

Heilahreysti og öldrun: Sameiginlegir áhættuþættir vitrænnar skerðingar og hjarta- og æðasjúkdóma

Brynhildur Jónsdóttir

Háskóli Íslands

Að meðaltali minnkar rúmmál heila með vaxandi aldri og vitrænni færni hnignar. Líklegt þykir að áhrif aldurs á vitræna færni séu þó ofmetin í rannsóknum. Fjöldi einstaklinga sem nær háum aldri án þess að vitræn færni þeirra láti undan síga að nokkru marki sýnir að hnignun er engan veginn óhjákvæmileg. Rannsóknir benda til að umhverfisþættir hafi mun meiri áhrif en arfgerð á ævilengd og heilsu fólks á efri árum. Sífellt fleiri rannsóknir gefa til kynna að margir áhættuþættir fyrir hjarta- og æðasjúkdóma komi við sögu í Alzheimerssjúkdómi. Verður í þessari grein fjallað um nokkra þessara áhættuþátta og hvað rannsóknir segja um áhrif þeirra á heila, vitræna færni og Alzheimerssjúkdóm. Fyrirséð er að hlutfall eldri borgara af heildarmannfjölda muni aukast umtalsvert á næstu áratugum, því verður mikilvægi forvarna sem miða að því að minnka tíðni aldursbundinna sjúkdóma varla ofmetið.

Efnisorð: Heilahreysti, öldrun, vitræn færni, hjarta- og æðasjúkdómar, Alzheimerssjúkdómur.

Undanfarin 30 ár hafa staðalímyndir sem tengjast öldrun verið fremur neikvæðar (Hess, 2006; Lupien og Wan, 2004). Ástæður neikvæðrar ímyndar má trúlega rekja til rannsókna sem sýna að, að meðaltali hnignar fólki með aldrinum, bæði hvað varðar líkamlegt atgervi og vitræna færni (Rowe og Kahn, 1987) auk þess sem öldrunarrannsóknir hafa að stórum hluta beinst að neikvæðum hliðum öldrunar, svo sem dánartíðni og algengi sjúkdóma (Bryant, Beck og Fairclough, 2000; Peel, McClure og Bartlett, 2005).

Hópurinn sem um ræðir er þó auðvitað mjög fjölbreyttur. Á meðan hugur og líkami láta undan síga hjá sumum, eru aðrir líkamlega hraustir og halda í vitsmunalega færni fram í háa elli. Veruleg hrörnun í vitrænni færni er því engan veginn óhjákvæmilegur fylgifyiskur öldrunar (Berkman o.fl., 1993). Hér á eftir verður vikið að þeim breytingum sem fylgja

dæmigerðri öldrun. Þá verður fjallað um nokkra af áhættuþáttum æðasjúkdóma og skoðuð áhrif þessarra þátta á heila, vitræna færni og Alzheimerssjúkdóm. Rannsóknir sem vísað er til hér að neðan eru bæði þverskurðarrannsóknir og langtímarannsóknir sem spanna yfir tímabil frá nokkrum vikum til um það bil 70 ára.

Dæmigerð öldrun

Breytingar í heila

Heilabörkur eldri borgara hefur að meðaltali minna rúmmál en heilabörkur yngra fólks. Hann þynnist jafnt og þétt frá 20 ára aldri (Ge o.fl., 2002) og er talið að ef fólk lifði nógu lengi, þá myndi heilabörkur þess ná svipuðum

Brynhildur Jónsdóttir er M.S. nemi við Sálfræðideild Háskóla Íslands. Fyrirspurnum um greinina skal beina til Brynhildar Jónsdóttur, Bæjargili 43, 210 Garðabæ. Netfang: brj11@hi.is.

þéttleika og sést í Alzheimerssjúkdómi, við 130 ára aldurinn (Hedden og Gabrieli, 2004). Mesta breytingin verður á ákveðnum svæðum í fremri hluta framheila (*prefrontal cortex*) (Jernigan o.fl., 2001; Zimmerman o.fl., 2006). Þá finnast oft í taugafrumum heilbrigðra eldri borgara, flækjur (*neurofibrillary tangles*), samskonar þeim sem sjást í heilum Alzheimerssjúklunga (Vandenberghe og Tournoy, 2005). Þessar flækjur sjást nánast án undantekninga hjá fólki sem náð hefur 85 ára aldri (Smith, 2002).

Hvíta efni heilans heldur sér mun lengur en gráa efnið og byrjar ekki að rýrna fyrir en um fertugsaldurinn (Courchesne o.fl., 2000; Ge o.fl., 2002). Rýrnun í hvíta efninu er þó hraðari en í heilaberki og verður því á endanum meiri hjá elsta aldurshópnum (Jernigan o.fl., 2001; Salat, Kaye og Janowsky, 1999) og sést fremur í fremri hluta heilans en þeim aftari (Raz, 2004). Segulskærar breytingar sem sjást í hvíta efninu með segulóm skoðun (*white matter hyperintensities*) aukast líka með vaxandi aldri (Barber o.fl., 1999; Hedden og Gabrieli, 2004), sérstaklega í framheila (Jernigan o.fl., 2001).

Dreki (*hippocampus*) er staðsettur í innanverðu gagnaugablaði og gegnir lykilhlutverki í minni (Petersen o.fl., 2000; Tulving og Markowitsch, 1998). Rannsóknir sýna að rúmmál dreka dregst lítillega saman fram að 50 ára aldri en hraði hrörnnunar eykst eftir það (Hedden og Gabrieli, 2004; Walhovd o.fl.).

Hraði rýrnunar, bæði í gráa og hvíta efninu, fer stigvaxandi með hækkandi aldri (Fjell o.fl., 2009; Fox og Schott, 2004; Salat o.fl., 2009) og mátu Jernigan og félagar (2001) að á milli 30 og 90 ára aldurs minnkaði rúmmál dreka að meðaltali um 35%, hvíta efnisins um 26% og heilabarkar um 14%.

Breytingar á vitrænni færni

Samhliða breytingum í heila fylgja breytingar á vitmunalegri færni fólks. Fjöldi rannsókna hefur sýnt að atburðaminni (*episodic memory*) versnar með aldrinum (Craig og Jennings, 1992; Hedden og Gabrieli, 2004; Light, 1991;

Vandenberghe og Tournoy, 2005). Einnig verður hnignun í framvirku minni (*prospective memory*), vinnsluminni (Grady og Craik, 2000), hraða hugsunar (*processing speed*), stýrifærni (*executive functions*) (Hedden og Gabrieli, 2004; Vandenberghe og Tournoy, 2005) og athygli (Zimmerman o.fl., 2006).

Tengsl breytinga í heila og breytinga í vitrænni færni

Fundist hafa tengsl á milli rúmmáls heilabarkar í framheila og eðlisgreindar (*fluid intelligence*) (Schretlen o.fl., 2000) og rúmmáls heilabarkar í hliðlægum framheila (*lateral frontal lobe*) og stýrifærni (Zimmerman o.fl., 2006). Ennfremur hafa segulskærar breytingar í hvíta efninu verið tengdar slakari frammistöðu á verkefnum sem meta hraða hugsunar, tafarlaust og seinkað minni og stýrifærni. Engin tengsl voru aftur á móti á milli slíkra frávíka og prófa sem meta almenna greind (Gunning-Dixon og Raz, 2000). Þá hefur hraði hrörnnunar í entorhinal berki, sem er hluti gagnaugablaðs, svo og rúmmál dreka hjá fólki sem hefur náð 60 ára aldri, gefið forspá um frammistöðu á verkefnum sem reyna á minni (Golomb o.fl., 1993; Hedden og Gabrieli, 2004; Persson o.fl., 2006; Rodrigue og Raz, 2004; Rosen o.fl., 2003; Zimmerman o.fl., 2008).

Aldurstengdar breytingar á formgerð heilans tengjast þeim hugrænu breytingum sem eiga sér stað með vaxandi aldri (Raz, 2004; Vandenberghe og Tournoy, 2005), en samband magns skemmda í heila og/eða rýrnunar heilavefjar við vitmunalega færni er þó engan veginn klippt og skorið. Krufningarrannsóknir hafa ítrekað sýnt að heilar margra einstaklinga sem höfðu að mestu óskerta vitræna getu stuttu fyrir andlát, eru meinafræðilega óaðgreinanlegir frá heilum einstaklinga með Alzheimerssjúkdóm og einnig að í heilum einstaklinga sem greindir höfðu verið með heilabilun fyrir andlát, sáust engin mein sem skýrt gátu vitræna skerðingu einstaklinganna á fullnægjandi hátt (Silver, Newell, Brady, Hedley-White og Perls, 2002).

Breytileiki í vitrænni færni eldri borgara

Samanburður á milli mismunandi aldurshópa hefur sýnt að vitsmunaleg breidd er mun meiri hjá eldra fólki en því yngra (Lupien og Wan, 2004) og vex breytileikinn með hækkandi aldri (Morse, 1993; Nelson og Dannefer, 1992; Ylikoski o.fl., 1999). Í rannsóknunum sem meta áhrif öldrunar á vitræna færni er jafnan leitast við að hafa rannsóknarúrtökin eingöngu skipuð heilbrigðu fólki, en aðgreining heilbrigðra og sjúkra er þó ekki alltaf einföld. Erfitt getur reynst að greina á milli heilbrigðrar öldrunar og allra fyrstu stiga Alzheimerssjúkdóms því sjúkdómurinn á sér langan aðdraganda (Price og Morris, 1999; Saxton o.fl., 2004). Það er því nokkuð víst að hluti af þeirri hnignun sem rannsóknir sýna að fylgi vaxandi aldri, og um leið hluti af þessum mikla breytileika í vitrænni færni, er til kominn vegna þess að í úrtökum öldrunarrannsókna er fólk með ógreindan byrjandi Alzheimerssjúkdóm, æðasjúkdóm eða aðra aldurstengda sjúkdóma sem hafa áhrif á vitræna færni (Goldman og Morris, 2001; Newman o.fl., 2003; Sliwinski, Lipton, Buschke og Stewart, 1996; Ylikoski o.fl., 1999). Þarna er því verið að blanda saman áhrifum aldurs og sjúkdóma að hluta til og þar með ýkja neikvæð áhrif aldurs.

Heilahreysti

Rannsóknir hafa sýnt að umhverfisþættir hafa meiri áhrif á ævilengd og heilsu fólks á efri árum en arfgerð (Glatt, Chayavichitsilp, Depp, Schork og Jeste, 2007; Ljungquist, Berg, Lanke, McClearn og Pedersen, 1998) og ótal rannsóknir sýna að ytri, breytanlegir áhættuþættir hafi áhrif á það hvernig vitræn færni þróast með aldrinum (Fillit o.fl., 2002; Rowe og Kahn, 1987). Það er því ýmislegt sem hægt er að gera til að stuðla að óskertri vitrænni færni á efri árum og nauðsynlegt að þekkja hvaða þættir það eru í lífsstíl sem gefa besta forspá um heilahreysti á efri árum.

Alzheimerssjúkdómur og blóðrásarheila-bilun (*vascular dementia*) eru tvær algengustu tegundir heilabilunar. Hluti heilabilaðra einstaklinga hafa heila sem bera meinafræðileg

einkenni beggja sjúkdóma. Af þeim sökum og fleiri telja sumir hugsanlegt að báðir sjúkdómar séu æðasjúkdómar (Gold, Giannakopoulos og Bouras, 1998; de la Torre, 2002).

Flestir sem komnir eru af barnsaldri vita að hreyfingarleysi, offita, reykingar og fleiri þættir sem tengjast lífsstíl, eru áhættuþættir fyrir æðasjúkdóma, en margir áhættuþátta æðasjúkdóma virðast einnig auka líkur á hnignun í vitrænni færni og Alzheimerssjúkdómi (Breteler, 2000; Skoog og Gustafson, 2006). Hér á eftir verður fjallað um nokkra af þessum áhættuþáttum og hvað rannsóknir segja okkur um áhrif þeirra á heila, vitræna færni og Alzheimerssjúkdóm.

Áhrif hreyfingar

Sumir telja að þjálfun sé ein af áhrifaríkustu leiðunum til þess að draga úr áhrifum aldurs á heila, vegna jákvæðra áhrifa á heilbrigði æðakerfis sem undirbyggir getu taugafruma til efnaskipta (Anderson, Greenwood og McCloskey, 2010).

Heili. Niðurstöður dýrarannsóknna benda eindregið til að líkamspjálfun styrki starfsemi heila, meðal annars með því að styrkja nýmyndun og lífshorfur taugafruma og nýmyndun æða (Anderson o.fl., 2010; Archer, 2010; Cotman og Berchtold, 2002; van Praag, Christie, Sejnowski og Gage, 1999). Ekki hafa verið gerðar margar rannsóknir á áhrifum þjálfunar á rúmmál heila hjá eldra fólki, en rannsókn Colcombe o.fl. (2003) sýndi að aldurstengd rýrnun í heilavef þeirra einstaklinga sem voru í góðri þolþjálfun var minni en þeirra sem ekki voru það og var ávinningurinn mestur á þeim svæðum sem helst verða aldrinum að bráð. Þá sýndi rannsókn Colcomb og félagi (2006) að sex mánaða þolþjálfun einstaklinga á aldrinum 60-79 ára hafði í för með sér aukningu á rúmmáli bæði í gráa og hvíta efninu. Slíkar breytingar sáust ekki hjá hópi sem stundaði einungis teygju- og styrktaræfingar. Rannsókn Erickson o.fl. (2009) sýndi enn fremur að þeir sem voru í betri þjálfun höfðu meira rúmmál dreka heldur en þeir sem voru í verri þjálfun.

Vitræn færni. Eins og áður segir er aldursbundin rýrnun heilavefs mest í framheila. Rannsóknir hafa sýnt að þjálfun eldra fólks virðist hafa einna mest áhrif á vitræna færni sem háð er starfsemi framheila og reynir á stýrifærni (Kramer o.fl., 1999), þó fleiri þættir virðist einnig njóta góðs af, svo sem einbeiting, mál, hraði hugsunar og minni (Chang o.fl., 2010; Yaffe, Barnes, Nevitt, Lui og Covinsky, 2001). Tegund og lengd þjálfunar virðist skipta máli þegar litið er til áhrifa á vitræna færni. Colcombe og Kramer (2003) tóku saman niðurstöður 18 rannsókna sem allar beindust að sambandi þjálfunar og vitrænnar færni. Í ljós kom að þeir sem stunduðu bæði þol- og styrktarþjálfun sýndu betri frammistöðu á prófum sem mátu vitræna færni en þeir sem eingöngu stunduðu þolþjálfun. Ekki sást munur á hópunum sem æfðu í einn til þrjá mánuði og þeim sem æfðu í fjóra til sex mánuði, en besti árangurinn sást hjá þeim sem höfðu æft í sex mánuði eða lengur. Æfingar sem stóðu yfir skemur en í 30 mínútur í einu sýndu mjög lítil áhrif.

Tengsl við Alzheimerssjúkdóm. Væg vitræn skerðing (*mild cognitive impairment*) er ástand sem skilgreint er sem millistig heilbrigðrar öldrunar og heilabilunar. Einstaklingar sem greinast með væga vitræna skerðingu eru í margfaldri hættu á að þróa með sér Alzheimerssjúkdóm miðað við almennt þýði (Petersen, 2005). Rannsóknir hafa sýnt að hæfileg líkamsrækt sem stunduð er á miðjum aldri eða á efri árum, getur dregið úr líkum á því að fá væga vitræna skerðingu (Geda o.fl., 2010; Weuve o.fl., 2004) og minnkað hættuna á eða seinkað einkennum Alzheimerssjúkdóms og annarra heilahrönnunarsjúkdóma hjá fólki yfir 65 ára (Hamer og Chida, 2009; Larson o.fl., 2006).

Áhrif sykursýki

Rannsóknir benda til að sykursýki, bæði af gerð I og II, tengist versnandi vitrænni færni og aukinni hættu á Alzheimerssjúkdómi.

Heili. Niðurstöður margra rannsókna hafa sýnt

að heilar eldra fólks sem þjáist af langvarandi sykursýki hafa orðið fyrir meiri rýrnun og hafa meiri skemmdir í hvíta efninu heldur en heilar heilbrigðra jafnaldra þeirra (de Bresser o.fl., 2010; Tiehuis o.fl., 2008; van Harten, Oosterman, Potter van Loon, Scheltens og Weinstein, 2007). Í sumum rannsóknum sést aukin rýrnun heilavefjar aðeins þegar háþrýstingur er samfara ómeðhöndlaðri sykursýki (Schmidt o.fl., 2004) en í öðrum hefur rýrnunin verið marktæk eftir að búið er að taka út áhrif háþrýstings (Manschot o.fl., 2006). Þá sýndi ein rannsókn að aðeins var munur á heilum heilbrigðra og heilum þeirra sjúklinga með sykursýki II sem meðhöndlaðir voru með lyfjum, en ekki sást munur á heilum heilbrigðra og þeirra sem meðhöndlaðir voru með breyttu mataræði (Soininen, Puranen, Helkala, Laakso og Riekkinen, 1992).

Vitræn færni. Áhrif sykursýki á vitræna færni hafa verið rannsökuð í yfir 80 ár (Miles og Root, 1924) og hafa margar rannsóknir staðfest að langvarandi sykursýki hefur í för með sér breytingar á vitrænni færni fólks til hins verra. Niðurstöður eru þó misvísandi varðandi hvaða þáttur vitrænnar færni lætur helst undan síga (Bruce o.fl., 2003; Cukierman, Gerstein og Williamson, 2005; Elias o.fl., 1997; Gregg o.fl., 2000; Manschot o.fl., 2006). Rannsókn Gold og félagar (2007) á fólki á miðjum aldri sem hafði haft sykursýki II í minna en 10 ár sýndi að rýrnun heilavefjar takmarkaðist við dreka og skerðing á vitrænni færni takmarkaðist við minni, en eins og áður kom fram gegnir drekin einmitt lykilhlutverki í minnis. Því verri sem blóðsykursstyring var, því meiri var rýrnunin í dreka. Niðurstöðurnar töldu Gold og félagar vera til marks um að fyrstu áhrif sykursýki II á vitræna færni sæjust í dreka.

Tengsl við Alzheimerssjúkdóm. Arvanitakis, Wilson, Bienias, Evans og Bennett (2004) gerðu framvirka rannsókn þar sem fylgst var með 824 einstaklingum yfir 55 ára aldri í 5,5 ár að meðaltali. Alls þróaði 151 einstaklingur með sér Alzheimerssjúkdóm á rannsóknar-

tímabilinu. Niðurstöður rannsóknarinnar sýndu að einstaklingar með sykursýki höfðu 65% meiri líkur á að fá Alzheimerssjúkdóm heldur en fólk sem ekki hafði sykursýki. Margar aðrar rannsóknir hafa sýnt tengsl á milli sykursýki (I og II) og heilabilunar, bæði Alzheimerssjúkdóms og blóðrásarheilabilunar (Cukierman o.fl., 2005; Janson o.fl., 2004; Kuusisto o.fl., 1997; Luchsinger, Tang, Stern, Shea og Mayeux, 2001; Ott o.fl., 1996).

Áhrif reykinga

Heili. Reykingar hafa verið tengdar aukinni hættu á æðasjúkdómum, þar á meðal blóðrásarheilabilun og heilablæðingum (Swan og Lessov-Schlaggar, 2007). Auk lélegra blóðflæðis í heila (Kubota o.fl., 1983) hafa reykingar í för með sér auknar líkur á blóðþurrðarskemmdum (*cerebral infarct*) og virðist magn skemmda vera í samræmi við hversu mikið er reykt (Howard o.fl., 1998; Vermeer, Koudstaal, Oudkerk, Hofman og Breteler, 2002). Í rannsókn Brody og féлага (2004), var borið saman rúmmál heilabarkar hjá reykingafólki og þeim sem ekki reykja. Í ljós kom að reykingafólk hafði minna rúmmál í ákveðnum svæðum heilans miðað við þá sem ekki reyktu. Mesti munurinn reyndist vera á hliðlægum hlutum framheila, en það er einmitt sá hluti heilabarkar sem virðist viðkvæmastur fyrir aldustengdum breytingum (Raz, Gunning-Dixon, Head og Rodrigue, 2004).

Vitræn færni. Rannsóknir á miðaldra og eldra fólki sýna að vitræn færni þeirra sem ekki reykja er betri en þeirra sem reykja og að aldursbundin hnignun í vitrænni færni er meiri hjá þeim sem reykja heldur en þeim ekki reykja (Anstey, von Sanden, Salim og O’Kearney, 2007; Berkman o.fl., 1993; Hebert o.fl., 1993; Sabia, Marmot, Dufouil og Singh-Manoux, 2008; Swan og Lessov-Schlaggar, 2007). Í sumum rannsóknum sjást þessi áhrif þó ekki fyrir en eftir 75 ára aldur (Reitz, Luchsinger, Tang og Mayeux, 2005). Erfitt getur verið að fullyrða að rannsóknir sem sýna mun á vitrænni færni miðaldra eða eldri einstaklinga

sem reykja eða reykja ekki, hafi ekki verið til staðar áður en reykingar hófust. Í rannsókn Deary o.fl. (2003) voru slíkar upplýsingar fyrir hendi. Vitræn færni 470 einstaklinga var skoðuð fyrst þegar þeir voru 11 ára og síðar um 80 ára aldur. Í ljós kom að þeir sem reyktu við síðari prófun sýndu lakari frammistöðu heldur en þeir sem höfðu hætt að reykja og þeir sem höfðu aldrei reykt, eftir að búið var að taka út áhrif frammistöðu þeirra við 11 ára aldurinn.

Tengsl við Alzheimerssjúkdóm. Niðurstöður rannsókna á tengslum reykinga og Alzheimerssjúkdóms hafa ýmist verið að reykingar dragi úr líkum á sjúkdómnum (Lee, 1994), hafi engin áhrif á sjúkdóminn (Hebert o.fl., 1992) eða auki líkur á honum (Launer o.fl., 1999). Ýmsir telja að ástæðan fyrir niðurstöðum sem sýna að reykingar dragi úr líkum á Alzheimerssjúkdómi sé að í hópi mjög fullorðinna einstaklinga sem hafa reykt mest alla ævina, hafa þegar orðið mikil afföll af upphaflega hópnum, einmitt vegna reykinga. Þetta úrtak fullorðinna einstaklinga sem reykja sé mjög skekkt og því ekki hægt að fullyrða um verndandi áhrif reykinga á sjúkdóminn út frá þeim úrtökum sem skoðuð hafa verið (Riggs, 1993; Wang, Fratiglioni, Frisoni, Viitanen og Winblad, 1999). Genarannsóknir á ein- og tvíeggja tvíburum styðja þessa túlkun (Plassman, Helms, Welsh, Saunders og Breitner, 1995). Af sömu ástæðu telja sumir að hugsanlega séu áhrif reykinga á vitræna færni eldra fólks vanmetin, því í langtímarannsóknum eru afföll í hópi reykingafólks meiri á milli prófana en í hópi þeirra sem ekki reykja, bæði vegna dauða og vegna þess að reykingahópurinn hefur reynst óviljugri til að gangast undir próf sem meta vitræna færni (Cervilla, Prince, Lovestone, Mann og Joels, 2000; Sabia o.fl., 2008).

Áhrif háþrýstings

Háþrýstingur á miðjum aldri er tengdur vitrænni skerðingu síðar á ævinni, blóðrásarheilabilun og hugsanlega Alzheimerssjúkdómi (Petrovitch o.fl., 2000).

Heili. Háþrýstingur virðist geta haft áhrif á

formgerð heilans því margar rannsóknir hafa sýnt að fólk með langvarandi háþrýsting hefur á efri árum meiri rýrnun heilavefjar og meiri skemmdir í hvíta efninu en fólk með eðlilegan blóðþrýsting (Salat o.fl., 2011; Skoog o.fl., 1996; Swan, Carmelli og Larue, 1998). Í sumum rannsóknum sjást þessi áhrif einnig í þeim tilfellum sem háþrýsting er haldið í skefjum með lyfjum (Raz, Rodrigue og Acker, 2003; Salerno o.fl., 1992). Krufningarrannsókn Petrovitch o.fl. (2000) á 243 einstaklingum sem voru á aldrinum 73 til 94 við andlát sýndi að háþrýstingur á miðjum aldri tengdist, auk rýrnunar heilavefjar, meingerð sem oftast er tengd Alzheimerssjúkdómi. Þá eykur háþrýstingur hættuna á æðapregslum, heilablóðfalli og blóðþurrðarskemmdum í hvíta efninu (Skoog og Gustafson, 2006).

Vitræn færni. Ýmislegt bendir til að langvarandi háþrýstingur hjá fólki á miðjum aldri tengist slakari vitrænni færni síðar á ævinni. Anstey og Christensen (2000) tóku saman niðurstöður tíu rannsókna þar sem skoðuð voru áhrif háþrýstings á vitræna færni. Átta þeirra gáfu til kynna að háþrýstingur hefði neikvæð áhrif á vitræna færni. Höfundar komust að þeirri niðurstöðu að í heild virtust gögnin benda til að hækkaður blóðþrýstingur spáði fyrir um síðari hnignun í vitrænni færni og hafa margar aðrar rannsóknir stutt þá niðurstöðu (Swan o.fl., 1998; Ward, Carlsson, Trivedi, Sager og Johnson, 2005). Sumar rannsóknir hafa sýnt tengsl á milli háþrýstings og vitrænnar færni, óháð því hvort háþrýstingurinn er meðhöndlaður eða ekki (Elias, Elias, Sullivan, Wolf og D'Agostino, 2003), en aðrar benda til þess að háþrýstingur sem haldið er niðri með lyfjum hafi ekki áhrif á vitræna færni (Farmer o.fl., 1990).

Tengsl við Alzheimerssjúkdóm. Háþrýstingur sem er til staðar á miðjum aldri, virðist vera áhættuþáttur fyrir Alzheimerssjúkdóm árum eða áratugum síðar (Kivipelto o.fl., 2001; Launer o.fl., 2000; Qiu, Winblad og Fratiglioni, 2005; Skoog o.fl., 1996) og sumar rannsóknir

benda til að lyf við háþrýsting minnki líkur á síðari þróun Alzheimerssjúkdóms (Forette o.fl., 2002; Guo o.fl., 2001; Launer o.fl., 2000; Skoog og Gustafson, 2006). Nokkrum árum áður en greining á Alzheimerssjúkdómi liggur fyrir er algengt að blóðþrýstingur lækki skyndilega og haldi áfram að lækka eftir því sem sjúkdómnum vindur fram (Qiu o.fl., 2005; Skoog o.fl., 1996). Talið er að þessi lækkun sé ein af afleiðingum sjúkdómsins, þó einng sé hugsanlegt að fólk með lágan blóðþrýsting á efri árum, sé í meiri hættu á að fá Alzheimerssjúkdóm en þeir sem hafa hærri blóðþrýsting (Guo, Viitanen, Fratiglioni og Winblad, 1996).

Áhrif hitaeninga: Ofþyngd og hitaeningaskerðing

Svo virðist sem sá fjöldi hitaeninga sem neytt er daglega geti haft talsverð áhrif á vitræna færni eldra fólks og hættu á Alzheimerssjúkdómi.

Ofþyngd

Heili. Gustafson, Lissner, Bengtsson, Bjorkelund og Skoog (2004) fylgdust með konum um 24 ára skeið og mældu svo rýrnun í fjórum hlutum heilabarkar þegar konurnar voru á aldrinum 70 – 84 ára. Í ljós kom að konur með rýrnun í gagnaugablöðum höfðu marktækt hærri líkamsþyngdarstuðul við upphaf rannsóknar en konur sem ekki höfðu slíka rýrnun. Hætta á rýrnun í gagnaugablöðum jókst um 13 – 16% fyrir hverja 1kg/m² hækkun í líkamsþyngdarstuðli. Sambærileg áhrif sást ekki í öðrum svæðum heilans. Í rannsókn Raji o.fl. (2009) á 94 eldri einstaklingum af báðum kynjum sást aftur á móti meiri rýrnun hjá þeim sem töldust í yfirvigt, í framheila, fremri gyrðisfellingu (*anterior cingulate gyrus*), dreka og stúku (*thalamus*).

Auk rýrnunar heilavefs er ofþyngd áhættuþáttur fyrir skemmdir í hvíta efni heilans, sykursýki og æðasjúkdóma (Gustafson, Steen og Skoog, 2004; Mattson, 2000; Naderali, Ratcliffe og Dale, 2009).

Vitræn færni. Rannsóknir hafa sýnt að hár

líkamspýngdarstuðull um miðjan aldur tengist verri vitrænni færni og hraðari hnignun hennar á efri árum (Cournot o.fl., 2006, Dahl o.fl. 2010). Hugsanlega er ekki sama hvar á líkamanum fitusöfnun á sér stað því rannsókn Jeong, Nam, Son, Son og Cho (2005) sýndi að mun sterkara samband reyndist á milli offitu og lélegrar frammistöðu á prófum sem mátu vitræna færni þegar fitan safnaðist saman um miðju líkamans, en þegar fitudreifingin var jafnari. Í sumum rannsóknunum sjást tengsl á milli vitrænnar færni og líkamspýngdarstuðuls aðeins hjá körlum en ekki konum (Elias o.fl., 2003; Kanaya o.fl., 2009).

Tengsl við Alzheimerssjúkdóm. Ofþyngd á miðjum aldri virðist geta aukið áhættu á heilabilun síðar á ævinni. Niðurstöður sumra rannsókna benda til að þessi tengsl séu til staðar hjá konum en ekki körlum (Gustafson, Rothenberg, Blennow, Steen og Skoog, 2003), en aðrar sýna tengsl líkamspýngdarstuðuls og heilabilunar hjá báðum kynjum (Whitmer, Gunderson, Barrett-Connor, Quesenberry og Yaffe, 2005). Rannsókn Whitmer, Gunderson, Quesenberry, Zhou og Yaffe (2007) á yfir 10 þúsund einstaklingum á aldrinum 40 – 45 ára sýndi til dæmis að þeir sem voru of þungir á þeim tíma voru í meira en þrisvar sinnum meiri hættu en þeir sem voru í kjörþyngd, á að fá Alzheimerssjúkdóm og í fimm sinnum meiri hættu á að fá blóðrásarheilabilun um 30 árum síðar. Í rannsókn West og Haan (2009) var rúmlega 1300 manns 60 ára og eldri fylgt eftir í átta ár. Í ljós kom að aukin hætta á vitrænni skerðingu og/eða heilabilun var aðeins til staðar ef fitusöfnun var fyrst og fremst um miðju líkamans.

Hitaeningaskerðing

Eins og að framan greinir getur neysla of marga hitaeninga aukið hættu á alvarlegum sjúkdómum en ýmislegt bendir til að veruleg takmörkun á neyslu hitaeninga geri hið gagnstæða. Hitaeningaskerðing (HS) felst í því að minnka hitaeningafjölda frá fyrri neyslu, án þess þó að skerða nauðsynleg

næringarefni sem líkaminn þarf á að halda. Í rannsóknum er yfirleitt miðað við tiltekna lágmarks hitaeninganeyslu sem nauðsynleg er til að viðhalda kjörþyngd eða að minnka fyrri neyslu um tiltekið hlutfall. Rannsóknir benda til að HS hafi verndandi áhrif á frumur í dreka og heilaberki (Bruce-Keller, Umberger, McFall og Mattson, 1999; Witte, Fobker, Gellner, Knecht og Flöel, 2009), auki lífslíkur nýmyndaðra taugafurma (Mattson, 2000) og hægi á aldurstengdum breytingum í heila nagdýra (Dubey, Forster, Lal og Sohal, 1996), meðal annars með því að minnka oxunaráhrif (Mattson, 2000). Dýrarannsóknir hafa einnig sýnt að takmörkun hitaeninga virðist hefta myndun amyloid-beta (Qin, o.fl., 2006), en hjá Alzheimerssjúklingum verður uppsöfnun á þessu efni í heila (Salloway, Feldman, Kandiah og Dekosky, 2008). Þessi aðferð hefur notið vaxandi athygli í öldrunarrannsóknum vegna þess að hún hefur umtalsverð áhrif á langlífi og minnkar tíðni aldursbundinna sjúkdóma í dýrum (Ingram og Roth, 2011; Martin, Mattson og Maudsley, 2006; Mattson, 2000; Willcox o.fl., 2007).

Engan veginn er þó hægt að fullyrða að áhrif HS séu þau sömu á dýr og menn. Þó niðurstöður sumra rannsókna bendi til þess að HS hafi svipuð áhrif á efnaskipti í mönnum og dýrum (Ahmed, Das, Golden, Saltzman, Roberts og Meydani, 2009; Fontana og Klein, 2007; Fontana, Meyer, Klein og Holloszy, 2004; Heilbronn o.fl., 2006) og hafi jákvæð áhrif á minni hjá eldra fólki (Witte o.fl., 2009) eru þessar rannsóknir tiltölulega stutt á veg komnar. Hafa þarf í huga að hugsanlegt er að jafnvel væg HS geti verið skaðleg ákveðnum hópum, svo sem fólki með litla líkamsfitu og hætta á vannæringu er alltaf fyrir hendi (Fontana og Klein, 2007). Það verður áhugavert að fylgjast með þessum rannsóknum í framtíðinni. Afrakstur þeirra verður þó trúlega ekki sá að fólk muni í stórum stíl takmarka hitaeningainntöku sína verulega með það að markmiði að auka heilbrigði sitt og lífslíkur. Niðurstöður dýrarannsóknanna hafa þegar gefið vísindamönnum vísbendingar

um hvaða breytingar það eru í lífeðlislegu ástandi dýra sem búa við HS sem stuðla að taugafrumuvernd og langlífi og þegar eru hafnar tilraunir með það að markmiði að ná fram svipuðu lífeðlislegu ástandi hjá mönnum, með öðrum aðferðum en að lifa við sultarmörk (Ingram og Roth, 2011).

Áhrif áfengisneyslu

Langvarandi ofneysla áfengis getur leitt til rýrnunar heilavefs, vitrænnar skerðingar og heilabilunar en ýmislegt bendir til þess að hófleg áfengisdrykkja geti haft jákvæð áhrif á heilastarf.

Heili. Afleiðingar langvarandi misnotkunar áfengis á heila eru þær að heilavefur rýrnar auk þess sem breytingar verða á stærð, fjölda og uppbyggingu taugafruma og taugamótum fækkar (Brun og Andersson, 2001; Charness, 1993; Pfefferbaum o.fl., 1992). Niðurstöður rannsókna á áhrifum lítillar eða hóflegrar áfengisneyslu á heilann eru misvísandi. Sumar rannsóknir sýna að hvorki núverandi áfengisneysla né heildarmagn áfengis sem neytt er yfir ævina tengist minnkuðu rúmmáli heilavefs í hófdrykkjufólki (de Bruin o.fl., 2005). Aðrar rannsóknir hafa sýnt að rýrnun heilavefjar er mest hjá þeim sem misnota áfengi og minnst hjá þeim sem ekki neyta áfengis (Harper, Kril og Daly, 1988).

Vitræn færni. Margar rannsóknir staðfesta að óhófleg áfengisneysla hefur neikvæð áhrif á vitræna færni (Hendrie, Gao, Hall, Hui og Unverzagt, 1996). Eins og áður hefur komið fram telja sumir að bæði blóðrásarheilabilun og Alzheimerssjúkdómur séu æðasjúkdómar. Rannsóknir hafa sýnt að hófleg áfengisneysla hafi jákvæð áhrif á hjarta- og æðakerfi (Marmot og Brunner, 1991) og því kemur ef til vill ekki á óvart að hófleg neysla áfengis geti hugsanlega haft jákvæð áhrif á vitrænt starf. Rannsóknir hafa einmitt sýnt að eldra fólk sem drekkur í hófi stendur sig betur á prófum sem meta vitræna færni, en bæði bindindisfólk og ofdrykkjufólk (Hendrie o.fl., 1996; Xu o.fl.,

2009). Í rannsókn Dufouil, Ducimetière og Alpérovitch (1997), þar sem áhrif hófdrykkju á vitræna færni fólks á aldrinum 59 – 71 árs voru skoðuð, sáust þessi áhrif þó aðeins hjá konum en rannsókn Elias, Elias, D'Agostino, Silbershatz og Wolf (1999) sýndi að karlar þurftu að drekka tvöfalt meira magn en konur til þess að þessi áhrif kæmu fram.

Tengsl við Alzheimerssjúkdóm. Peters, Peters, Warner, Beckett og Bulpitt (2008) tóku saman niðurstöður 23 rannsókna sem skoðuðu tengsl heilabilunar og áfengisneyslu og komust að því að hófleg neysla áfengis á fullorðinsaldri minnkaði líkur á Alzheimerssjúkdómi á efri árum. Rannsókn Xu o.fl. (2009) sýndi að í hópi einstaklinga sem greinst höfðu með væga vitræna skerðingu, höfðu þeir sem neyttu mikils áfengis frekar þróað með sér Alzheimerssjúkdóm tveimur árum eftir greiningu á vitrænni skerðingu, en þeir sem drukku ekkert eða drukku hóflega. Þá hefur ofneysla áfengis líka verið tengd hraðari hnignun vitrænnar færni hjá Alzheimerssjúklingum (Teri, Hughes og Larson, 1990).

Áhrif kólesteróls

Bæði mikið og lítið kólesteról í blóði getur verið áhættuþáttur fyrir Alzheimerssjúkdóm, eftir því til hvaða aldursflokks er lítið.

Heili. Fáar rannsóknir virðast hafa verið gerðar á áhrifum hækkaðs kólesteróls á formgerð heilans og eru niðurstöður þeirra misvísandi. Sumar rannsóknir hafa sýnt að hækkað kólesteról tengist minna rúmmáli heilavefjar (Whalley o.fl., 2003) en aðrar hafa ekki fundið slík tengsl (Chen, Wen, Anstey og Sachdev, 2006; Firbank o.fl., 2007). Þá hafa sumar rannsóknir sýnt að fólk með hátt HDL-kólesteról, sem stundum hefur verið nefnt „góða kólesterólið“, hafi meira rúmmál í dreka en fólk sem hefur minna af HDL-kólesteróli (Wolf o.fl., 2004), en aðrar hafa ekki fundið þau tengsl (den Heijer, Hofman, Koudstaal og Breteler, 2005). Það sem rannsóknum á þessu sviði ber saman um er að ýmsir áhættuþættir hjarta- og æðasjúkdóma,

þar á meðal hækkuð blóðfita (*hyperlipidemia*) flýta aldurstengdri hrörnun í heila (Meyer, Rauch, Rauch og Haque, 2000).

Vitræn færni. Sumar rannsóknir sýna að hátt kólesteról hafi ekki áhrif á vitræna færni (Arntzen, Schirmer, Wilsgaard og Mathiesen, 2011; Reitz, Luchsinger, Tang, Manly og Mayeux, 2005) en aðrar að þeir sem hafa hátt kólesteról sýni betri vitræna færni en þeir sem hafa lágt kólesteról (Elias, Elias, D'Agostino, Sullivan og Wolf, 2005; van den Kommer o.fl., 2009; West o.fl., 2008). Þá hafa sumar rannsóknir sýnt að fólk með miðlungshátt kólesteról hafi betra minni en bæði þeir sem hafa hátt og lágt kólesteról (Zhang, McKeown og Hajjar, 2005). Rannsókn Henderson, Guthrie og Dennerstein (2003) sýndi að hóparnir sem sýndu slökustu frammistöðu á taugasálfræðilegum prófum voru þeir sem höfðu lægsta kólesterólið og þeir sem höfðu lækkað mikið í kólesteróli, á undanförunum þremur árum. Aðrar rannsóknir hafa staðfest að lækkun í kólesteróli hafi tengsl við versnandi vitræna færni (Atzmon o.fl., 2002).

Tengsl við Alzheimerssjúkdóm. Eins og áður segir verður uppsöfnun á amyloid-beta í heilum Alzheimerssjúklinga en rannsóknir benda til að kólesteról auki magn amyloid beta í heila (Grösgen, Grimm, Frieß og Hartmann, 2010). Margar rannsóknir hafa líka sýnt að hátt kólesteról á miðjum aldri eykur líkurnar á vitrænni skerðingu og Alzheimerssjúkdómi á efri árum (Kivipelto o.fl., 2002; Kivipelto o.fl., 2001; Solomon, Kivipelto, Wolozin, Zhou og Whitmer, 2009) en rannsóknir hafa einnig sýnt að hátt kólesteról á efri árum sé tengt minnkuðum líkum á Alzheimerssjúkdómi (Kuusisto o.fl., 1997; Mielke o.fl., 2005; Reitz o.fl., 2010). Þannig að bæði hátt og lágt kólesterólmagn getur verið áhættuþáttur fyrir Alzheimers, að því er virðist eftir aldri einstaklinganna. Þekkt er að kólesterólmagn í blóði Alzheimerssjúklinga byrjar að lækka mörgum árum fyrir greiningu á sjúkdómnum og telja sumir að hröð lækkun kólesteróls

á efri árum geti verið merki um yfirvofandi heilabilun (Mielke o.fl., 2010; Stewart, White, Xue og Launer, 2007).

Lokaorð

Vöntun á frekari rannsóknum

Á móti rannsóknum sem benda til að tiltekinn þáttur sé áhættuþáttur fyrir Alzheimerssjúkdóm, eru alltaf til aðrar rannsóknir sem gefa til kynna að sá þáttur hafi ekki áhrif á sjúkdóminn. Að svo stöddu er ekki hægt að fullyrða með óbyggjandi hætti að áhættuþættir fyrir æðasjúkdóma auki líkurnar á vitrænni skerðingu og Alzheimerssjúkdómi. Ástæða þess liggur fyrst og fremst í erfiðleikum við að bera saman niðurstöður mismunandi rannsókna. Hvað Alzheimerssjúkdóminn varðar stendur það rannsóknum á áhættuþáttum sjúkdómsins fyrir þrifum að greining hans er háð klínísku mati og ekki er alltaf notast við sömu greiningarviðmið í öllum rannsóknum. Svipuð vandamál blasa við þegar reynt er að taka saman niðurstöður rannsókna sem skoða vitræna skerðingu og hina ýmsu þætti vitrænnar færni. Mismunandi er milli rannsókna hvernig vitræn skerðing er skilgreind og hversu langt frá meðaltali jafnaldra fólk þarf að mælast til að teljast skert. Þegar vitræn færni er metin er mismunandi hvaða þættir hennar eru skoðaðir og hvaða próf eru notuð til að meta þá. Jafnvel þó tveimur prófum sé ætlað að meta sömu þætti vitrænnar færni er alls ekki víst og raunar ólíklegt að þau geri það nema að takmörkuðu leyti. Ýmsir þættir sem tengjast lífsstíl hafa ólík áhrif á karla og konur. Of algengt er að ekki séu birtar niðurstöður fyrir hvort kyn fyrir sig. Þá eru færstar af rannsóknunum sem varða lífsstíl og lífsstíllssjúkdóma eiginlegar tilraunir þar sem hægt er að hafa stjórn á þeim aðstæðum sem þurfa þykir, flestar eru faraldsfræðilegar og byggja á frásögn fólks af eigin lífsstíl. Þess konar rannsóknir hafa alltaf í för með sér hættu á að fólk van- eða ofmeti til dæmis reykingar sínar eða hreyfingu. Það á ekki síst við þegar skoðaðir eru hópar sem ef til vill eru farnir að tapa minni.

Æskilegt væri að rannsóknarsamfélagið kæmi sér saman um eitt sameiginlegt greiningarviðmið fyrir Alzheimerssjúkdóm og vitræna skerðingu sem allar rannsóknir notuðust við og að sömu taugasálfræðilegu prófin væru notuð til að meta sömu þætti vitrænnar færni. Þegar eru hafnar umræður um breytingar á greiningarskilmerkjum Alzheimerssjúkdóms (Dubois o.fl., 2010) og bandaríska heilbrigðisstofnunin (National Institute of Health) vinnur nú að gerð nokkurs konar verkfærakassa sem ætlunin er að innihaldi öll taugasálfræðileg próf sem nauðsynleg þykja til þess að meta vitræna færni (Gershon o.fl., 2010). Ef samstaða næst um að nota þau mælitæki sem þar verður mælt með, verður væntanlega til betri grundvöllur til að að bera saman niðurstöður rannsókna.

Breyttar lífslíkur og forvarnir fyrir heilabilun

Samfara bættum lífsskilyrðum og framförum í læknavísindum hafa lífslíkur fólks aukist um riflega 70% þegar litið er til síðustu 100 ára (Oeppen og Vaupel, 2002). Á árunum frá 1961 til 2008 jókst meðalævilengd íslenskra karla um 8,8 ár en kvenna um 6,8 ár (Hagtíðindi, 2005). Um leið og meðalævin lengist, verða breytingar á aldursmáttölu þjóðarinnar. Hlutfall 65 ára og eldri af heildarmannfjölda á Íslandi var 12% árið 2011, en spá Hagstofunnar gerir ráð fyrir að þetta hlutfall verði um 23% árið 2060 (Hagstofa Íslands, á.á.). Árið 1998 var kostnaður vegna heilbrigðisþjónustu 67 ára og eldri 37% af heildarútgjöldum, en þá var þessi hópur 10% af heildarmannfjölda. Gert er ráð fyrir að árið 2050 geti þetta hlutfall verið komið í 58% af heildarútgjöldum til heilbrigðismála (Sólveig F. Jóhannsdóttir og Tryggvi Þór Herbertsson, 2002). Svipuð þróun á sér stað alls staðar á Vesturlöndum (Oeppen og Vaupel, 2002) og mikið hefur verið rætt um hvernig bregðast eigi við efnahagslegum og samfélagslegum afleiðingum hennar (Johnson, Davis og Bosanquet, 2000; Kinsella og Phillips, 2005).

Fólk er almennt meðvitað um að lífsstíll þess á miðjum aldri getur haft mikil áhrif á heilsu á

efri árum, þó þessi vitneskja verði ekki alltaf til þess að það láti af óheilbrigðum lífnaðarháttum. Það virðist þó ekki vera almenn vitneskja í samfélaginu um tengsl lífsstíls við heilahreysti og Alzheimerssjúkdóm. Þó niðurstöður rannsókna á sameiginlegum áhættuþáttum æðasjúkdóma og Alzheimerssjúkdóms séu ekki sannanlegar samkvæmt ýtrustu kröfum um vísindarannsóknir, hverju höfum við að tapa með því að taka upp heilsusamlegri lífnaðarhætti? Rannsóknir eru ekki til sem benda til að kyrrseta, háþrýstingur, sykursýki og offita hafi jákvæð áhrif á heilahreysti eða almennt heilsufar. Í rannsóknunum sem greint er frá hér að ofan eru áhrifin sem sjást ekki alltaf mikil eftir að búíð er að taka út áhrif annarra þátta sem hugsanlega geta haft áhrif í hverju tilviki fyrir sig (t.d. reykingar, áfengisnotkun, þunglyndi, aðrir sjúkdómar o.fl.). Mikilvægt er þó að hafa í huga að ekki er óalgengt að margir áhættuþættir fari saman, svo sem offita, sykursýki, háþrýstingur og æðasjúkdómar (Schmidt o.fl., 2004) og þá eru áhrifin á heilann orðin umtalsvert meiri. Rannsóknir benda eindregið til að ákveðin arfgerð (ApoE4) beri með sér auknar líkur á Alzheimerssjúkdómi (Sigurveig Gunnarsdóttir, 2006). En þetta á þó ekki við allsstaðar, því að í ljós hefur komið að í löndum þar sem mataræðið er ekki jafn futuríkt og þekkest á Vesturlöndum og þar sem fólk hreyfir sig almennt meira virðist þetta samband ekki alltaf vera fyrir hendi. Rannsókn á algengi Alzheimerssjúkdóms á meðal bandarísks eldra fólks af afrískum (Hendrie o.fl., 1995) og japönskum (Graves o.fl., 1996; White o.fl., 1996) uppruna, sýndu til dæmis að algengi sjúkdómsins er hærra á meðal einstaklinga sem búa í Bandaríkjunum en á meðal jafnaldra þeirra í upprunalandinu. Þessar rannsóknir renna stoðum undir það að áhættuþættir fyrir sjúkdóminn sé frekar að finna í umhverfi og lífsstíl, en í arfgerð.

Áætlanir gera ráð fyrir að ef unnt væri að seinka upphafi Alzheimerssjúkdóms eða hægja á þróun hans, þó ekki væri nema um eitt ár, þá muni fjöldi Alzheimerssjúklinga í heiminum árið 2050 verða 9,2 milljónum minni en

núverandi áætlanir gera ráð fyrir (Brookmeyer, Johnson, Ziegler-Graham og Arrighi, 2007). Með tilliti til hækkandi meðalaldurs og fyrrsjáanlegra breytinga á aldurssamsetningu er því afar mikilvægt bæði fyrir einstaklingana sjálfa og þjóðfélagið í heild að stundaðar séu forvarnir sem eru til þess fallnar að bæta lífsstíl fólks með það að markmiði að skapa vernd gegn þeim sjúkdómum sem helst herja á fólk á efri árum.

Successful aging: Common risk factors for cognitive decline and cardiovascular disease

On average, cerebral volume decreases and cognitive functions decline with increasing age. However, the role of age in cognitive decline is possibly overstated. The number of individuals who reach old age demonstrating little or no decline in cognitive functions indicates that decline associated with age is by no means inevitable. Geriatric research suggests that environmental factors have more effect than genotype on life expectancy and health in old age. Evidence is accumulating revealing many risk factors for cardiovascular disease to be involved in Alzheimer's disease as well. In this article the effects of these risk factors on the brain, cognitive skills and Alzheimer's disease will be discussed. The proportion of people reaching old age will grow substantially in coming decades, increasing the significance of prevention aimed at reducing the incidence of age-related diseases.

Keywords: Successful aging, dementia, Alzheimer's disease, vascular risk factors, cognitive functions.

Brynhildur Jónsdóttir is an M.S. student at the Faculty of Psychology, University of Iceland. Correspondence concerning the article should be addressed to: Brynhildur Jónsdóttir, Bæjargili 43, 210 Garðabæ, Iceland. E-mail: brj11@hi.is.

Heimildir

- Ahmed, T., Das, S. K., Golden, J. K., Saltzman, E., Roberts, S. B. og Meydani, S. N. (2009). Calorie restriction enhances T-cell-mediated immune response in adult overweight men and women. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 64A (11), 1107-1113.
- Anderson, B. J., Greenwood, S. J. og McCloskey, D. P. (2010). Exercise as an intervention for the age-related decline in brain metabolic support. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2.
- Anstey, K. og Christensen, H. (2000). Education, activity, health, blood pressure and Apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: A Review. *Gerontology*, 46 (3), 163-177.
- Anstey, K. J., von Sanden, C., Salim, A. og O'Kearney, R. (2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *American Journal of Epidemiology*, 166 (4), 367-378.
- Archer, T. (2010). Physical exercise alleviates debilities of normal aging and Alzheimer's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 123 (4), 221-238.
- Arntzen, K. A., Schirmer, H., Wilsgaard, T. og Mathiesen, E. B. (2011). Impact of cardiovascular risk factors on cognitive function: The Tromsø study. *European Journal of Neurology*, 18 (5), 737-743.
- Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A. og Bennett, D. A. (2004). Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives of Neurology*, 61 (5), 661-666.
- Atzmon, G., Gabriely, I., Greiner, W., Davidson, D., Schechter, C. og Barzilai, N. (2002). Plasma HDL levels highly correlate with cognitive function in exceptional longevity. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 57 (11), M712-M715.
- Barber, R., Scheltens, P., Gholkar, A., Ballard, C., McKeith, I., Ince, P. o.fl. (1999). White matter lesions on magnetic resonance imaging in dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, vascular dementia, and normal aging. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67 (1), 66-72.
- Berkman, L. F., Seeman, T. E., Albert, M., Blazer, D., Kahn, R., Mohs, R. o.fl. (1993). High, usual and impaired functioning in community-dwelling older men and women: Findings from the MacArthur Foundation Research Network on successful aging. *Journal of Clinical Epidemiology*, 46 (10), 1129-1140.

- Breteler, M. M. B. (2000). Vascular risk factors for Alzheimer's disease: An epidemiologic perspective. *Neurobiology of Aging*, 21 (2), 153-160
- Brody, A. L., Mandelkern, M. A., Jarvik, M. E., Lee, G. S., Smith, E. C., Huang, J. C. o.fl. (2004). Differences between smokers and nonsmokers in regional gray matter volumes and densities. *Biological Psychiatry*, 55 (1), 77-84.
- Brookmeyer, R., Johnson, E., Ziegler-Graham, K. og Arrighi, H. M. (2007). Forecasting the global burden of Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia: The journal of the Alzheimer's Association*, 3 (3), 186-191.
- Bruce, D. G., Casey, G. P., Grange, V., Clarnette, R. C., Almeida, O. P., Foster, J. K. o.fl. (2003). Cognitive impairment, physical disability and depressive symptoms in older diabetic patients: the Fremantle Cognition in Diabetes Study. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 61 (1), 59-67.
- Bruce-Keller, A. J., Umberger, G., McFall, R. og Mattson, M. P. (1999). Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. *Annals of Neurology*, 45 (1), 8-15.
- Brun, A. og Andersson, J. (2001). Frontal dysfunction and frontal cortical synapse loss in Alcoholism - the main cause of alcohol dementia? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 12 (4), 289-294.
- Bryant, L. L., Beck, A. og Fairclough, D. L. (2000). Factors that contribute to positive perceived health in an older population. *Journal of Aging and Health*, 12 (2), 169-192.
- Cervilla, J. A., Prince, M., Lovestone, S., Mann, A. og Joels, S. (2000). Long-term predictors of cognitive outcome in a cohort of older people with hypertension. *The British Journal of Psychiatry*, 177 (1), 66-71.
- Chang, M., Jonsson, P. V., Snaedal, J., Bjornsson, S., Saczynski, J. S., Aspelund, T. o.fl. (2010). The effect of midlife physical activity on cognitive function among older adults: AGES-Reykjavik study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 65A (12), 1369-1374.
- Charness, M. E. (1993). Brain Lesions in Alcoholics. *Alcoholism: Clinical and experimental research*, 17 (1), 2-11.
- Chen, X., Wen, W., Anstey, K. J. og Sachdev, P. S. (2006). Effects of cerebrovascular risk factors on gray matter volume in adults aged 60-64 years: A voxel-based morphometric study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 147 (2-3), 105-114.
- Colcombe, S. og Kramer, A. F. (2003). Fitness effects on the cognitive function of older adults. *Psychological Science*, 14 (2), 125-130.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Raz, N., Webb, A. G., Cohen, N. J., McAuley, E. o.fl. (2003). Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *The Journal of Gerontology* 58A (2), 176-180.
- Colcombe, S. J., Erickson, K. I., Scalf, P. E., Kim, J. S., Prakash, R., McAuley, E. o.fl. (2006). Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 61 (11), 1166-1170.
- Cotman, C. W. og Berchtold, N. C. (2002). Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends in Neurosciences*, 25 (6), 295-301.
- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B. o.fl. (2000). Normal brain development and aging: Quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, 216 (3), 672-682.
- Cournot, M., Marquié, J. C., Ansiau, D., Martinaud, C., Fonds, H., Ferrières, J. o.fl. (2006). Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology*, 67 (7), 1208-1214.
- Craik, F. I. M. og Jennings, J. M. (Ritstj.). (1992). *Human memory*. Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Cukierman, T., Gerstein, H. og Williamson, J. (2005). Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia*, 48 (12), 2460-2469.
- Dahl, A., Hassing, L. B., Fransson, E., Berg, S., Gatz, M., Reynolds, C. A. o.fl. (2010). Being overweight in midlife is associated with lower cognitive ability and steeper cognitive decline in late life. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 65A (1), 57-62.
- de Bresser, J., Tiehuis, A. M., van den Berg, E., Reijmer, Y. D., Jongen, C., Kappelle, L. J. o.fl. (2010). Progression of cerebral atrophy and white matter hyperintensities in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 33 (6), 1309-1314.
- de Bruin, E. A., Pol, H. E. H., Bijl, S., Schnack, H. G., Fluitman, S., Böcker, K. B. E. o.fl. (2005). Associations between alcohol intake and brain volumes in male and female moderate drinkers. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 29 (4), 656-663.
- de la Torre, J. C. (2002). Alzheimer disease as a vascular disorder. *Stroke*, 33 (4), 1152-1162.

- den Heijer, T., Hofman, A., Koudstaal, P. J. og Breteler, M. M. B. (2005). Serum lipids and hippocampal volume: The link to Alzheimer's disease? *Annals of Neurology*, 57 (5), 779-780.
- Deary, I. J., Pattie, A., Taylor, M. D., Whiteman, M. C., Starr, J. M. og Whalley, L. J. (2003). Smoking and cognitive change from age 11 to age 80. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74 (7), 1006-1007.
- Dubey, A., Forster, M. J., Lal, H. og Sohal, R. S. (1996). Effect of age and caloric intake on protein oxidation in different brain regions and on behavioral functions of the mouse. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 333 (1), 189-197.
- Dubois, B., Feldman, H. H., Jacova, C., Cummings, J. L., DeKosky, S. T., Barberger-Gateau, P. o.fl. (2010). Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *The Lancet Neurology*, 9 (11), 1118-1127.
- Dufouil, C., Ducimetière, P. og Alperovitch, A. (1997). Sex differences in the association between alcohol consumption and cognitive performance. *American Journal of Epidemiology*, 146 (5), 405-412.
- Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B., Cupples, L. A., Wilson, P. W., Silbershatz, H. o.fl. (1997). NIDDM and blood pressure as risk factors for poor cognitive performance. The Framingham Study. *Diabetes Care*, 20 (9), 1388-1395.
- Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B., Silbershatz, H. og Wolf, P. A. (1999). Alcohol Consumption and Cognitive Performance in the Framingham Heart Study. *American Journal of Epidemiology*, 150 (6), 580-589.
- Elias, P. K., Elias, M. F., D'Agostino, R. B., Sullivan, L. M. og Wolf, P. A. (2005). Serum cholesterol and cognitive performance in the Framingham heart study. *Psychosomatic Medicine*, 67 (1), 24-30.
- Elias, M. F., Elias, P. K., Sullivan, L. M., Wolf, P. A. og D'Agostino, R. B. (2003). Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 27 (2), 260-268.
- Erickson, K. I., Prakash, R. S., Voss, M. W., Chaddock, L., Hu, L., Morris, K. S. o.fl. (2009). Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus*, 19 (10), 1030-1039.
- Farmer, M. E., Kittner, S. J., Abbott, R. D., Wolz, M. M., Wolfs, P. A. og White, L. R. (1990). Longitudinally measured blood pressure, antihypertensive medication use, and cognitive performance: the Framingham study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 43 (5), 475-480.
- Fillit, H. M., Butler, R. N., O'Connell, A. W., Albert, M. S., Birren, J. E., Cotman, C. W. o.fl. (2002). Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clinic Proceedings*, 77 (7), 681-696.
- Firbank, M., Wiseman, R., Burton, E., Saxby, B., O'Brien, J. og Ford, G. (2007). Brain atrophy and white matter hyperintensity change in older adults and relationship to blood pressure. *Journal of Neurology*, 254 (6), 713-721.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Fennema-Notestine, C., McEvoy, L. K., Hagler, D. J., Holland, D. o.fl. (2009). One-year brain atrophy evident in healthy aging. *Journal of Neuroscience*, 29 (48), 15223-15231.
- Fontana, L. og Klein, S. (2007). Aging, adiposity, and calorie restriction. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 297 (9), 986-994.
- Fontana, L., Meyer, T. E., Klein, S. og Holloszy, J. O. (2004). Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101 (17), 6659-6663.
- Forette, F., Seux, M.-L., Staessen, J. A., Thijs, L., Babarskiene, M.-R., Babeau, S. o.fl. (2002). The prevention of dementia with antihypertensive treatment: New evidence from the systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) Study. *Archives of Internal Medicine*, 162 (18), 2046-2052.
- Fox, N. C. og Schott, J. M. (2004). Imaging cerebral atrophy: normal ageing to Alzheimer's disease. *The Lancet*, 363 (9406), 392-394.
- Ge, Y., Grossman, R. I., Babb, J. S., Rabin, M. L., Mannon, L. J. og Kolson, D. L. (2002). Age-related total gray matter and white matter changes in normal adult brain. Part I: volumetric MR imaging analysis. *American Journal of Neuroradiology*, 23 (8), 1327-1333.
- Geda, Y. E., Roberts, R. O., Knopman, D. S., Christianson, T. J. H., Pankratz, V. S., Ivnik, R. J. o.fl. (2010). Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: A population-based study. *Archives of Neurology*, 67 (1), 80-86.
- Gershon, R. C., Cella, D., Fox, N. A., Havlik, R. J., Hendrie, H. C. og Wagster, M. V. (2010). Assessment of neurological and behavioural function: the NIH Toolbox. *The Lancet Neurology*, 9 (2), 138-139.
- Glatt, S. J., Chayavichitsilp, P., Depp, C., Schork, N. J. og Jeste, D. V. (2007). Successful aging: from phenotype to genotype. *Biological Psychiatry*, 62 (4), 282-293.

- Gold, G., Giannakopoulos, P. og Bouras, C. (1998). Reevaluating the role of vascular changes in the differential diagnosis of Alzheimer's disease and vascular dementia. *European Neurology*, 40 (3), 121-129.
- Gold, S., Dziobek, I., Sweat, V., Tirsi, A., Rogers, K., Bruhl, H. o.fl. (2007). Hippocampal damage and memory impairments as possible early brain complications of type 2 diabetes. *Diabetologia*, 50 (4), 711-719.
- Goldman, W. P. og Morris, J. C. (2001). Evidence That age-associated memory impairment Is not a normal variant of aging. *Alzheimer Disease & Associated Disorders*, 15 (2), 72-79.
- Golomb, J., de Leon, M. J., Kluger, A., George, A. E., Tarshish, C. og Ferris, S. H. (1993). Hippocampal atrophy in normal aging: An association with recent memory impairment. *Archives of Neurology*, 50 (9), 967-973.
- Grady, C. L. og Craik, F. I. M. (2000). Changes in memory processing with age. *Current Opinion in Neurobiology*, 10 (2), 224-231.
- Graves, A. B., Larson, E. B., Edland, S. D., Bowen, J. D., McCormick, W. C., MCCurry, S. M. o.fl. (1996). Prevalence of dementia and its subtypes in the Japanese American population of King county, Washington state. *American Journal of Epidemiology*, 144 (8), 760-771.
- Gregg, E. W., Yaffe, K., Cauley, J. A., Rolka, D. B., Blackwell, T. L., Narayan, K. M. V. o.fl. (2000). Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? *Archives of Internal Medicine*, 160 (2), 174-180.
- Grösgen, S., Grimm, M. O. W., Frieß, P. og Hartmann, T. (2010). Role of amyloid beta in lipid homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, 1801 (8), 966-974.
- Gunning-Dixon, F. M. og Raz, N. (2000). The cognitive correlates of white matter abnormalities in normal aging: A quantitative review. *Neuropsychology* 14 (2), 224-232.
- Guo, Z., Viitanen, M., Fratiglioni, L. og Winblad, B. (1996). Low blood pressure and dementia in elderly people: the Kungsholmen project. *British Medical Journal*, 312 (7034), 805-808.
- Guo, Z., Fratiglioni, L., Viitanen, M., Lannfelt, L., Basun, H., Fastbom, J. o.fl. (2001). Apolipoprotein E genotypes and the incidence of Alzheimer's disease among persons aged 75 years and older: Variation by use of antihypertensive medication? *American Journal of Epidemiology*, 153 (3), 225-231.
- Gustafson, D., Lissner, L., Bengtsson, C., Bjorkelund, C. og Skoog, I. (2004). A 24-year follow-up of body mass index and cerebral atrophy. *Neurology*, 63 (10), 1876 - 1881.
- Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Steen, B. og Skoog, I. (2003). An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Archives of Internal Medicine*, 163 (13), 1524 - 1528.
- Gustafson, D. R., Steen, B. og Skoog, I. (2004). Body mass index and white matter lesions in elderly women. An 18-year longitudinal study. *International Psychogeriatrics*, 16 (03), 327-336.
- Hagstofa Íslands. (á.á.). Sótt 18.04.2011 af <http://hagstofa.is/Hagtolur/Mannfjoldi/Framreikningur-mannfjoldans>
- Hagtíðindi. (2005). Heilbrigðis- félags- og dómismál. *Konur og karlar 1975-2005*, 90:48 (1).
- Hamer, M. og Chida, Y. (2009). Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*, 39 (1), 3-11.
- Harper, C., Kril, J. og Daly, J. (1988). *Does a moderate alcohol intake damage the brain?* London: BMJ Publishing Group.
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Beckett, L. A., Albert, M. S., Rosner, B., Talor, J. O. o.fl. (1993). Relation of smoking and low-to-moderate alcohol consumption to change in cognitive function: A longitudinal study in a defined community of older persons. *American Journal of Epidemiology*, 137 (8), 881-891.
- Hebert, L. E., Scherr, P. A., Beckett, L. A., Funkenstein, H. H., Albert, M. S., Chown, M. J. o.fl. (1992). Relation of smoking and alcohol consumption to incident Alzheimer's disease. *American Journal of Epidemiology*, 135 (4), 347-355.
- Hedden, T. og Gabrieli, J. D. E. (2004). Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nature Reviews Neuroscience*, 5 (2), 87-96.
- Heilbronn, L. K., de Jonge, L., Frisard, M. I., DeLany, J. P., Larson-Meyer, D. E., Rood, J. o.fl. (2006). Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 295 (13), 1539-1548.
- Henderson, V. W., Guthrie, J. R. og Dennerstein, L. (2003). Serum lipids and memory in a population based cohort of middle age women. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74 (11), 1530-1535.

- Hendrie, H. C., Gao, S., Hall, K. S., Hui, S. L. og Unverzagt, F. W. (1996). The relationship between alcohol consumption, cognitive performance, and daily functioning in an urban sample of older Black Americans. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell.
- Hendrie, H., Osuntokun, B., Hall, K., Ogunniyi, A., Hui, S., Unverzagt, F. o.fl. (1995). Prevalence of Alzheimer's disease and dementia in two communities: Nigerian Africans and African Americans. *American Journal of Psychiatry*, 152 (10), 1485-1492.
- Hess, T. M. (2006). Attitudes toward aging and their effects on behavior. Í Birren J. E. og Schaie K. W. (Ritsjt.), *Handbook of the psychology of aging* (bls. 379-406). Amsterdam: Elsevier.
- Howard, G., Wagenknecht, L. E., Cai, J., Cooper, L., Kraut, M. A. og Toole, J. F. (1998). Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke*, 29 (5), 913-917.
- Ingram, D. K. og Roth, G. S. (2011). Glycolytic inhibition as a strategy for developing calorie restriction mimetics. *Experimental Gerontology*, 46 (2-3), 148-154.
- Janson, J., Laedtke, T., Parisi, J. E., O'Brien, P., Petersen, R. C. og Butler, P. C. (2004). Increased risk of type 2 diabetes in Alzheimer disease. *Diabetes*, 53 (2), 474-481.
- Jeong, S. K., Nam, H. S., Son, M. H., Son, E. J. og Cho, K. H. (2005). Interactive effect of obesity indexes on cognition. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 19 (2-3), 91-96.
- Jernigan, T. L., Archibald, S. L., Fennema-Notestine, C., Gamst, A. C., Stout, J. C., Bonner, J. o.fl. (2001). Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of Aging*, 22 (4), 581-594.
- Johnson, N., Davis, T. og Bosanquet, N. (2000). The epidemic of Alzheimers disease: How can we manage the costs? *PharmacoEconomics*, 18, 215-223.
- Kanaya, A. M., Lindquist, K., Harris, T. B., Launer, L., Rosano, C., Satterfield, S. o.fl. (2009). Total and regional adiposity and cognitive change in older adults: The health, aging and body composition (ABC) study. *Archives of Neurology*, 66 (3), 329-335.
- Kinsella, K. og Phillips, D. R. (2005). Global aging: The challenge of success. *Population Bulletin*, 60 (1), 3-43.
- Kivipelto, M., Helkala, E., Laakso, M., Hanninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K. o.fl. (2001). Midlife vascular risk factors and Alzheimer's disease in later life: longitudinal, population based study. *British Medical Journal*, 322 (7300), 1447-1451.
- Kivipelto, M., Helkala, E., Laakso, M., Hanninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K. o.fl. (2002). Apolipoprotein E epsilon4 allele, elevated midlife total cholesterol level, and high midlife systolic blood pressure are independent risk factors for late-life Alzheimer disease. *Annals of Internal Medicine*, 137 (3), 149 - 155.
- Kramer, A. F., Hahn, S., Cohen, N. J., Banich, M. T., McAuley, E., Harrison, C. R. o.fl. (1999). Ageing, fitness and neurocognitive function. *Nature*, 400 (6743), 418-419.
- Kubota, K., Yamaguchi, T., Abe, Y., Fujiwara, T., Hatazawa, J. og Matsuzawa, T. (1983). Effects of smoking on regional cerebral blood flow in neurologically normal subjects. *Stroke*, 14 (5), 720-724.
- Kuusisto, J., Koivisto, K., Mykkanen, L., Helkala, E.-L., Vanhanen, M., Hanninen, T. o.fl. (1997). Association between features of the insulin resistance syndrome and alzheimer's disease independently of apolipoprotein e4 phenotype: cross sectional population based study. *British Medical Journal*, 315 (7115), 1045-1049.
- Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P. o.fl. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of Internal Medicine*, 144 (2), 73-81.
- Launer, L. J., Andersen, K., Dewey, M. E., Letenneur, L., Ott, A., Amaducci, L. A. o.fl. (1999). Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. *Neurology*, 52 (1), 78-84.
- Launer, L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R. o.fl. (2000). Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiology of Aging*, 21 (1), 49-55.
- Lee, P. N. (1994). Smoking and Alzheimer's disease: A review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology*, 13 (4), 131-144.
- Light, L. L. (1991). Memory and aging: Four hypotheses in search of data. *Annual Review of Psychology*, 42 (1), 333-376.
- Ljungquist, B., Berg, S., Lanke, J., McClearn, G. E. og Pedersen, N. L. (1998). The effect of genetic factors for longevity: A comparison of identical and fraternal twins in the Swedish twin registry. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 53A (6), M441-M446.

- Luchsinger, J. A., Tang, M.-X., Stern, Y., Shea, S. og Mayeux, R. (2001). Diabetes Mellitus and risk of Alzheimer's disease and dementia with stroke in a multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology*, 154 (7), 635-641.
- Lupien, S. J. og Wan, N. (2004). *Successful ageing: From cell to self*. London: Royal Society of London.
- Manschot, S. M., Brands, A. M. A., van der Grond, J., Kessels, R. P. C., Algra, A., Kappelle, L. J. o.fl. (2006). Brain magnetic resonance imaging correlates of impaired cognition in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*, 55 (4), 1106-1113.
- Marmot, M. og Brunner, E. (1991). Alcohol And Cardiovascular Disease: The Status Of The U Shaped Curve. *British Medical Journal*, 303 (6802), 565-568.
- Mattson, M. P. (2000). Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. *Brain Research*, 886 (1-2), 47-53.
- Martin, B., Mattson, M. P. og Maudsley, S. (2006). Caloric restriction and intermittent fasting: Two potential diets for successful brain aging. *Ageing Research Reviews*, 5 (3), 332-353.
- Meyer, J. S., Rauch, G., Rauch, R. A. og Haque, A. (2000). Risk factors for cerebral hypoperfusion, mild cognitive impairment, and dementia. *Neurobiology of Aging*, 21 (2), 161-169.
- Mielke, M. M., Zandi, P. P., Shao, H., Waern, M., Östling, S., Guo, X. o.fl. (2010). The 32-year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life. *Neurology*, rafræn útgáfa 10. nóvember 2010, óbirt á prenti.
- Mielke, M. M., Zandi, P. P., Sjögren, M., Gustafson, D., Östling, S., Steen, B. o.fl. (2005). High total cholesterol levels in late life associated with a reduced risk of dementia. *Neurology*, 64 (10), 1689-1695.
- Miles, W. R. og Root, H. F. (1924). Psychologic tests applied to diabetic patients. *Archives of Internal Medicine*, 30 (6), 767-777.
- Morse, C. K. (1993). Does variability increase with age? An archival study of cognitive measures. *Psychology and Aging*, 8 (2), 156-164.
- Naderali, E. K., Ratcliffe, S. H. og Dale, M. C. (2009). Review: Obesity and Alzheimer's disease: A link between body weight and cognitive function in old age. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 24 (6), 445-449.
- Nelson, E. A. og Dannefer, D. (1992). Aged heterogeneity: Fact or fiction? The fate of diversity in gerontological research. *The Gerontologist*, 32 (1), 17-23.
- Newman, A. B., Arnold, A. M., Naydeck, B. L., Fried, L. P., Burke, G. L., Enright, P. o.fl. (2003). „Successful aging“: Effect of subclinical cardiovascular disease. *Archives of Internal Medicine*, 163 (19), 2315-2322.
- Oeppen, J. og Vaupel, J. W. (2002). Broken limits to life expectancy. *Science*, 296 (5570), 1029-1031.
- Ott, A., Stolk, R. P., Hofman, A., van Harskamp, F., Grobbee, D. E. og Breteler, M. M. B. (1996). Association of diabetes mellitus and dementia: The Rotterdam Study. *Diabetologia*, 39 (11), 1392-1397.
- Peel, N. M., McClure, R. J. og Bartlett, H. P. (2005). Behavioral determinants of healthy aging. *American Journal of Preventive Medicine*, 28 (3), 298-304.
- Persson, J., Nyberg, L., Lind, J., Larsson, A., Nilsson, L.-G., Ingvar, M. o.fl. (2006). Structure-function correlates of cognitive decline in aging. *Cerebral Cortex*, 16 (7), 907-915.
- Peters, R., Peters, J., Warner, J., Beckett, N. og Bulpitt, C. (2008). Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review. *Age and Ageing*, 37 (5), 505-512.
- Petersen, R. C. (2005). MCI as a useful clinical concept. *Geriatric Times*, V (1), 30-36.
- Petersen, R. C., Jack, C. R., Xu, Y.-C., Waring, S. C., O'Brien, P. C., Smith, G. E. o.fl. (2000). Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and Alzheimer disease. *Neurology*, 54, 581-587.
- Petrovitch, H., White, L. R., Izmirlian, G., Ross, G. W., Havlik, R. J., Markesbery, W. o.fl. (2000). Midlife blood pressure and neuritic plaques, neurofibrillary tangles, and brain weight at death: the HAAS. *Neurobiology of Aging*, 21 (1), 57-62.
- Pfefferbaum, A., Lim, K. O., Zipursky, R. B., Mathalon, D. H., Rosenbloom, M. J., Lane, B. o.fl. (1992). Brain Gray and White Matter Volume Loss Accelerates with Aging in Chronic Alcoholics: A Quantitative MRI Study. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 16 (6), 1078-1089.
- Plassman, B., Helms, M., Welsh, K., Saunders, A. og Breitner, J. S. (1995). Smoking, Alzheimer's disease, and confounding with genes. *The Lancet*, 345 (8946), 387-387.
- Price, J. L. og Morris, J. C. (1999). Tangles and plaques in nondemented aging and „preclinical“ Alzheimer's disease. *Annals of Neurology*, 45 (3), 358-368.

- Qin, W., Chachich, M., Lane, M., Roth, G., Bryant, M., de Cabo, R. o.fl. (2006). Caloric restriction attenuates Alzheimer's disease type brain amyloidosis in squirrel monkeys (*Saimiri sciureus*). *Journal of Alzheimer's disease*, 10 (4), 417-422.
- Qiu, C., Winblad, B. og Fratiglioni, L. (2005). The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *The Lancet Neurology*, 4 (8), 487-499.
- Rajji, C. A., Ho, A. J., Parikshak, N. N., Becker, J. T., Lopez, O. L., Kuller, L. H. o.fl. (2009). Brain structure and obesity. *Human Brain Mapping*, 31 (3), 353-364.
- Raz, N. (2004). The ageing brain: structural changes and their implications for cognitive aging. Í Dixon R., Backman L. og Nilsson L. (Ritstj.), *New frontiers in cognitive ageing* (bls. 115-134). Oxford: Oxford University Press.
- Raz, N., Gunning-Dixon, F., Head, D., Rodrigue, K. M., Williamson, A. og Acker, J. D. (2004). Aging, sexual dimorphism, and hemispheric asymmetry of the cerebral cortex: replicability of regional differences in volume. *Neurobiology of Aging*, 25 (3), 377-396.
- Raz, N., Rodrigue, K. M. og Acker, J. D. (2003). Hypertension and the brain: Vulnerability of the prefrontal regions and executive functions. *Behavioral Neuroscience*, 117 (6), 1169-1180.
- Reitz, C., Luchsinger, J., Tang, M.-X., Manly, J. og Mayeux, R. (2005). Impact of plasma lipids and time on memory performance in healthy elderly without dementia. *Neurology*, 64 (8), 1378-1383.
- Reitz, C., Luchsinger, J., Tang, M.-X. og Mayeux, R. (2005). Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia. *Neurology*, 65 (6), 870-875.
- Reitz, C., Tang, M.-X., Schupf, N., Manly, J. J., Mayeux, R. og Luchsinger, J. A. (2010). Association of higher levels of high-density lipoprotein cholesterol in elderly individuals and lower risk of late-onset Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 67 (12), 1491-1497.
- Riggs, J. E. (1993). Smoking and Alzheimer's disease: Protective effect or differential survival bias? *Lancet*, 342 (8874), 793-794.
- Rodrigue, K. M. og Raz, N. (2004). Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. *The Journal of Neuroscience*, 24 (4), 956-963.
- Rosen, A. C., Prull, M. W., Gabrieli, J. D. E., Stoub, T., O'Hara, R., Friedman, L. o.fl. (2003). Differential associations between entorhinal and hippocampal volumes and memory performance in older adults. *Behavioral Neuroscience*, 117 (6), 1150-1160.
- Rowe, J. og Kahn, R. (1987). Human aging: Usual and successful. *Science*, 237 (4811), 143-149.
- Sabia, S., Marmot, M., Dufouil, C. og Singh-Manoux, A. (2008). Smoking history and cognitive function in middle age from the Whitehall II study. *Archives of Internal Medicine*, 168 (11), 1165-1173.
- Salat, D. H., Greve, D. N., Pacheco, J. L., Quinn, B. T., Helmer, K. G., Buckner, R. L. o.fl. (2009). Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 44 (4), 1247-1258.
- Salat, D. H., Kaye, J. A. og Janowsky, J. S. (1999). Prefrontal gray and white matter volumes in healthy aging and Alzheimer disease. *Archives of Neurology*, 56 (3), 338-344.
- Salat, D. H., Williams, V. J., Leritz, E. C., Schnyer, D. M., Rudolph, J. L., Lipsitz, L. A. o.fl. (í prentun). Inter-individual variation in blood pressure is associated with regional white matter integrity in generally healthy older adults. *Neuroimage*.
- Salerno, J., Murphy, D., Horwitz, B., DeCarli, C., Haxby, J., Rapoport, S. o.fl. (1992). Brain atrophy in hypertension: A volumetric magnetic resonance imaging study. *Hypertension*, 20 (3), 340-348
- Salloway, S., Feldman, H. H., Kandiah, N. og Dekosky, S., T. (2008). Next steps in Alzheimer's disease: Improvements in diagnosis and treatment. *Cns Spectrums*, 13 (3), 1-16.
- Saxton, J., Lopez, O. L., Ratcliff, G., Dulberg, C., Fried, L. P., Carlson, M. C. o.fl. (2004). Preclinical Alzheimer disease: Neuropsychological test performance 1.5 to 8 years prior to onset. *Neurology*, 63 (12), 2341-2347.
- Schmidt, R., Launer, L. J., Nilsson, L.-G., Pajak, A., Sans, S., Berger, K. o.fl. (2004). Magnetic resonance imaging of the brain in diabetes. *Diabetes*, 53 (3), 687-692.
- Schretlen, D., Pearlson, G. D., Anthony, J. C., Aylward, E. H., Augustine, A. M., Davis, A. o.fl. (2000). Elucidating the contributions of processing speed, executive ability, and frontal lobe volume to normal age-related differences in fluid intelligence. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 6 (1), 52-61.
- Sigurveig Gunnarsdóttir. (2006). Mikilvægi bættra aðferða við greiningu Alzheimer sjúkdómsins. *Óldrun*, 24 (2), 26-29.
- Silver, M. H., Newell, K., Brady, C., Hedley-White, E. T. og Perls, T. T. (2002). Distinguishing between neurodegenerative disease and disease-free aging: Correlating neuropsychological evaluations and neuropathological studies in centenarians. *Psychosomatic Medicine*, 64 (3), 493-501.

- Skoog, I. og Gustafson, D. (2006). Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurological Research*, 28, 605-611.
- Skoog, I., Nilsson, L., Persson, G., Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B. o.fl. (1996). 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *The Lancet*, 347 (9009), 1141-1145.
- Sliwinski, M., Lipton, R. B., Buschke, H. og Stewart, W. (1996). The effects of preclinical dementia on estimates of normal cognitive functioning in aging. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*, 51B (4), P217-P225.
- Smith, A. D. (2002). Imaging the progression of Alzheimer pathology through the brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99 (7), 4135-4137.
- Soininen, H., Puranen, M., Helkala, E. L., Laakso, M. og Riekkinen, P. J. (1992). Diabetes mellitus and brain atrophy: A computed tomography study in an elderly population. *Neurobiology of Aging*, 13 (6), 717-721.
- Solomon, A., Kivipelto, M., Wolozin, B., Zhou, J. og Whitmer, R. A. (2009). Midlife serum cholesterol and increased risk of Alzheimer's and vascular dementia three decades later. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28 (1), 75-80.
- Sólveig F. Jóhannsdóttir og Tryggvi Þór Herbertsson. (2002). Framreikningur heilbrigðisútgjalda. *Fjármálatíðindi*, 49, 30-41.
- Stewart, R., White, L. R., Xue, Q.-L. og Launer, L. J. (2007). Twenty-six-Year Change in Total Cholesterol Levels and Incident Dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. *Archives of Neurology*, 64 (1), 103-107.
- Swan, G. E., Carmelli, D. og Larue, A. (1998). Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke*, 29 (11), 2334-2340.
- Swan, G. og Lessov-Schlaggar, C. (2007). The Effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychology Review*, 17 (3), 259-273.
- Teri, L., Hughes, J. P. og Larson, E. B. (1990). Cognitive Deterioration in Alzheimer's Disease Behavioral and Health Factors. *Journal of Gerontology*, 45 (2), P58-P63.
- Tiehuis, A. M., van der Graaf, Y., Visseren, F. L., Vincken, K. L., Biessels, G. J., Appelman, A. P. A. o.fl. (2008). Diabetes increases atrophy and vascular lesions on brain MRI in patients with symptomatic arterial disease. *Stroke*, 39 (5), 1600-1603.
- Tulving, E. og Markowitsch, H. J. (1998). Episodic and declarative memory: Role of the hippocampus. *Hippocampus*, 8 (3), 198-204.
- van den Kommer, T. N., Dik, M. G., Comijs, H. C., Fassbender, K., Lütjohann, D. og Jonker, C. (2009). Total cholesterol and oxysterols: Early markers for cognitive decline in elderly? *Neurobiology of Aging*, 30 (4), 534-545.
- van Harten, B., Oosterman, J. M., Potter van Loon, B. J., Scheltens, P. og Weinstein, H. C. (2007). Brain lesions on MRI in elderly patients with type 2 diabetes mellitus. *European Neurology*, 57 (2), 70-74.
- van Praag, H., Christie, B. R., Sejnowski, T. J. og Gage, F. H. (1999). Running enhances neurogenesis, learning, and long-term potentiation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96 (23), 13427-13431.
- Vandenberghe, R. og Tournoy, J. (2005). Cognitive aging and Alzheimer's disease. *Postgraduate Medical Journal*, 81, 343-352.
- Vermeer, S. E., Koudstaal, P. J., Oudkerk, M., Hofman, A. og Breteler, M. M. B. (2002). Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam scan study. *Stroke*, 33 (1), 21-25.
- Walhovd, K. B., Westlye, L. T., Amlie, I., Espeseth, T., Reinvang, I., Raz, N. o.fl. (2009). Consistent neuroanatomical age-related volume differences across multiple samples. *Neurobiology of Aging*, 32 (5), 916-932.
- Wang, H.-X., Fratiglioni, L., Frisoni, G. B., Viitanen, M. og Winblad, B. (1999). Smoking and the occurrence of Alzheimer's disease: Cross-sectional and longitudinal data in a population-based study. *American Journal of Epidemiology*, 149 (7), 640-644.
- Ward, M., Carlsson, C., Trivedi, M., Sager, M. og Johnson, S. (2005). The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurology*, 5 (1), 23.
- West, N. A. og Haan, M. N. (2009). Body adiposity in late life and risk of dementia or cognitive impairment in a longitudinal community-based study. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 64A (1), 103-109.
- West, R., Beeri, M. S., Schmeidler, J., Hannigan, C. M., Angelo, G., Grossman, H. T. o.fl. (2008). Better Memory Functioning Associated With Higher Total and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in Very Elderly Subjects Without the Apolipoprotein e4 Allele. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 16 (9), 781-785

- Weuve, J., Kang, J. H., Manson, J. E., Breteler, M. M. B., Ware, J. H. og Grodstein, F. (2004). Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 292 (12), 1454-1461.
- Whalley, L. J., Staff, R. T., Murray, A. D., Duthie, S. J., Collins, A. R., Lemmon, H. A. o.fl. (2003). Plasma vitamin C, cholesterol and homocysteine are associated with grey matter volume determined by MRI in non-demented old people. *Neuroscience Letters*, 341 (3), 173-176.
- White, L., Petrovitch, H., Ross, G. W., Masaki, K. H., Abbott, R. D., Teng, E. L. o.fl. (1996). Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 276 (12), 955-960.
- Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Barrett-Connor, E., Quesenberry, C. P. og Yaffe, K. (2005). Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *British Medical Journal*, 330 (7504), 1360.
- Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Quesenberry, C. P., Zhou, J. og Yaffe, K. (2007). Body mass index in midlife and risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Current Alzheimer Research*, 4, 103-109.
- Willcox, B. J., Willcox, D. C., Todoriki, H., Fujiyoshi, A., Yano, K., He, Q. o.fl. (2007). Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1114 (1), 434-455.
- Witte, A. V., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S. og Flöel, A. (2009). Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106 (4), 1255-1260.
- Wolf, H., Hensel, A., Arendt, T., Kivipelto, M., Winblad, B. og Gertz, H.-J. (2004). Serum lipids and hippocampal volume: The link to Alzheimer's disease? *Annals of Neurology*, 56 (5), 745-749.
- Xu, G., Liu, X., Yin, Q., Zhu, W., Zhang, R. og Fan, X. (2009). Alcohol consumption and transition of mild cognitive impairment to dementia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 63 (1), 43-49.
- Yaffe, K., Barnes, D., Nevitt, M., Lui, L.-Y. og Covinsky, K. (2001). A prospective study of physical activity and cognitive decline in elderly women: women who walk. *Archives of Internal Medicine*, 161 (14), 1703-1708.
- Ylikoski, R., Ylikoski, A., Keskivaara, P., Tilvis, R., Sulkava, R. og Erkinjuntti, T. (1999). Heterogeneity of cognitive profiles in aging: Successful aging, normal aging, and individuals at risks for cognitive decline. *European Journal of Neurology*, 6 (6), 645-652.
- Zhang, J., McKeown, R. E. og Hajjar, I. (2005). Serum cholesterol levels are associated with impaired recall memory among older people. *Age and Ageing*, 34 (2), 178-182.
- Zimmerman, M. E., Brickman, A. M., Paul, R. H., Grieve, S. M., Tate, D. F., Gunstad, J. o.fl. (2006). The relationship between frontal gray matter volume and cognition varies across the healthy adult lifespan. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 14 (10), 823-833.
- Zimmerman, M. E., Pan, J. W., Hetherington, H. P., Katz, M. J., Verghese, J., Buschke, H. o.fl. (2008). Hippocampal neurochemistry, neuromorphometry, and verbal memory in nondemented older adults. *Neurology*, 70 (18), 1594-1600.