

Kognitivno propadanje kod žena ili starenje mozga?

Cognitive Decline in Women or Brain Aging?

GORDANA RUBEŠA^{1,2}

¹Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci; ²Klinički bolnički centar Rijeka

SAŽETAK _____Kognitivno zdravlje omogućuje svakom pojedincu adekvatan uvid u svoje sposobnosti i dobru prilagodbu svojih kognitivnih, emocionalnih i bihevioralnih funkcija na različite životne događaje. Svaki pojedinac ne održava jednako dugo svoje kognitivno zdravlje jer ljudski mozak u pojedinaca stari različitim brzinom. Kod nekih se bilježi brzi kognitivni pad, dok drugi zadržavaju kognitivne funkcije duže od tipičnih za životnu dob. Još su evolucijski teoretičari predvidjeli da bi ženski mozak mogao biti mlađi u usporedbi s muškim, a recentna istraživanja sugeriraju da je tome tako zbog manjeg gubitka cerebralnog protoka krvi nakon puberteta, veće moždane glikolize tijekom mlađe odrasle dobi, manjeg gubitka ekspresije gena povezanih sa sintezom proteina tijekom starenja te značajno kasnijom vršnom točkom ekspresije moždanih gena. Čimbenici identificirani kao pogoršavajući rizik za starenje i kognitivno propadanje uključuju depresiju, dijabetes tipa 2, hipertenziju srednjih godina, pretilost u srednjim godinama, pušenje kod muškaraca, ali ne i žena, tjelesnu neaktivnost i niska obrazovna postignuća, smrt roditelja u ranoj dobi i kronične poremećaje spavanja u srednjim godinama. Zaštitni faktori koji se povezuje s mlađim izgledom mozga su: godine obrazovanja, tjelesna vježba, vježbanje meditacije, socijalna aktivnost, konzumiranje umjerenih količina alkohola, adekvatna prehrana (mediteranska, nordijska, DASH i MIND), tj. prehrane povezane s malim udjelom masti uz prisustvo korisnih mikronutrijenata kao što su vitamin B, željezo i mnogi polifenoli. U mnogim istraživanjima dokazano je kako je obrazovanje najveći nebiološki čimbenik zaštite kognitivnog propadanja u starijoj dobi. Pouzdan biomarker starenja još uvijek ne postoji, ali nedavno su razvijene multivarijatne metode za definiranje statističkih modela zdravog starenja mozga. Tako se kronološka dob zdravih osoba može predvidjeti korištenjem analize *neuroimaging* podataka s pomoću strojnog učenja.

KLJUČNE RIJEČI: mozak, starenje, kognicija, žene

SUMMARY _____Cognitive health enables each individual to have adequate insight into their abilities and a good adaptation of their cognitive, emotional and behavioral functions to various life events. Each individual does not maintain their cognitive health for the same length of time because the human brain ages at different rates in every individual. Some have a rapid cognitive decline, while others retain cognitive functions longer than is typical for their age. Even evolutionary theorists predicted that the female brain might be younger compared to male, and recent research suggests that this is due to lesser loss of cerebral blood flow after puberty, greater brain glycolysis during young adulthood, lesser loss of expression of genes related to protein synthesis during aging, and a significantly later peak of brain gene expression. Factors identified as exacerbating risk for aging and cognitive decline include depression, type-2 diabetes, midlife hypertension, midlife obesity, smoking in men but not women, physical inactivity and low educational attainment, early parental death, and chronic sleep disorders in middle age. Protective factors associated with a younger appearance of the brain are: years of education, physical exercise, practicing meditation, social activity, consumption of moderate amounts of alcohol, adequate diet (Mediterranean, Nordic, DASH and MIND), i.e. diet associated with a low proportion of fat and with the present beneficial micronutrients such as vitamin B, iron and many polyphenols. It has been proven in many studies that education is the greatest non-biological factor in the protection of cognitive decline in old age. A reliable biomarker of aging still does not exist, but recently multivariate methods have been developed to define statistical models of healthy brain aging. Thus, the chronological age of healthy individuals can be predicted using machine learning analysis of neuroimaging data.

KEY WORDS: brain, aging, cognition, female

Uvod

Prema Hendrieju i suradnicima (1), „kognitivno zdravlje je razvoj i očuvanje višedimenzionalne kognitivne strukture koja omogućuje starijim osobama da zadrže društvenu povezanost, trajni osjećaj svrhe i sposobnosti da funkcioniraju neovisno, omogućuje funkcionalni oporavak od bolesti ili ozljeda i da se nose s rezidualnim funkcionalnim deficitima”. Glavne značajke uključuju mentalne sposobnosti, stečene vještine i sposobnost njihove primjene za dovršavanje svrhovitog zadatka/aktivnosti (2). Kognitivno zdravlje

uključuje razmišljanje, učenje i pamćenje, uz druge aspekte kao što su motorička funkcija činjenja i kontroliranja pokreta, uključujući ravnotežu, emocionalnu funkciju tumačenja i reagiranja na emocije i taktilnu funkciju poput osjećaja i reagiranja na osjete dodira. Dobro zdravlje mozga omogućuje pojedincima da shvate svoje sposobnosti i prilagode svoje kognitivno, psihološko, emocionalno i bihevioralno funkcioniranje u skladu s različitim životnim događajima kako bi se optimalno nosili s njima.

Još su evolucijski teoretičari predvidjeli da bi ženski mo-

zak mogao biti mlađi u usporedbi s muškim, ali ograničena istraživanja, uglavnom *post mortem* transkripcijska analiza, bila su u dijelu istraživanja kontradiktorna. Recentna znanstvena istraživanja ipak ukazuju na biološke razlike starenja između muškog i ženskog mozga te impliciraju važnost spolno specifičnih medicinskih tretmana (3 – 6).

U radu Goyal i suradnika (3) nameće se zaključak kako je ženski mozak mlađi od muškog mozga jer ima nižu metaboličku dob (metabolička neotenija) u odnosu na njihovu kronološku dob. Istraživanje sugerira da je ženski mozak oko 3,8 godina mlađi od svoje kronološke dobi, a muški mozak 2,4 godine stariji. Mlađa metabolička dob mozga kod žena tijekom odrasle dobi sugerira na moguće spolne razlike u starenju mozga. Ipak, treba istaći da metaboličke razlike između ženskog i muškog mozga još uvijek nisu u potpunosti razjašnjene (7). Glavna zamjerka istraživanjima metabolizma u mozgu je da su uglavnom temeljena na proučavanju procesa glikolize koji čini samo mali dio, oko 10 % cjelokupnoga moždanog metabolizma u odraslom mozgu. Postoje i brojne varijable koje utječu na proces glikolize kao što su dob, regije mozga (8), aktivnost mozga (9) i neurodegeneracija mozga (10).

Starenje mozga

Starenje ljudskog mozga različito je u svakog pojedinca. Ljudi stare različitom brzinom zbog genetskih i okolišnih utjecaja. Kod nekih se bilježi brzi kognitivni pad, dok drugi zadržavaju kognitivne funkcije dulje nego što je tipično za životnu dob.

Što to utječe na starenje mozga? Kod ljudi je normalno starenje povezano s padom metabolizma u mozgu (11 – 14). Dokazi pokazuju da kako mozak stari, njegov se metabolizam u mirovanju postupno mijenja i prelazi s mješavine neoksidativne i oksidativne upotrebe glukoze na pretežno oksidativni metabolizam (14, 15). Razlozi ovoga metaboličkog fenomena starenja mozga još uvijek su nerazjašnjeni.

Stariji ljudi normalnog procesa starenja, uz prethodni normalni razvoj, relativno dobro rješavaju rutinske, automatizirane i visoko uvježbane zadatke, no lošije rješavaju zadatke koji zahtijevaju korištenje netom dobivenih informacija ili donošenje novih zaključaka te izvođenje apstrakcija iz tih informacija (16).

Specifičnosti starenja mozga u žena

Dosadašnja genetska istraživanja ukazuju da kod žena postoji manje promjena u genima koji se odnose na proizvodnju energije i sintezu proteina, a koje se povezuju sa starenjem (17). Povećana ekspresija gena povezana sa starenjem, povezana je s imunološkim sustavom i reaktivnim promjenama na okolišne stresore (18). Utvrđeno je da se najveće promjene u moždanom transkriptomu (set svih RNK molekula, uključujući iRNK, rRNK, tRNK i ostale nekodirajuće

RNK) javljaju kasnije kod ženskog nego kod muškog spola i u ljudi i u miševa (19).

U žena je manji gubitak cerebralnog protoka krvi nakon pu- berteta (20) i imaju veću moždanu glikolizu tijekom mlade odrasle dobi (21).

Iako Goyal i suradnici (3) u svom radu nameću zaključak kako je ženski mozak mlađi od muškoga zbog niže metaboličke dobi, implikacije metaboličke aktivnosti karakteristične za mlađu životnu dob u ženskom mozgu s obzirom na neurodegenerativne bolesti zahtijevaju daljnje istraživanje. Intrigantna je hipoteza da bi veća metabolička aktivnost karakteristična za mlađu životnu dob u ženskom mozgu mogla osigurati određeni stupanj otpornosti na promjene pove- zane sa starenjem. Jack i suradnici (22) su objavili rezultate svoga kohortnog istraživanja u kojem su istaknuli dokaze za manji pad pamćenja i atrofiju hipokampusu kod žena tije- kom starenja u odnosu na muškarce. Slično, u Baltimorskoj longitudinalnoj studiji starenja rezultati su pokazali da žene imaju veću otpornost na kognitivni pad povezan sa stare- njem u starijoj odrasloj dobi od svojih muških kolega (23). Pojačana glikoliza u mozgu odrasle žene mogla bi objasniti dio ove otpornosti jer je aerobna glikoliza mozga uključena u učenje i rast aksona (24).

Starenje mozga i pad kognitivnih sposobnosti

Kod zdravih osoba pad kognitivnih sposobnosti javlja se s godinama i napreduje kroz cijeli život. Mehanizmi normalnog starenja, poput oksidativnog stresa i oštećenja slobodnim radikalima, neuroupale i vaskularne disfunkcije slični su onima koji doprinose razvoju neuroloških bolesti. Neurološki aspekti starenja, kao što su kognitivni pad i demencija, posebno su štetni za opće zdravlje i dobrobit pojedinca (25). Opće je poznato da se struktura mozga mijenja tijekom živo- ta, kao i kognitivne sposobnosti (26). Slikovni prikazi mozga (engl. *neuroimaging*) moćan su alat za dobivanje *in vivo* po- dataka o starenju mozga (27).

Pouzdan biomarker starenja, koji identificira pojedince koji odstupaju od putanje zdravog starenja mozga, mogao bi imati veliku korist u naporima u borbi protiv neurode- generacije povezane sa starenjem i njezinim posljedicama. Nedavno su razvijene multivarijatne metode za definiranje statističkih modela zdravog starenja mozga. Tako se krono- loška dob zdravih osoba može predvidjeti korištenjem ana- lize *neuroimaging* podataka s pomoću strojnog učenja (28). Ova nam metoda može otkriti je li mozak mlađi ili stariji od svoje kronološke dobi. Tako rabeći ovu metodu možemo uočiti odstupanja u različitim kognitivnim bolestima kao što su: Alzheimerova bolest (29), blago kognitivno oštećenje (30), shizofrenija (31) i kognitivna oštećenja nakon traumatske ozljede mozga (32), u odnosu na zdravo starenje mozga. Tako rano prepoznavanje morfologije mozga koja odstup

od normalnog obrasca starenja, kao što je to, primjerice, u Alzheimerovoj bolesti, otvara mogućnost da ranim intervencijama poboljšamo kliničke ishode. Tako bi se ovakvo neuroslikovno mjerenje mozga koje predviđa dob mozga moglo rabiti kao biomarker starenja.

Iako je pad kognitivnog funkcioniranja čest u starijoj životnoj dobi, postoji kontroverza oko toga postoji li značajan pad kognitivnih sposobnosti u srednjim godinama. Inverzne povezanosti između dobi i kognitivnog funkcioniranja uočene su u analizama podataka odraslih osoba srednje dobi (33). Longitudinalni padovi kognitivnih sposobnosti unutar osobe nisu dosljedno dokumentirani u osoba mladih od 60 godina (34). Jedna velika studija koja je procjenjivala kognitivnu izvedbu 3 puta tijekom 10 godina, pokazala je longitudinalni pad kognitivne izvedbe u srednjoj životnoj dobi, iako sporijom stopom nego kod starijih odraslih (35). Fenomen učenja iz ponovljenog testiranja odavno je prepoznat kao prepreka procjeni temeljne longitudinalne promjene u kognitivnom učinku te se smatra da dovodi do podcjenjivanja, čak i maskiranja stvarnoga kognitivnog pada (36).

Kod žena srednjih godina koje prolaze kroz prijelaz u menopauzu rezultati jednoga velikog longitudinalnog istraživanja pokazali su čvrste dokaze početka procesa kognitivnog starenja kod sredovječnih žena, s osobitim naglaskom na smanjenje brzine obrade podataka i verbalno radno pamćenje (37).

Nadalje, spolne razlike u razvoju i napredovanju patoloških procesa, kao što su taloženje amiloida ili tau proteina u Alzheimerovoj demenciji, te u kliničkom prepoznavanju kognitivnog oštećenja, vjerojatno će dodatno zakomplikirati razumijevanje na koji način spol utječe na razvoj demencije (4).

Rizični čimbenici starenja mozga

Čimbenici identificirani kao pogoršavajući rizik za starenje uključuju depresiju, dijabetes tipa 2, hipertenziju srednjih godina, pretilost u srednjim godinama, pušenje, tjelesnu neaktivnost i nisko obrazovno postignuće (38).

Kod muškaraca bi pušenje moglo biti rizični čimbenik za kognitivni pad (39). Naime, uočen je brži kognitivni pad kod tada trenutnih pušača nego što je to bio slučaj kod osoba koje nikad nisu pušile. Isto nije dokazano za ženski spol.

Postoje neki dokazi koji upućuju na to da događaji kao što su smrt roditelja u ranoj dobi i kronični poremećaji spavanja u srednjim godinama također mogu pridonijeti povećanom riziku od razvoja demencije (40).

Važnost kardiovaskularnih metaboličkih čimbenika rizika kao što su pretilost i hipertenzija, pušenje i tjelesna neaktivnost koji se razvijaju u srednjoj životnoj dobi sugeriraju da su preventivni pristupi potrebni za ciljnu populaciju u 40-im i 50-im godinama, puno prije nego što razviju demenciju. Podudarnost rizika od demencije s kardiovaskularnim rizikom

i rizikom od dijabetesa sugerira da bi se demencija mogla uključiti u postojeće programe upravljanja nezaraznim bolestima u primarnoj zdravstvenoj zaštiti i širim javnozdravstvenim programima (40).

Ovi rezultati otvaraju mogućnosti korištenja novih pristupa za prevenciju, liječenje ili upravljanje poremećajima povezanim sa starenjem i održavanju dobre kvalitete života osoba starije odrasle dobi.

Zaštitni čimbenici starenja mozga

Zaštitni čimbenici koji se povezuju s mlađim izgledom mozga su: godine obrazovanja i tjelovježba (41), vježbanje meditacije (42), uključenost u zajednicu, socijalna mreža i socijalna interakcija (43). Starije osobe koje su socijalno aktivnije pokazuju slabije naznake kognitivnog pada u odnosu na manje socijalno aktivne starije osobe (43) i manji rizik od oboljenja od demencije (44).

Rezultati nekih istraživanja ukazuju na pozitivne učinke konzumiranja umjerenih količina alkohola na prevenciju kognitivnog pada u starijoj dobi (45). Ovi rezultati nikako ne bi trebali poticati starije osobe na konzumaciju alkohola.

U literaturi se nalaze i dokazi o ulozi prehrane u sprječavanju kognitivnog pada kod starijih osoba. U prehrani fokus je uglavnom bio na ulozi prehrane u razvoju mozga u ranim godinama. Postoji snažna potreba za utvrđivanjem uloge prehrane i čimbenika prehrane na kognitivni pad povezan sa starenjem. Iako podatci o učinku dijete s visokim udjelom bjelanjčevina nisu dosljedni, dijeta s niskim udjelom masti štite od kognitivnog pada. Nekoliko mikronutrijenata poput vitamina B skupine i željeza, kao i mnogi polifenoli, igraju ključnu ulogu u kognitivnom zdravlju. Mediteranska, nordijska, DASH (engl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*) i MIND (engl. *Mediterranean-DASH Intervention for Neurodegenerative Delay*) prehrana povezane su s manjim rizikom od kognitivnog pada i demencije. Odnos između crijevnog mikrobioma i funkcije mozga kroz osovinu crijeva-mozak doveo je do pojave podataka o korisnim učincima prehranbenih vlakana i probiotika za upravljanje crijevnim mikrobima. Pristup „cjelovite prehrane“ kao i razine unosa makronutrijenata i mikronutrijenata koji imaju zaštitne učinke protiv kardiovaskularnih bolesti najvjerojatnije će biti učinkoviti i protiv neurodegenerativnih poremećaja. Mlada odrasla dob i srednja dob ključna su razdoblja za određivanje kognitivnog zdravlja u starijoj dobi (46).

U mnogim istraživanjima dokazano je kako je obrazovanje najveći nebiološki čimbenik koji negativno korelira s kognitivnim padom u starijoj dobi (47). Postoji nekoliko objašnjenja utjecaja obrazovanja na sporiji kognitivni pad u starijoj životnoj dobi. Prvenstveno, obrazovanje može služiti kao poticaj za bolji socioekonomski status, bolju prehranu te ponašanja koja su povoljnija za zdravlje. Nadalje, povećana moždana aktivnost kao rezultat obrazovanja može povećati

razgranatost dendrita i njihov rast kao i rast broja sinapsi te može dovesti do ostalih povoljnih neurokemijskih strukturalnih promjena u središnjemu živčanom sustavu. Treće, obrazovanje može utjecati na prevenciju gubitka sposobnosti za učenjem (48).

Zaključak

Postoje brojne teorije o starenju mozga i njegovu kognitivnom propadanju, ali svaka od njih ima svoje prednosti i nedostatke. Većina ističe da postoje individualne razlike

u održavanju kognitivnog zdravlja i brzini starenja mozga. Jednako tako postoje i brojna istraživanja o čimbenicima koji preveniraju starenje i kognitivno propadanje mozga. Znanstvena literatura sugerira da postoje i spolne razlike u starenju mozga te da je ženski mozak mlađi od muškog. Rezultati istraživanja ukazuju na potrebu širenja javnozdravstvenih programa s programima prevencije, liječenja ili upravljanja poremećajima koji su povezani sa starenjem mozga.

LITERATURA

- Hendrie HC, Albert MS, Butters MA, Gao S, Knopman DS, Launer LJ i sur. The NIH Cognitive and Emotional Health Project. Report of the Critical Evaluation Study Committee. *Alzheimers Dement*. 2006 Jan;2(1):12-32. doi: 10.1016/j.jalz.2005.11.004.
- Centers for Disease Control and Prevention and the Alzheimer's Association. The Healthy Brain Initiative: A National Public Health Road Map to Maintaining Cognitive Health. Chicago, IL: Alzheimer's Association. 2007: Dostupno na: https://www.alz.org/media/Documents/Healthy_Brain_Initiative_Road_Map_2023_2027.pdf. Datum pristupa: 25. 11. 2024.
- Goyal MS, Blazey TM, Su Y, Couture LE, Durbin TJ, Bateman RJ i sur. Persistent metabolic youth in the aging female brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Feb 19;116(8):3251-3255. doi: 10.1073/pnas.1815917116. Epub 2019 Feb 4. Erratum in: *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Mar 12;116(11):5198. doi: 10.1073/pnas.1902264116.
- Ferretti MT, Iulita MF, Cavedo E, Chiesa PA, Schumacher Dimmech A, Santucci Chadha A i sur; Women's Brain Project and the Alzheimer Precision Medicine Initiative. Sex differences in Alzheimer disease - the gateway to precision medicine. *Nat Rev Neurol*. 2018 Aug;14(8):457-469. doi: 10.1038/s41582-018-0032-9.
- Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017 Jan;16(1):76-87. doi: 10.1016/S1474-4422(16)30293-9.
- Labonté B, Engmann O, Purushothaman I, Menard C, Wang J, Tan C i sur. Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nat Med*. 2017 Sep;23(9):1102-1111. doi: 10.1038/nm.4386. Epub 2017 Aug 21. Erratum in: *Nat Med*. 2018 Apr 10;24(4):525. doi: 10.1038/nm0418-525d.
- Becker JB, Arnold AP, Berkley KJ, Blaustein JD, Eckel LA, Hampson E i sur. Strategies and methods for research on sex differences in brain and behavior. *Endocrinology*. 2005 Apr;146(4):1650-73. doi: 10.1210/en.2004-1142.
- Vaishnavi SN, Vlassenko AG, Rundle MM, Snyder AZ, Mintun MA, Raichle ME. Regional aerobic glycolysis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Oct 12;107(41):17757-62. doi: 10.1073/pnas.1010459107.
- Bufill E, Agustí J, Blesa R. Human neoteny revisited: The case of synaptic plasticity. *Am J Hum Biol*. 2011 Nov-Dec;23(6):729-39. doi: 10.1002/ajhb.21225.
- Vallée A, Lecarpentier Y, Guillevin R, Vallée JN. Aerobic glycolysis in amyotrophic lateral sclerosis and Huntington's disease. *Rev Neurosci*. 2018 Jul 26;29(5):547-555. doi: 10.1515/revneuro-2017-0075.
- Kety SS. Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. *J Chronic Dis*. 1956 May;3(5):478-86. doi: 10.1016/0021-9681(56)90146-1.

12. Kuhl DE, Metter EJ, Riege WH, Phelps ME. Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [18F]fluorodeoxyglucose method. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1982;2(2):163-71. doi: 10.1038/jcbfm.1982.15.
13. Martin AJ, Friston KJ, Colebatch JG, Frackowiak RS. Decreases in regional cerebral blood flow with normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991 Jul;11(4):684-9. doi: 10.1038/jcbfm.1991.121.
14. Goyal MS, Vlassenko AG, Blazey TM, Su Y, Couture LE i sur. Loss of Brain Aerobic Glycolysis in Normal Human Aging. *Cell Metab.* 2017 Aug 1;26(2):353-360.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2017.07.010.
15. Goyal MS, Hawrylycz M, Miller JA, Snyder AZ, Raichle ME. Aerobic glycolysis in the human brain is associated with development and neotenus gene expression. *Cell Metab.* 2014 Jan 7;19(1):49-57. doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.020.
16. Craik, I. M., Salthouse T. A. *The Handbook of Aging and Cognition.* Treće izdanje. New York, NY: Psychology Press. 2008.
17. Berchtold NC, Cribbs DH, Coleman PD, Rogers J, Head E, Kim R i sur. Gene expression changes in the course of normal brain aging are sexually dimorphic. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008 Oct 7;105(40):15605-10. doi: 10.1073/pnas.0806883105.
18. Yuan Y, Chen YP, Boyd-Kirkup J, Khaitovich P, Somel M. Accelerated aging-related transcriptome changes in the female prefrontal cortex. *Aging Cell.* 2012 Oct;11(5):894-901. doi: 10.1111/j.1474-9726.2012.00859.x.
19. Skene NG, Roy M, Grant SG. A genomic lifespan program that reorganises the young adult brain is targeted in schizophrenia. *Elife.* 2017 Sep 12;6:e17915. doi: 10.7554/eLife.17915.
20. Satterthwaite TD, Shinohara RT, Wolf DH, Hopson RD, Elliott MA, Vandekar SN i sur. Impact of puberty on the evolution of cerebral perfusion during adolescence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014 Jun 10;111(23):8643-8. doi: 10.1073/pnas.1400178111.
21. Aanerud J, Borghammer P, Rodell A, Jónsdóttir KY, Gjedde A. Sex differences of human cortical blood flow and energy metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017 Jul;37(7):2433-2440. doi: 10.1177/0271678X16668536.
22. Jack CR Jr, Wiste HJ, Weigand SD, Knopman DS, Vemuri P, Mielke MM i sur. Age, Sex, and APOE ε4 Effects on Memory, Brain Structure, and β-Amyloid Across the Adult Life Span. *JAMA Neurol.* 2015 May;72(5):511-9. doi: 10.1001/jamaneurol.2014.4821.
23. McCarrey AC, An Y, Kitner-Triolo MH, Ferrucci L, Resnick SM. Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychol Aging.* 2016 Mar;31(2):166-75. doi: 10.1037/pag0000070.
24. Segarra-Mondejar M, Casellas-Díaz S, Ramiro-Pareta M, Müller-Sánchez C, Martorell-Riera A, Hermelo I i sur. Synaptic activity-induced glycolysis facilitates membrane lipid provision and neurite outgrowth. *EMBO J.* 2018 May 2;37(9):e97368. doi: 10.15252/embj.201797368.
25. Tucker-Drob EM. Neurocognitive functions and everyday functions change together in old age. *Neuropsychology.* 2011 May;25(3):368-77. doi: 10.1037/a0022348.
26. Ritchie SJ, Dickie DA, Cox SR, Valdes Hernandez Mdel C, Corley J, Royle NA i sur. Brain volumetric changes and cognitive ageing during the eighth decade of life. *Hum Brain Mapp.* 2015 Dec;36(12):4910-25. doi: 10.1002/hbm.22959.
27. Sowell ER, Peterson BS, Thompson PM, Welcome SE, Henkenius AL, Toga AW. Mapping cortical change across the human life span. *Nat Neurosci.* 2003 Mar;6(3):309-15. doi: 10.1038/nn1008.
28. Franke K, Ziegler G, Klöppel S, Gaser C; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Estimating the age of healthy subjects from T1-weighted MRI scans using kernel methods: exploring the influence of various parameters. *Neuroimage.* 2010 Apr 15;50(3):883-92. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.005.
29. , Franke K, Gaser C. Longitudinal changes in individual BrainAGE in healthy aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *GeroPsych* 2012; 25:235–245. doi: 10.1024/1662-9647/A000074.
30. Gaser C, Franke K, Klöppel S, Koutsouleris N, Sauer H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. BrainAGE in Mild Cognitive Impaired Patients: Predicting the Conversion to Alzheimer's Disease. *PLoS One.* 2013 Jun 27;8(6):e67346. doi: 10.1371/journal.pone.0067346.
31. Koutsouleris N, Davatzikos C, Borgwardt S, Gaser C, Bottlender R, Frodl T i sur. Accelerated brain aging in schizophrenia and beyond: a neuroanatomical marker of psychiatric disorders. *Schizophr Bull.* 2014 Sep;40(5):1140-53. doi: 10.1093/schbul/sbt142.
32. Cole JH, Leech R, Sharp DJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Prediction of brain age suggests accelerated atrophy after traumatic brain injury. *Ann Neurol.* 2015 Apr;77(4):571-81. doi: 10.1002/ana.24367.
33. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging.* 2009 Apr;30(4):507-14. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2008.09.023.
34. Rönnlund M, Nyberg L, Bäckman L, Nilsson LG. Stability, growth, and decline in adult life span development of declarative memory: cross-sectional and longitudinal data from a population-based study. *Psychol Aging.* 2005 Mar;20(1):3-18. doi: 10.1037/0882-7974.20.1.3.
35. Singh-Manoux A, Kivimaki M, Glymour MM, Elbaz A, Berr C, Ebmeier KP i sur. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ.* 2012 Jan 5;344:d7622. doi: 10.1136/bmj.d7622.
36. Salthouse TA. Aging Cognition Unconfounded by Prior Test Experience. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2016 Jan;71(1):49-58. doi: 10.1093/geronb/gbu063.
37. Karlamangla AS, Lachman ME, Han W, Huang M, Greendale GA. Evidence for Cognitive Aging in Midlife Women: Study of Women's Health Across the Nation. *PLoS One.* 2017 Jan 3;12(1):e0169008. doi: 10.1371/journal.pone.0169008.
38. Li Y, Li S, Wang W, Zhang D. Association between Dietary Protein Intake and Cognitive Function in Adults Aged 60 Years and Older. *J Nutr Health Aging.* 2020;24(2):223-229. doi: 10.1007/s12603-020-1317-4.

39. Sabia S, Elbaz A, Dugravot A, Head J, Shipley M, Hagger-Johnson G i sur. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Jun;69(6):627-35. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.2016.
40. O'Donnell CA, Manera V, Köhler S, Irving K. Promoting modifiable risk factors for dementia: is there a role for general practice? *Br J Gen Pract*. 2015 Nov;65(640):567-8. doi: 10.3399/bjgp15X687241.
41. Steffener J, Habeck C, O'Shea D, Razlighi Q, Bherer L, Stern Y. Differences between chronological and brain age are related to education and self-reported physical activity. *Neurobiol Aging*. 2016 Apr;40:138-144. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2016.01.014.
42. Luders E, Cherbuin N, Gaser C. Estimating brain age using high-resolution pattern recognition: Younger brains in long-term meditation practitioners. *Neuroimage*. 2016 Jul 1;134:508-513. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.04.007.
43. Barnes LL, Mendes de Leon CF, Wilson RS, Bienias JL, Evans DA. Social resources and cognitive decline in a population of older African Americans and whites. *Neurology*. 2004 Dec 28;63(12):2322-6. doi: 10.1212/01.wnl.0000147473.04043.b3.
44. Saczynski JS, Pfeifer LA, Masaki K, Korf ES, Laurin D, White L i sur. The effect of social engagement on incident dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Am J Epidemiol*. 2006 Mar 1;163(5):433-40. doi: 10.1093/aje/kwj061.
45. Anttila T, Helkala EL, Viitanen M, Kåreholt I, Fratiglioni L, Winblad B i sur. Alcohol drinking in middle age and subsequent risk of mild cognitive impairment and dementia in old age: a prospective population based study. *BMJ*. 2004 Sep 4;329(7465):539. doi: 10.1136/bmj.38181.418958.BE.
46. Puri S, Shaheen M, Grover B. Nutrition and cognitive health: A life course approach. *Front Public Health*. 2023 Mar 27;11:1023907. doi: 10.3389/fpubh.2023.1023907.
47. Albert MS, Jones K, Savage CR, Berkman L, Seeman T, Blazer D i sur. Predictors of cognitive change in older persons: MacArthur studies of successful aging. *Psychol Aging*. 1995 Dec;10(4):578-89. doi: 10.1037//0882-7974.10.4.578.
48. Butler SM, Ashford JW, Snowdon DA. Age, education, and changes in the Mini-Mental State Exam scores of older women: findings from the Nun Study. *J Am Geriatr Soc*. 1996 Jun;44(6):675-81. doi: 10.1111/j.1532-5415.1996.tb01831.x.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

prof. dr. sc. Gordana Rubeša, dr. med.
Klinika za psihijatriju KBC Rijeka
Krešimirova ulica 42, 51 000 Rijeka
e-mail: gordana.rubesa@medri.uniri.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

9. rujna 2024./September 9, 2024

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

16. prosinca 2024./December 16, 2024

