדרך כלל בקשר שבין גורם סיכון אחד להופעת הדמנציה. למרות זאת, בפועל, מקבץ של סיכונים או התרחשותם המשותפת של גורמי סיכון הוא התרחיש הסביר יותר. עם זאת, קיים חוסר במחקר הנוגע להשפעתם של מספר גורמי סיכון גם יחד, ולכן תוצאות מחקר זה צפויות למפות אוכלוסיות בסיכון ולעזור במיקוד של אסטרטגיות יעילות להפחתת שיעורי הדמנציה. כמו כן, בהינתן מיעוט המחקרים בנושא שכיחות הדמנציה בישראל, ישנה חשיבות רבה לביצוע מחקר אפידמיולוגי רחב היקף שיספק מידע על היארעות התופעה ושכיחותה. מחקר מעין זה יוכל לסייע בהיערכות תקציבית, חברתית ומערכתית ע"י חיזוי הרכב האוכלוסייה המאובחנת בדמנציה בישראל וכך להקל על ההתמודדות הלאומית עם התופעה. אנו נמצאים כעת בעיצומו של מחקר אפידמיולוגי רחב היקף שיספק מידע על היארעות התופעה ושכיחותה בישראל, בדגש על הבדלים בין המינים. ממצאי מחקרים אלו צפויים להתפרסם בכתבי עת מובילים ולשרת את קובעי מדיניות הבריאות

והרווחה, מקבלי החלטות, אנשי מקצוע והציבור הרחב כאחד. אנו מביעים תקווה כי מחקרינו יסייעו בהבנת אתגר בעל עדיפות וחשיבות עליונה ובהיערכות מותאמת. בנוסף, אנו ממליצים כי מחקרים עתידיים יתמקדו במיפוי מדויק וספציפי של אוכלוסיות בסיכון מוגבר או כאלו בעלות מאפיינים ייחודיים (למשל ניצולי שואה).

References

1. World Health Organization. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. In. Risk reduction of cognitive decline and dementia: WHO guidelines. Geneva: World Health Organization; 2019.
2. Alzheimer's Association Report. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2022;18(4):700-789.
3. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446.
4. World Health Organization. Global action plan on the public health response to dementia 2017–2025. 2017.
5. Jalal H, Buchanich JM, Sinclair DR, Roberts MS, Burke DS. Age and generational patterns of overdose death risk from opioids and other drugs. *Nat Med*. 2020;26(5):699-704.
6. Taipale H, Hamina A, Lampela P, et al. Is Alzheimer's Disease Associated with Previous Opioid Use? *Pain Medicine*. 2017;19(11):2115-2121.
7. Dublin S, Walker RL, Gray SL, et al. Prescription Opioids and Risk of Dementia or Cognitive Decline: A Prospective Cohort Study. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(8):1519-1526.
8. Dublin S, Walker RL, Gray SL, et al. Use of Analgesics (Opioids and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs) and Dementia-Related Neuropathology in a Community-Based Autopsy Cohort. *J Alzheimers Dis*. 2017;58(2):435-448.

9. Li K, Luo S. Dynamic predictions in Bayesian functional joint models for longitudinal and time-to-event data: An application to Alzheimer's disease. *Stat Methods Med Res.* 2019;28(2):327-342.
10. American Psychiatric Association. *Neurodevelopmental Disorders : DSM-5® Selections.* Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; 2015.
11. Ivanchak N, Fletcher K, Jicha GA. Attention-deficit/hyperactivity disorder in older adults: prevalence and possible connections to mild cognitive impairment. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(5):552-560.
12. Fischer BL, Gunter-Hunt G, Steinhafel CH, Howell T. The identification and assessment of late-life ADHD in memory clinics. *J Atten Disord.* 2012;16(4):333-338.
13. Zhang L, Du Rietz E, Kuja-Halkola R, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and Alzheimer's disease and any dementia: A multi-generation cohort study in Sweden. *Alzheimers Dement.* 2022;18(6):1155-1163.
14. Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, et al. Risk of Dementia in Adults With ADHD: A Nationwide, Population-Based Cohort Study in Taiwan. *J Atten Disord.* 2019;23(9):995-1006.
15. Fluegge K, Fluegge K. Antecedent ADHD, dementia, and metabolic dysregulation: A U.S. based cohort analysis. *Neurochem Int.* 2018;112:255-258.
16. Golimstok A, Rojas JI, Romano M, Zurru MC, Doctorovich D, Cristiano E. Previous adult attention-deficit and hyperactivity disorder symptoms and risk of dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Eur J Neurol.* 2011;18(1):78-84.

17. Dobrosavljevic M, Zhang L, Garcia-Argibay M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a population-based register study. *Eur Psychiatry*. 2021;65(1):1-19.
18. Ivanchak N, Abner EL, Carr SA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood is associated with cognitive test profiles in the geriatric population but not with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. *J Aging Res*. 2011;2011:729801.
19. Kishi T, Sakuma K, Iwata N. Efficacy and Safety of Psychostimulants for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(3):109-114.
20. Kodesh A, Sandin S, Reichenberg A, et al. Exposure to antidepressant medication and the risk of incident dementia. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*. 2019;27(11):1177-1188.
21. World Health Organization. International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM). Medicode, Salt Lake City (UT) 2000.
22. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems. - 10th revision. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2016.
23. Kodesh A, Goldshtein I, Gelkopf M, Goren I, Chodick G, Shalev V. Epidemiology and comorbidity of severe mental illnesses in the community: findings from a computerized mental health registry in a large Israeli health organization. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2012;47:1775-1782.

24. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75 e62.
25. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(9):809-815.
26. Organization WH. Anatomical therapeutic chemical classification system. Oslo, Norway: WHO. 2003.
27. World Health Organization. The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD). Oslo: World Health Association. 2006.
28. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain - United States, 2016. *MMWR Recomm Rep*. 2016;65(1):1-49.
29. Mojtabai R. National trends in long-term use of prescription opioids. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(5):526-534.
30. Boudreau D, Von Korff M, Rutter CM, et al. Trends in long-term opioid therapy for chronic non-cancer pain. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(12):1166-1175.
31. Shapira B, Rosca P. Mountain or molehill? A scoping review of evidence on an opioid use problem in Israel. *Drugs: Education, Prevention and Policy*. 2021:1-9.
32. Central Bureau of Statistics of Israel. Statistical abstract of Israel Jerusalem, Israel2013.
33. Kleinbaum DG, Klein M. Survival analysis. Vol 3. New York: Springer; 2010.

34. Therneau T, Crowson C, Atkinson E. Multi-state models and competing risks. Published 2019. Accessed 6/14/2020, 2020.
35. Commenges D, Letenneur L, Joly P, Alioum A, Dartigues JF. Modelling age-specific risk: application to dementia. *Stat Med.* 1998;17(17):1973-1988.
36. Grambsch PM, Therneau TM. Proportional Hazards Tests and Diagnostics Based on Weighted Residuals. *Biometrika.* 1994;81(3):515-526.
37. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model.* London: Springer; 2000.
38. R: A language and environment for statistical computing R Foundation for Statistical Computing; 2013. <https://www.R-project.org>.
39. Griffioen C, Willems EG, Husebo BS, Achterberg WP. Prevalence of the Use of Opioids for Treatment of Pain in Persons with a Cognitive Impairment Compared with Cognitively Intact Persons: A Systematic Review. *Curr Alzheimer Res.* 2017;14(5):512-522.

נספח מס' 2: מאמר העוסק בהפרעת קשב וריכוז אצל מבוגרים כגורם סיכון לדמנציה. ניתן לצפייה

והורדה ללא תשלום

(<https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2810766>)

לציטוט:

Levine SZ, Rotstein A, Kodesh A, et al. Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Risk of Dementia. *JAMA Netw Open*. 2023;6(10):e2338088. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.38088



Original Investigation | Psychiatry

Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and the Risk of Dementia

Stephen Z. Levine, PhD; Anat Rotstein, PhD; Arad Kodesh, MD; Sven Sandin, PhD; Brian K. Lee, PhD; Galit Weinstein, PhD; Michal Schnaider Beeri, PhD; Abraham Reichenberg, PhD

Abstract

IMPORTANCE Evidence that adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) is associated with an increased risk of dementia is scarce and inconsistent, and potential sources of bias are untested.

OBJECTIVE To examine the association between adult ADHD and the risk of dementia.

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS This prospective national cohort study consisted of 109 218 members of a nonprofit Israeli health maintenance organization born between 1933 and 1952 who entered the cohort on January 1, 2003, without an ADHD or dementia diagnosis and were followed up to February 28, 2020. Participants were aged 51 to 70 years in 2003. Statistical analysis was conducted from December 2022 to August 2023.

EXPOSURE Adult ADHD was a time-varying covariate, classified as present from the age of the first diagnosis (using the *International Classification of Diseases, Ninth Revision*, and the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision*); otherwise, absent.

MAIN OUTCOME AND MEASURES Cox regression models were fitted to quantify the association between adult ADHD and the risk of incident dementia with hazard ratios (HRs) and their 95% CIs unadjusted and in the primary analysis, using inverse probability weights, adjusted for 18 sources of potential confounding. In 14 complementary analyses, subgroup and sensitivity analyses were implemented.

RESULTS At the beginning of the follow-up, the sample of 109 218 participants had a mean (SD) age of 57.7 (5.5) years, 56 474 participants (51.7%) were female, and 52 744 (48.3%) were male. During follow-up, 730 participants (0.7%) received a diagnosis of adult ADHD, and 7726 (7.1%) received a diagnosis of dementia. Dementia occurred among 96 of 730 participants (13.2%) with adult ADHD and 7630 of 108 488 participants (7.0%) without adult ADHD. In the primary analysis, compared with the absence of adult ADHD, the presence of adult ADHD was statistically significantly ($P < .001$) associated with an increased dementia risk (unadjusted HR, 3.62 [95% CI, 2.92-4.49; $P < .001$]; adjusted HR, 2.77 [95% CI, 2.11-3.63; $P < .001$]). Twelve of the 14 complementary analyses did not attenuate the conclusions based on the results of the primary analysis. There was, however, no clear increase in the risk of dementia associated with adult ADHD among those who received psychostimulant medication, and evidence of reverse causation was mild.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE In this cohort study of individuals born between 1933 and 1952 and followed up in old age, adult ADHD was associated with an increased risk of dementia. Policy makers, caregivers, patients, and clinicians may wish to monitor reliably for ADHD in old age.

JAMA Network Open. 2023;6(10):e2338088. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.38088

Open Access. This is an open access article distributed under the terms of the CC-BY License.

JAMA Network Open. 2023;6(10):e2338088. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.38088

October 17, 2023 1/11

Key Points

Question Is adult attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) associated with an increased risk of dementia?

Findings In this national birth cohort study, 109 218 participants with or without a diagnosis of adult ADHD were followed up for 17.2 years for dementia. The presence of adult ADHD was statistically significantly associated with an increased risk of dementia.

Meaning This study suggests that adult ADHD is associated with an increased risk of dementia and warrants reliable assessment in adulthood.

+ Supplemental content

Author affiliations and article information are listed at the end of this article.

Introduction

Dementia is a syndrome characterized by dysfunction in daily life due to cognitive impairment.¹ It ranks as a leading cause of disability and mortality.² It is estimated that in 2022, among US individuals aged 65 years or older, 6.5 million had dementia, a figure that is forecasted to increase to 13.8 million by 2060.² Hence, identifying risk and preventive factors for dementia is an international priority.^{3,4}

Although generally defined as a neurodevelopmental disorder, evidence supports the concept of adult-onset attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD).⁵ Research has reported that 5% of children with ADHD meet ADHD criteria in adulthood, constituting 3% of adult ADHD cases.⁵ Studies also show that child and adult ADHD present different social, psychological, and genetic profiles.⁵⁻⁷ Despite being distinct from childhood ADHD, little is known about adult ADHD.⁵

Adult ADHD may be associated with an increased risk of dementia based on common health outcomes, clinical observations, family-based research, and epidemiologic risk studies. Meta-analyses have identified 6 health outcomes (ie, depression, midlife hypertension, smoking, type 2 diabetes, and low levels of education and physical activity)⁸ that are modifiable dementia risk factors⁹ and consequences of ADHD.^{10,11} Clinical observations and research suggest that adult ADHD appears to mimic some cognitive symptoms of dementia (eg, memory loss).¹² Nonetheless, ADHD is underascertained in specialist old age clinics with a dementia focus.¹³ Family-based research demonstrates that ADHD is associated with dementia across generations, but the magnitude of the association is attenuated by less genetic kinship, suggesting shared familial risk between the diagnoses.⁸ Most,¹⁴⁻¹⁷ but not all,¹⁸ epidemiologic studies support a significant association between ADHD and the risk of dementia. However, the association is null in some studies¹⁸ and is stronger among males than females.¹⁷

The association between adult ADHD and dementia risk remains a topic of interest because of inconsistent results and key factors are yet to be studied. These factors include prescribed psychostimulant medications and reverse causation. Psychostimulant medications are cognitive enhancers used to treat ADHD and so may modify the potential trajectory of cognitive impairment.¹⁹ Reverse causation challenges the association between adult ADHD and dementia because adult ADHD is accompanied by cognitive impairments that resemble dementia and coincide with the onset of the protracted preclinical phase of dementia (eFigure 1 in Supplement 1). The present study aims to examine the association between adult ADHD and the risk of incident dementia.

Methods

Population

The present cohort study source population was ascertained from electronic health records held at Meuhedet Healthcare Services (hereafter referred to as *Meuhedet*), a nonprofit health maintenance organization (HMO) that provides health care services with national coverage to 14% of the total population of Israel.²⁰ In brief, it is illegal for nonprofit HMOs in Israel to refuse membership based on demographic factors, health conditions, or medication needs, thereby limiting sample selection bias in the present study. These data at Meuhedet include every patient with a clinical diagnosis of dementia since 2000. The institutional review board at the University of Haifa and the Meuhedet-associated Helsinki institutional review board granted ethical approval to conduct the present study with a waiver of written informed consent because the data were deidentified. This study followed the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) reporting guideline.

Study Design

A prospective birth cohort study design was implemented. The eligible sample consisted of Israeli citizens who were nationwide Meuhedet members born between 1933 and 1952. Participants with a diagnosis of or medication for dementia or diagnosis of ADHD by December 31, 2002, were not

eligible for inclusion (Figure 1). The cohort was followed up from January 1, 2003 (mean [SD] age, 57.7 [5.5] years), to death, leaving the HMO, dementia, or the end of the study on February 28, 2020 (mean [SD] age, 75.5 [6.0] years), whichever came first, for the risk of dementia. February 28, 2020, was chosen as the end of follow-up because the COVID-19 pandemic that began in May 2020 in Israel may have affected the study variable rates.

Outcome: Ascertainment of Incident Dementia

The Meuhdet diagnoses of dementia are based on the *International Classification of Diseases, Ninth Revision (ICD-9)*²¹ (codes 331.0-331.9) and the *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Tenth Revision (ICD-10)*²² (codes F00-F03). The estimated prevalence of dementia in this HMO is 6.6%,²³ which resembles estimates in Western Europe (6.9%) and the US (6.5%).²⁴ The diagnosis of dementia is ascertained by geriatricians, neurologists, or psychiatrists and has been used in previous descriptive²³ and analytic²⁵ epidemiologic research.

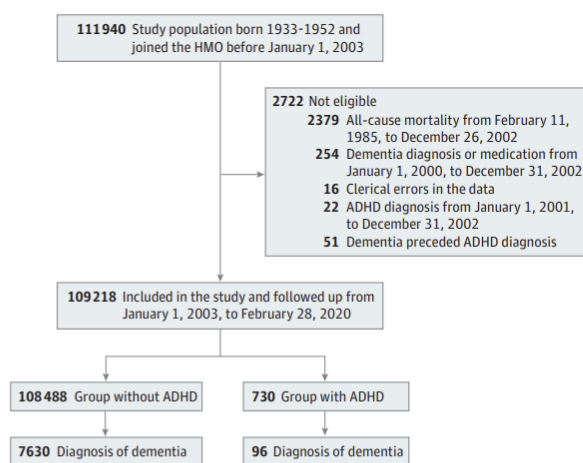
Exposure: Ascertainment of Adult ADHD

Diagnoses of ADHD were ascertained based on *ICD-9* (code 314) or *ICD-10* (code F90) codes from January 1, 2003, to February 28, 2020. Each ADHD diagnosis is assigned by a psychiatrist, neurologist, or clinical neuropsychologist, all of whom are board certified. An ADHD diagnosis may also be assigned by a board-certified pediatrician, general practitioner, or family physician, who must undergo a Ministry of Health-certified course on ADHD diagnosis. An ADHD diagnosis requires a standardized neuropsychological assessment, typically done in testing centers specializing in ADHD.

Covariates

The study covariates were chosen to adjust for the possibility of confounding.²⁶ These covariates were background information, comorbid health conditions, and use of stimulant medication. The background information was the age at the beginning of the study in 2003 (entered as linear and quadratic terms),²⁷ sex (male or female), and neighborhood socioeconomic status (classified as low, medium, or high). Smoking status was a time-varying covariate that was classified as present from the report of smoking forward and otherwise classified as absent. Comorbid health conditions were all ascertained as time-dependent covariates and classified as present from the first diagnosis onward, otherwise classified as absent. These comorbid health conditions were depression, obesity,

Figure 1. Study Flow Diagram



Study flow diagram of cohort selection, inclusion, exclusion, and follow-up. ADHD indicates attention-deficit/hyperactivity disorder; HMO, health maintenance organization.

chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, atrial fibrillation, heart failure, ischemic heart disease, cerebrovascular disease, diabetes, Parkinson disease, traumatic brain injury, migraine, and mild cognitive impairment (ICD-9 and ICD-10 codes are in eTable 1 in Supplement 1).

Psychostimulant medication was derived based on Anatomical Therapeutic Chemical (ACT) Classification System codes classified as psychostimulants, agents used for ADHD, and nootropics (ie, ACT code N06B).²⁸ Prescribed psychostimulant medication purchases are available to individuals only through their HMO, dispensed by pharmacies nationwide, all heavily subsidized, and are continuously recorded in the HMO electronic health records. These psychostimulants were prescribed and purchased and were analyzed as a time-varying covariate for purchase intervals based on a minimum time window of 60 days and with a duration of at least 90 days.

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted from December 2022 to August 2023. Participant characteristics were computed to characterize the source population and present differences between the group with and the group without adult ADHD for the study covariates. Next, rates per 10 000 person-years of follow-up were estimated.²⁹

Cox proportional hazards regression models were fitted to estimate hazard ratios (HRs) for dementia risk, with ADHD as a time-varying covariate. All HRs were presented with the associated 2-sided 95% CIs, using robust SEs.³⁰ All models were implemented with age as the underlying timescale.³¹ Inverse probability weights were used in the adjusted models to address residual confounding.³² This approach incorporated time-independent and time-dependent covariates. To generate the inverse probability weights, the covariates of the primary model were included with ADHD as the outcome. The adjusted models included all the study covariates and inverse probability weights to improve the control of confounding. Also, the age-sex distribution was calculated in the study sample as the proportion of the Israeli national population, and the analysis was weighted to represent the entire population of Israel.³³ Each participant was followed up for a dementia diagnosis, leaving the HMO, all-cause mortality, or the end of follow-up, whichever came first (eFigure 2 in Supplement 1).

The groups with or without adult ADHD were contrasted unadjusted (with only the binary covariate of ADHD), and then in the primary model adjusted for the study covariates. For the unadjusted model, we estimated the cumulative incidence proportion³⁴ and plotted the cumulative incidence curves to present the risk of incident dementia for the groups with or without adult ADHD. The proportional hazards assumption was tested with the standard statistical test for the Cox proportional hazards regression model.³⁴ The covariates of age at cohort entry (linear and quadratic), sex, and socioeconomic status were not time-varying covariates, whereas smoking, comorbid health conditions, ADHD medication, and the diagnosis of ADHD were time-dependent covariates. Models were fitted in R, version 4.1 (R Project for Statistical Computing), using the survival³⁴ and ipw libraries.³² All *P* values were from 2-sided tests, and results were deemed statistically significant at *P* < .05.

The robustness of the results from the primary analysis was challenged in 14 complementary analyses. To consider subgroups, owing to possibly differential dementia risks, the primary analytic model was refitted to examine the ADHD interactions with sex (model 1)¹⁷ and smoking status (model 2) and was restricted to different age groups at the beginning of the study: aged 60 years or younger (model 3) and older than 60 years (model 4). In a sensitivity analysis, we examined the risk of dementia up to and then older than 65 years of age separately to distinguish between early-onset dementia (model 5) and late-onset dementia (model 6).³

Next, we examined aspects of ADHD in sensitivity analyses. To consider diagnostic reliability, we compared the group without ADHD with individuals with 1 adult ADHD diagnosis (model 7) and more than 1 adult ADHD diagnosis (model 8). We examined ADHD diagnosis as a static covariate (model 9), as ADHD is generally considered a neurodevelopmental disorder originating in early life. The adult ADHD interaction with psychostimulant medication exposure was examined (model 10). Among

individuals with adult ADHD, groups exposed vs unexposed to psychostimulants were compared (model 11).

Finally, in sensitivity analysis, to examine reverse causation,³⁵ the analysis was stratified by sequential durations of follow-up. Based on 3 successive 5-year intervals, the associations between ADHD and dementia risk were scrutinized (models 12-14). Attention-deficit/hyperactivity disorder was assumed to have a weaker association with dementia risk in the preclinical dementia stage when the assessment was performed long before the onset of dementia and to have a stronger association with dementia risk when the assessment was performed nearer to the dementia diagnosis. A stronger association in the later intervals rather than the earlier intervals of follow-up suggests that reverse causation occurs.

Results

Sample Characteristics

At the beginning of the follow-up, the sample of 109 218 participants had a mean (SD) age of 57.7 (5.5) years, 56 474 participants (51.7%) were female, and 52 744 participants (48.3%) were male (Table). The group with adult ADHD was younger than the group without adult ADHD (mean [SD] age, 55.7 [4.5] years vs 57.7 [5.5] years). Source population sample characteristics by the ADHD diagnostic status were computed (Table).

The follow-up period for incident dementia was 17.2 years. During follow-up, 730 participants (0.7%) received a diagnosis of adult ADHD, and 7726 (7.1%) received a diagnosis of dementia. A total of 163 of the 730 participants with ADHD (22.3%) received psychostimulant treatment (Table). The percentage of participants with an incident dementia diagnosis was 13.2% (96 of 730) among those classified with adult ADHD and 7.0% (7630 of 108 488) among those without adult ADHD (Figure 1). Rates of dementia per 10 000 person-years were estimated at 5.19 (95% CI, 4.20-6.34) for the group with adult ADHD and 1.44 (95% CI, 1.40-1.47) for the group without ADHD (eTable 2 in Supplement 1). The cumulative incidence curves showed that the group with an ADHD diagnosis had higher incident dementia rates compared with the group without an ADHD diagnosis. Among individuals with a diagnosis of ADHD, 42.9% (6 of 14) received a diagnosis of dementia at 85 years of age compared with 15.2% of individuals without ADHD (1223 of 8032). At 60 years of age, the corresponding figures were 1.6% (3 of 182) and 0.5% (382 of 72 116) (eFigure 3 in Supplement 1).

ADHD and the Risk of Dementia

The test of the departure from the proportional hazards assumption for the association between ADHD and the risk of incident dementia was not statistically significant ($\chi^2 = 2.42$; $P = .12$). In the primary analysis, the group with adult ADHD had a statistically significantly ($P < .001$) higher risk of incident dementia (unadjusted HR, 3.62 [95% CI, 2.92-4.49; $P < .001$]; adjusted HR, 2.77 [95% CI, 2.11-3.63; $P < .001$]; Figure 2) (adjusted model of all covariates is in eTable 3 in Supplement 1) compared with the group without ADHD.

Complementary Analyses

The robustness of the primary analysis was challenged in 14 complementary analyses by refitting the adjusted Cox proportional hazards regression model. The primary analytic model was refitted in subgroup analyses to examine the adult ADHD interactions with sex (model 1) and smoking status (model 2) and restricted by age at the beginning of the study to 60 years of age or younger (model 3) and older than 60 years of age (model 4). These results did not attenuate the conclusions of the primary results (Figure 3). In sensitivity analyses, results of modeling early-onset and late-onset dementia (models 5 and 6, respectively) did not attenuate the conclusions of the primary results. Sensitivity analysis of individuals without ADHD compared with those with a single and then more than 1 adult ADHD diagnosis (Figure 3; models 7 and 8, respectively) did not attenuate the conclusions based on the primary results. Diagnosis of ADHD as a static covariate was significantly

Table. Sample Characteristics

Variable classification	Total, No. (%) (N = 109 218)	ADHD unexposed, No. (%) (n = 108 488)	ADHD exposed, No. (%) (n = 730)
Dementia	7726 (7.1)	7630 (7.0)	96 (13.2)
Age in 2003, median (IQR), y	56.3 (53.0-62.0)	56.3 (53.0-62.0)	54.7 (52.0-58.5)
Sex			
Male	52 744 (48.3)	52 308 (48.2)	436 (59.7)
Female	56 474 (51.7)	56 180 (51.8)	294 (40.3)
SES			
Low	33 180 (30.4)	32 983 (30.4)	197 (27.0)
Medium	65 074 (59.6)	64 592 (59.5)	482 (66.0)
High	10 964 (10.0)	10 913 (10.1)	51 (7.0)
Smoker ^a			
Unexposed	86 905 (79.6)	86 430 (79.7)	475 (65.1)
Exposed	22 313 (20.4)	22 058 (20.3)	255 (34.9)
Depression ^a			
Unexposed	104 079 (95.3)	103 468 (95.4)	611 (83.7)
Exposed	5139 (4.7)	5020 (4.6)	119 (16.3)
Obesity ^a			
Unexposed	85 460 (78.2)	85 005 (78.4)	455 (62.3)
Exposed ^a	23 758 (21.8)	23 483 (21.6)	275 (37.7)
COPD ^a			
Unexposed	97 756 (89.5)	97 117 (89.5)	639 (87.5)
Exposed	11 462 (10.5)	11 371 (10.5)	91 (12.5)
Hypertension ^a			
Unexposed	44 787 (41.0)	44 537 (41.1)	250 (34.2)
Exposed	64 431 (59.0)	63 951 (58.9)	480 (65.8)
Atrial fibrillation ^a			
Unexposed	99 955 (91.5)	99 281 (91.5)	674 (92.3)
Exposed	9263 (8.5)	9207 (8.5)	56 (7.7)
Heart failure ^a			
Unexposed	105 416 (96.5)	104 704 (96.5)	712 (97.5)
Exposed	3802 (3.5)	3784 (3.5)	18 (2.5)
IHD ^a			
Unexposed	89 966 (82.4)	89 373 (82.4)	593 (81.2)
Exposed	19 252 (17.6)	19 115 (17.6)	137 (18.8)
Cerebrovascular disease ^a			
Unexposed	93 480 (85.6)	92 876 (85.6)	604 (82.7)
Exposed	15 738 (14.4)	15 612 (14.4)	126 (17.3)
Diabetes ^a			
Unexposed	79 993 (73.2)	79 484 (73.3)	509 (69.7)
Exposed	29 225 (26.8)	29 004 (26.7)	221 (30.3)
Parkinson disease ^a			
Unexposed	107 014 (98.0)	106 304 (98.0)	710 (97.3)
Exposed	2204 (2.0)	2184 (2.0)	20 (2.7)
TBI ^a			
Unexposed	108 377 (99.2)	107 657 (99.2)	720 (98.6)
Exposed	841 (0.8)	831 (0.8)	10 (1.4)
Migraine ^a			
Unexposed	103 557 (94.8)	102 906 (94.9)	651 (89.2)
Exposed	5661 (5.2)	5582 (5.1)	79 (10.8)
MCI ^a			
Unexposed	108 314 (99.2)	107 608 (99.2)	706 (96.7)
Exposed	904 (0.8)	880 (0.8)	24 (3.3)
Psychostimulant ^a			
Unexposed	107 868 (98.8)	107 301 (98.9)	567 (77.7)
Exposed	1350 (1.2)	1187 (1.1)	163 (22.3)

Abbreviations: ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; IHD, ischemic heart disease; MCI, mild cognitive impairment; SES, socioeconomic status; TBI, traumatic brain injury.

^a Exposure is at any time point during follow-up.

associated with dementia risk, but the magnitude of the effect size was reduced compared with the primary analysis (Figure 3; model 9). There was no clear association between ADHD and dementia risk among those with psychostimulant medication exposure (Figure 3; models 10 and 11).

To examine reverse causation, the analysis was stratified by 3 sequential 5-year successive follow-up durations. The models did not attenuate the conclusion based on the results of the primary model. However, the closer the duration was to the dementia diagnosis, the higher the HR that quantified the association between ADHD and the risk of dementia (Figure 3; models 12-14).

Figure 2. Primary Analysis of the Association Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and the Risk of Dementia

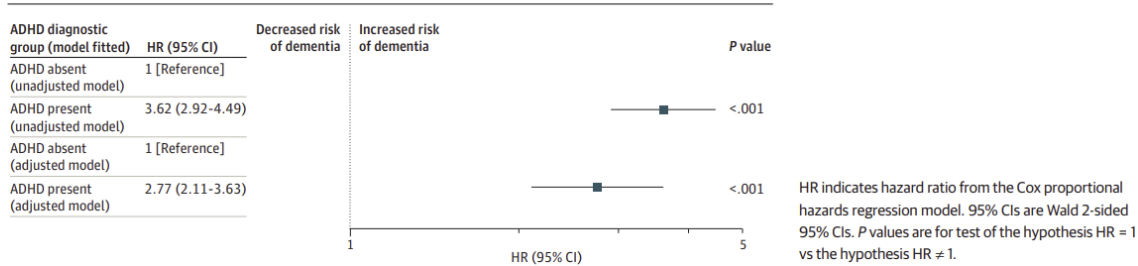
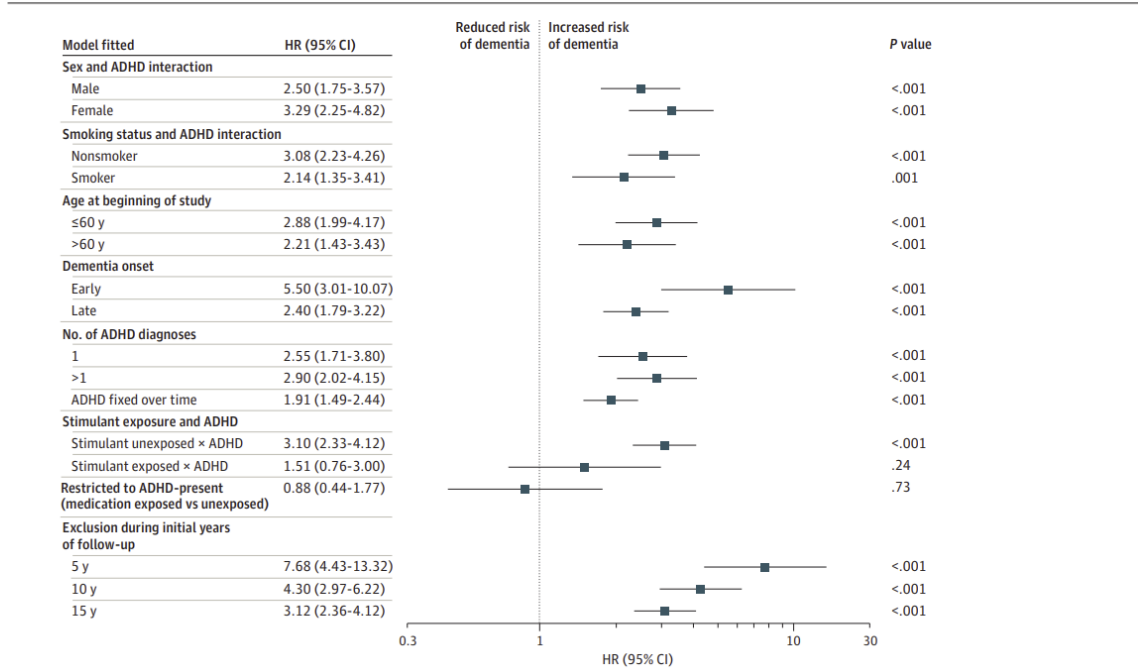


Figure 3. Complementary Analysis of the Association Between Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) and the Risk of Dementia



Discussion

This prospective cohort study examined the association between adult ADHD and dementia risk. The present study results showed that an adult ADHD diagnosis was associated with a 2.77-fold increased risk of incident dementia. Complementary analyses generally supported this association.

The present study finding that adult ADHD is associated with a higher dementia risk is consistent with most,¹⁴⁻¹⁷ but not all,¹⁸ prior epidemiologic studies. It may be plausible that adult ADHD reflects a brain pathobiological process that reduces the ability to compensate for the effects of later-life neurodegenerative and cerebrovascular processes. Less cognitive and brain reserve may result in pathobiological processes of ADHD that, in turn, reduce compensatory abilities. This explanation is consistent with our findings that show, for the first time to our knowledge, that the association between adult ADHD and dementia risk showed mild evidence of reverse causation.

There are different interpretations of the finding that adult ADHD treated with psychostimulant medication was not clearly associated with an increased dementia risk. It is possible that ADHD treated with medication reflects more severe ADHD compared with ADHD not treated with prescribed psychostimulants, which may reflect milder symptoms or even a less-accurate diagnosis. Also, ADHD is a chronic condition and may have negative long-term sequelae when untreated. Hence, the lack of association among individuals exposed to psychostimulants contradicts the conclusion that ADHD is associated with dementia risk. Alternatively, one may accept our ADHD ascertainment procedures. Among patients with adult ADHD, psychostimulant exposure is uncommon (22.3% in our study and less elsewhere⁵). The ADHD medication and diagnosis combination is 0.5% (567 of 109 218), possibly an underestimate of adult ADHD. Also, psychostimulants are cognitive enhancers hypothesized to reduce dementia risk.¹⁹ In addition, our study results should be interpreted within the broader literature that generally supports the association between adult ADHD and dementia.¹⁴⁻¹⁷ Seen this way, including psychostimulants in the association between adult ADHD and dementia risk may account for confounding by medication. That said, future research is necessary, including the assessment of adult ADHD symptom severity, to examine the role of psychostimulant medication in old age.

Limitations

Our study has noteworthy limitations. We lacked information on childhood-onset ADHD. However, adult and childhood ADHD groups have different profiles,⁵⁻⁷ and epidemiologic evidence indicates that few instances of childhood ADHD are associated with adult ADHD.⁵ Hence, our findings aim to be relevant to adult ADHD and not childhood ADHD. Similarly, the rate of adult ADHD may be underascertained in the present study. The prevalence of adult ADHD in meta-analysis was estimated at 0.2% based on clinical diagnoses, 0.1% based on treatment rates, and 2.2% based on research diagnoses.³⁶ Also, a recent epidemiological study of ADHD and dementia based on the strengths of the Swedish registry-based data classified 0.3% of the population with adult ADHD.¹⁷ Hence, the rate of adult ADHD of 0.7% based on clinical diagnoses that likely require clinical attention observed in the current data exceeds that found in other high-quality, registry-based studies of the prevalence³⁶ and incidence¹⁷ of adult ADHD. Also, we were unable to examine the symptoms of ADHD (eg, inattention). In our study, we documented aspects that were potentially associated with the reliability of the ascertainment of ADHD. Namely, we pointed out the requirements of professional training, neuropsychological testing, and clinical impressions. In sensitivity analysis, we observed that the results were not attenuated by considering individuals with single or multiple ADHD diagnoses. Nonetheless, this study relies on clinical, not research, diagnoses.

There was no clear association between adult ADHD and dementia among individuals with ADHD who received psychostimulant medications. Due to the underdiagnosis of dementia as well as bidirectional misdiagnosis, this association requires further study before causal inference is plausible. There are multiple risks (eg, increased blood pressure or heart rate)³⁷ and benefits (eg, reduced risk of accidents and injuries)³⁸ to weigh before considering psychostimulant medication as a dementia

prevention strategy. Future research is warranted to study the possible efficacy and adverse effects of psychostimulant medication in old age, before translation to the clinic can be considered.¹²

Dementia was most probably underascertained in our study. It seems, however, unlikely that the underascertainment of dementia would reduce the effect sizes of the study risk estimates to null. Also, the rate of dementia in our data resembles that in other nations.²⁴ Attention-deficit/hyperactivity disorder may be associated with dementia owing to other factors (eg, apathy, apolipoprotein E epsilon 4 allele [APOE ε4]). However, the study covariates were chosen based on conditions that were previously found to be associated with ADHD and dementia (ie, met the definition of a confounder [unlike APOE ε4, which has not been associated with ADHD risk]).

In our data, it was not possible to assess lifelong low academic achievement and cognitive reserve. Also, we could not distinguish cognitive impairment due to lifelong low academic achievement that may result in an impaired cognitive reserve or due to incipient later-life neurodegenerative or cerebrovascular disease. Based on observational data, such as those in our study, causal inference is traditionally considered not possible. Nonetheless, we implemented inverse probability weighting to account for confounding bias. In addition, the increase in the association between ADHD and dementia at shorter lag times in the analysis of reverse causation suggests that there may be some diagnostic overlap. However, the reverse causation analyses did not attenuate the results of the primary analysis at any time interval.

Conclusions

In this cohort study of 109 218 participants followed up to 17.2 years, after adjustment for 18 potential sources of confounding, the primary analysis indicated that an adult ADHD diagnosis was associated with a 2.77-fold increased dementia risk. Complementary analyses generally did not attenuate the conclusion of the primary analysis. This finding suggests that policy makers, caregivers, patients, and clinicians may wish to monitor ADHD in old age reliably.

ARTICLE INFORMATION

Accepted for Publication: September 2, 2023.

Published: October 17, 2023. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.38088

Open Access: This is an open access article distributed under the terms of the [CC-BY License](#). © 2023 Levine SZ et al. *JAMA Network Open*.

Corresponding Author: Stephen Z. Levine, PhD, School of Public Health, University of Haifa, 199 Aba Khoushy Ave, Mount Carmel, Haifa, Israel, POB: 3338, zip code: 3103301 (slevine@univ.haifa.ac.il).

Author Affiliations: School of Public Health, University of Haifa, Haifa, Israel (Levine, Weinstein); Department of Gerontology, University of Haifa, Haifa, Israel (Rotstein); Mental Health, Meuhedet Health Services, Tel Aviv, Israel (Kodesh); Department of Community Mental Health, University of Haifa, Haifa, Israel (Kodesh); Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, New York (Sandin, Reichenberg); Department of Medical Epidemiology and Biostatistics, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden (Sandin); Dornsife School of Public Health, Drexel University, Philadelphia, Pennsylvania (Lee); The Herbert and Jacqueline Krieger Klein Alzheimer's Research Center, Brain Health Institute, Rutgers University, Piscataway, New Jersey (Schnaider Beerl).

Author Contributions: Dr Levine had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Concept and design: Levine, Kodesh.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: Levine, Rotstein, Sandin, Lee, Weinstein, Schnaider Beerl, Reichenberg.

Drafting of the manuscript: Levine, Reichenberg.

Critical review of the manuscript for important intellectual content: All authors.

Statistical analysis: Levine, Sandin.

Administrative, technical, or material support: Levine, Rotstein, Kodesh.

Supervision: Levine, Reichenberg.

Conflict of Interest Disclosures: None reported.

Funding/Support: Dr Rotstein received funding from the Israeli National Insurance Institute (grant 62869).

Role of the Funder/Sponsor: The funding source had no role in the design and conduct of the study; collection, management, analysis, and interpretation of the data; preparation, review, or approval of the manuscript; and decision to submit the manuscript for publication.

Data Sharing Statement: See Supplement 2.

REFERENCES

1. Knopman DS, Amieva H, Petersen RC, et al. Alzheimer disease. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):33. doi:10.1038/s41572-021-00269-y
2. 2022 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2022;18(4):700-789. doi:10.1002/alz.12638
3. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020;396(10248):413-446. doi:10.1016/S0140-6736(20)30367-6
4. Global action plan on the public health response to dementia 2017-2025. World Health Organization. December 7, 2017. Accessed May 30, 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/global-action-plan-on-the-public-health-response-to-dementia-2017--2025>
5. Moffitt TE, Houts R, Asherson P, et al. Is adult ADHD a childhood-onset neurodevelopmental disorder? evidence from a four-decade longitudinal cohort study. *Am J Psychiatry*. 2015;172(10):967-977. doi:10.1176/appi.ajp.2015.14101266
6. Agnew-Blais JC, Polanczyk GV, Danese A, Wertz J, Moffitt TE, Arseneault L. Evaluation of the persistence, remission, and emergence of attention-deficit/hyperactivity disorder in young adulthood. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(7):713-720. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0465
7. Caye A, Rocha TB, Anselmi L, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder trajectories from childhood to young adulthood: evidence from a birth cohort supporting a late-onset syndrome. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(7):705-712. doi:10.1001/jamapsychiatry.2016.0383
8. Zhang L, Du Rietz E, Kuja-Halkola R, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder and Alzheimer's disease and any dementia: a multi-generation cohort study in Sweden. *Alzheimers Dement*. 2022;18(6):1155-1163. doi:10.1002/alz.12462
9. Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol*. 2014;13(8):788-794. doi:10.1016/S1474-4422(14)70136-X
10. Spencer TJ, Faraone SV, Tarko L, McDermott K, Biederman J. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes in adults. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202(10):725-731. doi:10.1097/NMD.0000000000000191
11. Nigg JT. Attention-deficit/hyperactivity disorder and adverse health outcomes. *Clin Psychol Rev*. 2013;33(2):215-228. doi:10.1016/j.cpr.2012.11.005
12. Kooij JJS, Bijlenga D, Salerno L, et al. Updated European Consensus Statement on diagnosis and treatment of adult ADHD. *Eur Psychiatry*. 2019;56:14-34. doi:10.1016/j.eurpsy.2018.11.001
13. Fischer BL, Gunter-Hunt G, Steinhafel CH, Howell T. The identification and assessment of late-life ADHD in memory clinics. *J Atten Disord*. 2012;16(4):333-338. doi:10.1177/1087054711398886
14. Tzeng NS, Chung CH, Lin FH, et al. Risk of dementia in adults with ADHD: a nationwide population-based cohort study in Taiwan. *J Atten Disord*. 2019;23(9):995-1006. doi:10.1177/1087054717714057
15. Fluegge K, Fluegge K. Antecedent ADHD, dementia, and metabolic dysregulation: a U.S. based cohort analysis. *Neurochem Int*. 2018;112:255-258. doi:10.1016/j.neuint.2017.08.005
16. Golimstok A, Rojas JI, Romano M, Zurrú MC, Doctorovich D, Cristiano E. Previous adult attention-deficit and hyperactivity disorder symptoms and risk of dementia with Lewy bodies: a case-control study. *Eur J Neurol*. 2011;18(1):78-84. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03064.x
17. Dobrosavljevic M, Zhang L, Garcia-Argibay M, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a population-based register study. *Eur Psychiatry*. 2021;65(1):1-19.
18. Ivanchak N, Abner EL, Carr SA, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood is associated with cognitive test profiles in the geriatric population but not with mild cognitive impairment or Alzheimer's disease. *J Aging Res*. 2011;2011:729801. doi:10.4061/2011/729801
19. Kishi T, Sakuma K, Iwata N. Efficacy and safety of psychostimulants for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacopsychiatry*. 2020;53(3):109-114. doi:10.1055/a-1076-8228

20. Kodesh A, Sandin S, Reichenberg A, et al. Exposure to antidepressant medication and the risk of incident dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019;27(11):1177-1188. doi:10.1016/j.jagp.2019.05.019
21. World Health Organization. *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification (ICD-9-CM)*. World Health Organization; 2000.
22. World Health Organization. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10)*. World Health Organization; 2016.
23. Kodesh A. Prevalence and comorbidities of dementia in Israel: a nationally representative cohort study. *Int Psychogeriatr*. 2019;31(7):1059-1063. doi:10.1017/S1041610218001461
24. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri CP. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement*. 2013;9(1):63-75. doi:10.1016/j.jalz.2012.11.007
25. Levine SZ, Rotstein A, Goldberg Y, Reichenberg A, Kodesh A. Opioid exposure and the risk of dementia: a national cohort study. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023;31(5):315-323. doi:10.1016/j.jagp.2022.05.013
26. Greenland S, Morgenstern H. Ecological bias, confounding, and effect modification. *Int J Epidemiol*. 1989;18(1):269-274. doi:10.1093/ije/18.1.269
27. Gao S, Hendrie HC, Hall KS, Hui S. The relationships between age, sex, and the incidence of dementia and Alzheimer disease: a meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(9):809-815. doi:10.1001/archpsyc.55.9.809
28. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification. World Health Organization. 2003. Accessed January 9, 2023. <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
29. Windeler J, Lange S. Events per person year—a dubious concept. *BMJ*. 1995;310(6977):454-456. doi:10.1136/bmj.310.6977.454
30. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival Analysis: A Self-Learning Text*. 3rd ed. Springer; 2010.
31. Commenges D, Letenneur L, Joly P, Alioum A, Dartigues JF. Modelling age-specific risk: application to dementia. *Stat Med*. 1998;17(17):1973-1988. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(19980915)17:17<1973::AID-SIM892>3.0.CO;2-5
32. van der Wal WM, Geskus RB. ipw: an R package for inverse probability weighting. *J Stat Softw*. 2011;43(13):1-23. doi:10.18637/jss.v043.i13
33. Central Bureau of Statistics of Israel. *Statistical Abstract of Israel*. Central Bureau of Statistics of Israel; 2001.
34. Therneau TM, Grambsch PM. *Modeling Survival Data: Extending the Cox Model*. Springer; 2000. doi:10.1007/978-1-4757-3294-8
35. Kivimäki M, Luukkonen R, Batty GD, et al. Body mass index and risk of dementia: analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement*. 2018;14(5):601-609. doi:10.1016/j.jalz.2017.09.016
36. Dobrosavljevic M, Solares C, Cortese S, Andershed H, Larsson H. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020;118:282-289. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.07.042
37. Cortese S. Pharmacologic treatment of attention deficit-hyperactivity disorder. *N Engl J Med*. 2020;383(11):1050-1056. doi:10.1056/NEJMra1917069
38. Boland H, DiSalvo M, Fried R, et al. A literature review and meta-analysis on the effects of ADHD medications on functional outcomes. *J Psychiatr Res*. 2020;123:21-30. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.01.006

SUPPLEMENT 1.

eTable 1. Diagnoses in the Data

eTable 2. Rates by 10,000 Person-Years

eTable 3. Cox Proportional Hazards Regression Model From the Primary Analysis With All Study Covariates

eFigure 1. Reverse Causation Illustrated

eFigure 2. Follow-Up Time Illustration in the Survival Analysis

eFigure 3. Cumulative Incidence Plot

eReferences.

SUPPLEMENT 2.

Data Sharing Statement