

Üreme Yaşam Öyküsüne Odaklanan Evrimsel Uyumsuzluk Hastalığı Olarak Alzheimer Hastalığı

Molly Fox

Çeviri: Dilek ÖZDEN*

Özet

Günümüz postendüstriyel toplumlarında sıkça görülen kardiyovasküler, metabolik ve enflamatuvar sorunlar gibi Alzheimer hastalığı risk faktörleri, insanlık tarihinin büyük bölümünde muhtemelen daha az yaygındı. Bu nedenle, günümüz bireylerinin, modernite öncesi türdeşlerimize kıyasla daha fazla Alzheimer hastalığı riskine sahip olma olasılığını araştırıyorum. Ayrıca, insan fizyolojisinin tarihsel süreçteki kritik değişimleri, kadın üreme yaşam öyküsü normlarında dramatik değişimlere yol açmıştır. Üreme yaşam öyküsü, yaşam süresince bir bireyin üzerinde kümülatif etkilere yol açabilir ve yaşlıltaki hastalık riskine önemli miktarda etki edebilir. Kadınların üreme yaşam öyküsü ile Alzheimer hastalığı riski arasındaki ilişkiyi tanımlayan giderek artan sayıda araştırma birikimi oluşmaktadır. Burada, kadınların üreme yaşam öyküsünün (örneğin üreme süresi, hamilelik ve emzirme) Alzheimer hastalığı etiolojisinde rol oynayan fizyolojik yolları nasıl değiştirebileceği, bunun yanı sıra bu kadınların üreme yaşam öyküsünün tarihsel evriminin geçmişimizde nasıl değiştiği konularını kısaca tartışacağım. Ayrıca, apolipoprotein E geni, Alzheimer hastalığı riskindeki ortama bağımlı rolü ve kadınların üreme fonksiyonunda oluşan rolü arasındaki bağlantıları da araştıracağım. Özet olarak, önceki modern kadınların üreme yaşam öyküsü örüntülerinin bazı unsurları yaşla uyumlu olarak geçmişte daha düşük risk taşıdığını gösteriyor ancak ilgili biyolojik yolları ve epidemiyolojik paternleri belirlemek için daha fazla araştırma gerekiyor.

Anahtar kelimeler

Alzheimer hastalığı, demans, kadınların üreme yaşam öyküsü, uzun ömürlülük, uyumsuzluk

Anahtar Noktalar

- Yaşamın daha sonraki aşamalarında ortaya çıkan hastalıklar, insan ailelerinin ve topluluklarının birbirine bağlı doğası nedeniyle kapsayıcı uygunluk etkileri yoluyla seçilime tabi olabilir.
- Kardiyovasküler ve metabolik bozukluklar gibi Alzheimer hastalığına ilişkin pek çok risk faktörü, modernite öncesi toplumlarda günümüz post-endüstriyel toplumlardakine kıyasla çok daha az yaygındı.
- Kadın üreme yaşamı tarihi insanlık tarihi boyunca ciddi şekilde değişmiştir ve yaşlanma sağlığını ömür boyu süren kümülatif biyolojik etkilere bağlı olarak etkilemektedir.
- Kadın üreme yaşamı, hormon maruziyeti, bağışıklık fonksiyonu veya oksidatif stres gibi çeşitli

fizyolojik yollarla Alzheimer hastalığı riskini etkileyebilir.

- APOE-ε4 aleli, hem üreme ve hem de Alzheimer hastalığı riskleri için bağlamsal etkiler oluşturabilir ve post-endüstriyel ortamlara özgü riskleri vardır.

17.1 Giriş

Alzheimer hastalığı (AH) yıkıcı bir nörodejeneratif bozukluktur. Burada, AH'nin evrimsel bir uyumsuzluk vakası olabileceği ihtimalini değerlendiriyorum (bkz. Bölüm 1 ve 5). Evrimsel tarihimizin büyük bir bölümünde bizi etkileyen tehditleri ortadan kaldırdığımız için insan yaşamları genel anlamda daha rahat ve sağlıklı olsa da bugün bizi rahatsız eden koşulların çoğu türümüzün kolektif tarihinin büyük bir bölümünde daha nadir görülmüş olabilir (Nesse ve Williams, 1996). Bu kavram obezite ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların yüksek oranlarını açıklamak için sık sık

* Uzm. Dr., İstanbul Erenköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, dilekozden1005@gmail.com

ilerlemesi ve mortalitesi (Burt vd., 2008) gibi çeşitli patolojik fenotipler ile ilişkilendirilmiştir. Diğer taraftan $\epsilon 4$ alleli, hepatit C ile ilişkili karaciğer hasarının (Wozniak vd., 2002), kardiyovasküler stresin (Ravaja vd., 1997), maküler dejenerasyonun (Klaver vd., 1998), çocukluk diyarelerinin (Oria vd., 2005) ve sıtmanın (Wozniak vd., 2004) önlenmesinde koruyucu olarak ilişkilendirilmiştir. Dolayısıyla, $\epsilon 3$ ve $\epsilon 2$ allellerinin bazı koşullarda pozitif seçilmeye tabi olmuş olabileceği muhtemelken, $\epsilon 4$ allelinin devamlılığının diğer faydaları tarafından açıklanabileceği düşünülmektedir, bu durum bölgesel enfeksiyon riskleriyle ilintili olarak değişebilir (Singh vd., 2006).

$\epsilon 4$ ve AH riski arasındaki ilişkiye odaklanan Sapsky ve Finch (2000), $\epsilon 3$ ve $\epsilon 2$ allellerinin insanlarda AH nöropatogenezini geciktirmek için pozitif seçim altında olacağını, çünkü büyükanneliğin kadınların adaptif zindeliği için önemli olduğunu öne sürmüştür. Kritik bir soru, $\epsilon 4$ alelinin modern öncesi insanlarda AH patogenezini destekleyip desteklemediğidir. Eğer etmiyorsa, bu ilişkiyi insanlık tarihinde geçerli kılan teoriler yeniden düşünülmelidir, ancak bu ilişkinin diğer patolojiler ile olan ilişkisi geçerli kalacaktır.

Çok sayıda endüstriyel olmayan veya yarı-endüstriyel olan topluluk, hatta bazıları için $\epsilon 4$ alelinin oranı oldukça yüksek olanlarda bile, APOE genotipleri ile AH riski arasında herhangi bir ilişki olmadığı görülmektedir (Fox, 2018). İbadan Yoruba Nijeryalıları, Nyeri Kenyalıları, Tanzanyalılar, Wadi Ara Arap İsrailliler ve Bantu ve Nil Afrikalı kohortlar arasında APOE genotipleri ile AH riski arasında herhangi bir ilişki gözlenmemiştir (Chen vd., 2010; Farrer vd., 2003; Gureje vd., 2005; Sayi vd., 1997). Buna karşıt olarak, $\epsilon 4$ aleli, Amerikalı farklı etnik gruplar, Avrupalılar ve Avustralyalılar dahil tüm Batılı endüstriyel topluluklar arasında AH riski ile ilişkili olarak bulunmuştur (Farrer vd., 1997; Martins vd., 1995; Sando vd., 2008).

17.7 Sonuç

Daha düşük seçim baskısı olsa da yaşam süresinin daha sonraki kısımlarında, üreme sonrası insan yaşam evrelerinde ifade edilen fenotipler, kapsayıcı uygunluk için hala anlamlı sonuçlara sahip olabilir. AH, üreme çağından sonraki yaşam evresinde büyük bir kesim insanı etkiler ve onları kapsayıcı uygunluğu artırıcı faaliyetlere katılmaya elverişsiz hale getiren belirtileri ile kendini gösterir. Bununla birlikte, günümüzde endüstri sonrası bağlamlarda AH riskinin, modern öncesi bağlamlarda yaş açısından eşleştirilmiş bireyler için olduğundan daha fazla olması mümkündür. Bu olasılığı destekleyen kanıtlar, birçok yerleşik AH risk faktörünün büyük olasılıkla daha düşük frekanslarda olduğu veya insanlık tarihinin çoğunluğunda bulunmadığı gözleminden gelmektedir. Burada, kadın ÜYÖ desenlerine özel olarak önem veriyorum, çünkü epidemiyolojik gözlemler onların AH riski ile ilişkili olduğunu göstermekte ve bu paternler insan fizyolojisinde evrimsel tarih boyunca büyük bir değişiklik oluşturmaktadır. Hamilelik ve emzirme, AH riskine karşı koruyucu olan yaşam boyu fizyolojik etkiler gösterebilir, ancak bu kalıpları birbirlerine ve hamilelik ve emzirmenin psikososyal bağıntılarına göre ayarlayacak şekilde belirlemek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Diğer araştırılması gereken alanlar, adet döngülerinin ve üreme girişiminin oluşturduğu oksidatif stresin AH riski ile nasıl ilişkili olduğudur. APOE- $\epsilon 4$ alleli, kronik, hafif iltihaplı bir çevrede AH risk faktörü olarak işlev görebilir ve bu iltihabın olmadığı durumlarda bu allel ile AH riski arasında bir ilişki olmayabilir. Bu nedenle, bu atasal alelin kalıcılığı, doğurganlık ve diğer hastalıklara karşı koruma faydaları ile açıklanabilir ve böylece AH'yi desteklemesini haklı çıkarmak için evrimsel teoriler geliştirmemizi gerektirmez.

Kaynaklar

Abyadeh, M., Heydarinejad, F., Khakpash, M., Asefi, Y. and Shab-Bidar, S. 2020. Association of apolipoprotein E gene polymorphism with preeclampsia: a meta-analysis. *Hypertension in Pregnancy*, 39, 196–202.

Agarwal, A., Aponte-Mellado, A., Premkumar, B. J., Shaman, A. and Gupta, S. 2012. The effects of oxidative stress on female

reproduction: a review. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 10, 49.

Andrew, M. K. and Tierney, M. C. 2018. The puzzle of sex, gender and Alzheimer's disease: why are women more often affected than men? *Women's Health*, 14, 1745506518817995.

Bell, A. W. and Bauman, D. E. 1997. Adaptations of glucose metabolism during pregnancy and lactation.

Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia, 2, 265–278.

Berchieri-Ronchi, C., Kim, S., Zhao, Y., Correa, C., Yeum, K.-J. and Ferreira, A. 2011. Oxidative stress status of highly prolific sows during gestation and lactation. *Animal*, 5, 1774–1779.

Bowlby, J. 1969. *Attachment and Loss*. New York: Basic Books.

Brand, J. S., Van Der Schouw, Y. T., Onland-Moret, N. C., Sharp, S. J.,

- Ong, K. K., Khaw, K.-T., Ardanaz, E., Amiano, P., Boeing, H., Chirlaque, M.-D., Clavel-Chapelon, F., Crowe, F. L., De Lauzon-Guillain, B., Duell, E. J., Fagherazzi, G., Franks, P. W., Gioni, S., Groop, L. C., Kaaks, R., Key, T. J., Nilsson, P. M., Overvad, K., Palli, D., Panico, S., Quirós, J. R., Rolandsson, O., Sacerdote, C., Sánchez, M.-J., Slimani, N., Teucher, B., Tjønneland, A., Tumino, R., Van Der A. D. L., Feskens, E. J. M., Langenberg, C., Forouhi, N. G., Riboli, E. and Wareham, N. J. 2013. Age at menopause, reproductive life span, and type 2 diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care*, 36, 1012–1019.
- Brown, C. M., Choi, E., Xu, Q., Vitek, M. P. and Colton, C. A. 2008. The *APOE4* genotype alters the response of microglia and macrophages to 17 β -estradiol. *Neurobiology of Aging*, 29, 1783–1794.
- Burt, T. D., Agan, B. K., Marconi, V. C., He, W., Kulkarni, H., Mold, J. E., Cavrois, M., Huang, Y., Mahley, R. W. and Dolan, M. J. 2008. Apolipoprotein (apo) E4 enhances HIV-1 cell entry *in vitro*, and the *APOE ϵ 4/ ϵ 4* genotype accelerates HIV disease progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105, 8718–8723.
- Carroll, J. C., Rosario, E. R., Chang, L., Stanczyk, F. Z., Oddo, S., Laferla, F. M. and Pike, C. J. 2007. Progesterone and estrogen regulate Alzheimer-like neuropathology in female 3xTg- AH mice. *Journal of Neuroscience*, 27, 13357–13365.
- Carroll, J. C., Rosario, E. R., Villamagna, A. and Pike, C. J. 2010. Continuous and cyclic progesterone differentially interact with estradiol in the regulation of Alzheimer-like pathology in female 3x transgenic-Alzheimer's disease mice. *Endocrinology*, 151, 2713–2722.
- Centers for Disease Control and Prevention 2021. Data, Trend and Maps. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity. Retrieved from www.cdc.gov/nccdphp/dnpao/data-trends-maps/index.html
- Chakrabarti, S., Khemka, V. K., Banerjee, A., Chatterjee, G., Ganguly, A. and Biswas, A. 2015. Metabolic risk factors of sporadic Alzheimer's disease: implications in the pathology, pathogenesis and treatment. *Aging and Disease*, 6, 282–299.
- Chen, C. H., Mizuno, T., Elston, R., Kariuki, M. M., Hall, K., Unverzagt, E., Hendrie, H., Gaterere, S., Kioy, P. and Patel, N. B. 2010. A comparative study to screen dementia and *APOE* genotypes in an ageing East African population. *Neurobiology of Aging*, 31, 732–740.
- Clavel-Chapelon, F. 2002. Cumulative number of menstrual cycles and breast cancer risk: results from the E3N cohort study of French women. *Cancer Causes & Control*, 13, 831–838.
- Colucci, M., Cammarata, S., Assini, A., Croce, R., Clerici, F., Novello, C., Mazzella, L., Dagnino, N., Mariani, C. and Tanganelli, P. 2006. The number of pregnancies is a risk factor for Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology*, 13, 1374–1377.
- Corbo, R. M., Scacchi, R. and Cresta, M. 2004a. Differential reproductive efficiency associated with common apolipoprotein E alleles in postreproductive-aged subjects. *Fertility and Sterility*, 81, 104–107.
- Corbo, R. M., Ulizzi, L., Scacchi, R., Martinez-Labarga, C. and De Stefano, G. 2004b. Apolipoprotein E polymorphism and fertility: a study in pre-industrial populations. *Molecular Human Reproduction*, 10, 617–620.
- Corder, E. H., Robertson, K., Lannfelt, L., Bogdanovic, N., Eggertsen, G., Wilkins, J. and Hall, C. 1998. HIV-infected subjects with the *E4* allele for *APOE* have excess dementia and peripheral neuropathy. *Nature Medicine*, 4, 1182–1184.
- Dahlgren, J. 2006. Pregnancy and insulin resistance. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 4, 149–152.
- Dana Lynn, C. 2014. Hearth and campfire influences on arterial blood pressure: defraying the costs of the social brain through fireside relaxation. *Evolutionary Psychology*, 12, 983–1003.
- De Bruijn, R. F. A. G. and Ikram, M. A. 2014. Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC Medicine*, 12, 130.
- Depypere, H., Vierin, A., Weyers, S. and Sieben, A. 2016. Alzheimer's disease, apolipoprotein E and hormone replacement therapy. *Maturitas*, 94, 98–105.
- Durazzo, T. C., Mattsson, N., Weiner, M. W. and Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2014. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimer's & Dementia*, 10, S122–S145.
- Eaton, S. B., Pike, M. C., Short, R. V., Lee, N. C., Trussell, J., Hatcher, R. A., Wood, J. W., Worthman, C. M., Jones, N. G. B. and Konner, M. J. 1994. Women's reproductive cancers in evolutionary context. *Quarterly Review of Biology*, 69, 353–367.
- Farrer, L. A., Cupples, L. A., Haines, J. L., Hyman, B., Kukull, W. A., Mayeux, R., Myers, R. H., Pericak-Vance, M. A., Risch, N. and Van Duijn, C. M. 1997. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. *JAMA*, 278, 1349–1356.
- Farrer, L. A., Friedland, R. P., Bowirrat, A., Waraska, K., Korczyn, A. and Baldwin, C. T. 2003. Genetic and environmental epidemiology of Alzheimer's disease in Arabs residing in Israel. *Journal of Molecular Neuroscience*, 20, 207–212.
- Ferri, C. P., Prince, M., Brayne, C., Brodaty, H., Fratiglioni, L., Ganguli, M., Hall, K., Hasegawa, K., Hendrie, H., Huang, Y., Jorm, A., Mathers, C., Menezes, P. R., Rimmer, E. and Sczufca, M. 2005. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet*, 366, 2112–2117.

- Flint, M. 1978. Is there a secular trend in age of menopause? *Maturitas*, 1, 133–139.
- Fox, M. 2012. *Grandma Knows Best: The Evolution of Post-menopausal Longevity and the Preservation of Cognitive Function*. PhD thesis. Cambridge: University of Cambridge.
- Fox, M. 2018. 'Evolutionary medicine' perspectives on Alzheimer's disease: review and new directions. *Ageing Research Reviews*, 47, 140–148.
- Fox, M., Berzuini, C. and Knapp, L. A. 2013a. Cumulative estrogen exposure, number of menstrual cycles, and Alzheimer's risk in a cohort of British women. *Psychoneuroendocrinology*, 38, 2973–2982.
- Fox, M., Berzuini, C. and Knapp, L. A. 2013b. Maternal breastfeeding history and Alzheimer's disease risk. *Journal of Alzheimer's Disease*, 37, 809–821.
- Fox, M., Berzuini, C., Knapp, L. A. and Glynn, L. M. 2018. Women's pregnancy life history and Alzheimer's risk: can immunoregulation explain the link? *American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias*, 33, 516–526.
- Fox, M., Knorr, D. A. and Haptonstall, K. M. 2019. Alzheimer's disease and symbiotic microbiota: an evolutionary medicine perspective. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1449, 3–24.
- Fox, M., Siddarth, P., Oughli, H., Nguyen, S., Milillo, M., Aguilar, Y., Ercoli, L. and Lavretsky, H. 2021. Women who breastfeed exhibit cognitive benefits after age 50. *Evolution, Medicine, and Public Health*, 9, 322–331.
- Fratiglioni, L., Wang, H.-X., Ericsson, K., Maytan, M. and Winblad, B. 2000. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet*, 355, 1315–1319.
- Gavrilov, L. A. and Gavrilova, N. S. 2000. Validation of exceptional longevity. *Population and Development Review*, 26, 403.
- Geerlings, M. I., Ruitenbergh, A., Witteman, J. C. M., Van Swieten, J. C., Hofman, A., Van Duijn, C. M., Breteler, M. M. B. and Launer, L. J. 2001. Reproductive period and risk of dementia in postmenopausal women. *JAMA*, 285, 1475–1481.
- Gerdes, L. U., Gerdes, C., Hansen, P. S., Klausen, I. C. and Færgeman, O. 1996. Are men carrying the apolipoprotein $\epsilon 4$ - or $\epsilon 2$ allele less fertile than $\epsilon 3\epsilon 3$ genotypes? *Human Genetics*, 98, 239–242.
- Glass, D. J. and Arnold, S. E. 2012. Some evolutionary perspectives on Alzheimer's disease pathogenesis and pathology. *Alzheimer's and Dementia*, 8, 343–351.
- Green, R. C., Cupples, L. A., Kurz, A., Auerbach, S., Go, R., Sadovnick, D., Duara, R., Kukull, W. A., Chui, H., Edeki, T., Griffith, P. A., Friedland, R. P., Bachman, D. and Farrer, L. 2003. Depression as a risk factor for Alzheimer disease: the MIRAGE study. *Archives of Neurology*, 60, 753–759.
- Greenfield, J. P., Leung, L. W., Cai, D., Kaasik, K., Gross, R. S., Rodriguez-Boulan, E., Greengard, P. and Xu, H. 2002. Estrogen lowers Alzheimer β -amyloid generation by stimulating trans-Golgi network vesicle biogenesis. *Journal of Biological Chemistry*, 277, 12128–12136.
- Gunten, A., Clerc, M., Tomar, R. and John-Smith, P. 2018. Evolutionary considerations on aging and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease and Parkinsonism*, 8, 423.
- Gureje, O., Ogunniyi, A., Baiyewu, O., Price, B., Unverzagt, F. W., Evans, R. M., Smith-Gamble, V., Lane, K. A., Gao, S. and Hall, K. S. 2005. *APOE* $\epsilon 4$ is not associated with Alzheimer's disease in elderly Nigerians. *Annals of Neurology*, 59, 182–185.
- Curven, M. and Kaplan, H. 2007. Longevity among hunter-gatherers: a cross-cultural examination. *Population and Development Review*, 33, 321–365.
- Curven, M., Kaplan, H., Winking, J., Finch, C. and Crimmins, E. M. 2008. Aging and inflammation in two epidemiological worlds. *Journals of Gerontology: Series A*, 63, 196–199.
- Hahn-Holbrook, J., Dunkel Schetter, C. and Haselton, M. 2013. The advantages and disadvantages of breastfeeding for maternal mental and physical health. In: M. Spiers, P. Geller and J. Kloss (eds.), *Women's Health Psychology*. Hoboken, NJ: Wiley, pp. 414–439.
- Hawkes, K., O'Connell, J. F. and Blurton Jones, N. G. 1997. Hadza women's time allocation, offspring provisioning, and the evolution of long postmenopausal life spans. *Current Anthropology*, 38, 551–577.
- Hawkes, K., O'Connell, J. F., Blurton Jones, N. G., Alvarez, H. and Charnov, E. L. 2000. The grandmother hypothesis and human evolution. In: L. Cronk, N. Chagnon and W. Irons (eds.), *Adaptation and Human Behavior: An Anthropological Perspective*. Piscataway, NJ: Aldine Transaction, pp. 231–252.
- He, L.-N., Recker, R. R., Deng, H.-W. and Dvornyk, V. 2009. A polymorphism of apolipoprotein E (*APOE*) gene is associated with age at natural menopause in Caucasian females. *Maturitas*, 62, 37–41.
- Helmer, C., Damon, D., Letenneur, L., Fabrigoule, C., Barberger-Gateau, P., Lafont, S., Fuhrer, R., Antonucci, T., Commenges, D. and Orgogozo, J. 1999. Marital status and risk of Alzheimer's disease: a French population-based cohort study. *Neurology*, 53, 1953–1953.

- Hesson, J. 2012. Cumulative estrogen exposure and prospective memory in older women. *Brain and Cognition*, 80, 89–95.
- Heys, M., Jiang, C., Cheng, K. K., Zhang, W., Yeung, S. L. A., Lam, T. H., Leung, G. M. and Schooling, C. M. 2011. Life long endogenous estrogen exposure and later adulthood cognitive function in a population of naturally postmenopausal women from Southern China: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Psychoneuroendocrinology*, 6, 864–873.
- Himes, N. E. 1970. *Medical History of Contraception*. New York: Schocken Books.
- Holmen, K., Ericsson, K. and Winblad, B. 2000. Social and emotional loneliness among non-demented and demented elderly people. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 31, 177–192.
- Holtzman, D. M., Morris, J. C. and Goate, A. M. 2011. Alzheimer's disease: the challenge of the second century. *Science Translational Medicine*, 3, 77sr1.
- Hong, X., Zhang, X. and Li, H. 2001. A case-control study of endogenous estrogen and risk of Alzheimer's disease. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*, 22, 379–382.
- Hornsey, I. S. 2012. *Alcohol and Its Role in the Evolution of Human Society*. Cambridge: Royal Society of Chemistry.
- Huang, T., Shafir, A. L., Eliassen, A. H., Rexrode, K. M. and Tworoger, S. S. 2019. Estimated number of lifetime ovulatory years and its determinants in relation to levels of circulating inflammatory biomarkers. *American Journal of Epidemiology*, 189, 660–670.
- Huang, W. J., Zhang, X. and Chen, W. W. 2016. Role of oxidative stress in Alzheimer's disease (review). *Biomedical Reports*, 4, 519–522.
- Imtiaz, B., Tuppurainen, M., Rikkonen, T., Kivipelto, M., Soininen, H., Kröger, H. and Tolppanen, A.-M. 2017. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study. *Neurology*, 88, 1062–1068.
- Jasienska, G., Ellison, P. T., Galbarczyk, A., Jasienski, M., Kalemba-Drozd, M., Kapiszewska, M., Nenko, I., Thune, I. and Ziomkiewicz, A. 2015. Apolipoprotein E (ApoE) polymorphism is related to differences in potential fertility in women: a case of antagonistic pleiotropy? *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 282, 20142395.
- Jeste, D. V., Lee, E. E. and Cacioppo, 2020. Battling the modern behavioral epidemic of loneliness: suggestions for research and interventions. *JAMA Psychiatry*, 77, 553–554.
- Jones, N. B. 2016. *Demography and Evolutionary Ecology of Hadza Hunter-Gatherers*. Cambridge: Cambridge University Press. Kachel, A. F., Premo, L. S. and Hublin, J.-J. 2011. Grandmothering and natural selection. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 278, 384–391.
- Karran, E., Mercken, M. and Deströoper, B. 2011. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics. *Nature Reviews Drug Discovery*, 10, 698–712.
- Kim, J., Stewart, R., Shin, I. and Yoon, J. 2003. Limb length and dementia in an older Korean population. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74, 427–432.
- Kinney, J. W., Bemiller, S. M., Murtishaw, A. S., Leisgang, A. M., Salazar, A. M. and Lamb, B. 2018. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 4, 575–590.
- Kivipelto, M., Helkala, E. L., Laakso, M. P., Hanninen, T., Hallikainen, M., Alhainen, K., Iivonen, S., Mannermaa, A., Tuomilehto, J. and Nissinen, A. 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, 149–155.
- Klaver, C., Kliffen, M., Van Duijn, C. M., Hofman, A., Cruys, M., Grobbee, D. E., Van Broeckhoven, C. and De Jong, P. 1998. Genetic association of apolipoprotein E with age-related macular degeneration. *American Journal of Human Genetics*, 63, 200–206.
- Koochmeshgi, J., Hosseini- Mazinani, S. M., Seifati, S. M., Hosein-Pur-Nobari, N. and Teimoori-Toolabi, L. 2004. Apolipoprotein E genotype and age at menopause. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1019, 564–567.
- Lahdenperä, M., Lummaa, V., Helle, S., Tremblay, M. and Russell, A. 2004. Fitness benefits of prolonged post-reproductive lifespan in women. *Nature*, 428, 178–181.
- Ley, S. H., Li, Y., Tobias, D. K., Manson, J. E., Rosner, B., Hu, F. B. and Rexrode, K. M. 2017. Duration of reproductive life span, age at menarche, and age at menopause are associated with risk of cardiovascular disease in women. *Journal of the American Heart Association*, 6, e006713.
- Li, J., Chen, Y., Wu, H. and Li, L. 2014. Apolipoprotein E (Apo E) gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 31, 139–148.
- Mahley, R. W. and Rall Jr, S. C. 2000. Apolipoprotein E: far more than

- a lipid transport protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 1, 507–537.
- Martins, R. N., Clarnette, R., Fisher, C., Broe, G. A., Brooks, W. S., Montgomery, P. and Gandy, S. E. 1995. ApoE genotypes in Australia: roles in early and late onset Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Neuroreport*, 6, 1513–1516.
- Medawar, P. B. 1952. *An Unsolved Problem of Biology*. London: HK Lewis.
- Meng, F.-T., Wang, Y.-L., Liu, J., Zhao, J., Liu, R.-Y. and Zhou, J.-N. 2012. ApoE genotypes are associated with age at natural menopause in Chinese females. *AGE*, 34, 1023–1032.
- Minihane, A., Jofre-Monseny, L., Olanoff-Martin, E. and Rimbach, 2007. ApoE genotype, cardiovascular risk and responsiveness to dietary fat manipulation. *Proceedings of the Nutrition Society*, 66, 183–197.
- Mor, G., Nilsen, J., Horvath, T., Bechmann, I., Brown, S., Garcia-Segura, L. M. and Naftolin, F. 1999. Estrogen and microglia: a regulatory system that affects the brain. *Journal of Neurobiology*, 40, 484–496.
- Mortazavizadeh, Z., Maercker, A., Roth, T., Savaskan, E. and Forstmeier, S. 2020. Quality of the caregiving relationship and quality of life in mild Alzheimer's dementia. *Psychogeriatrics*, 20, 568–577.
- Mutlu, B., Bas, A. Y., Aksoy, N. and Taskin, A. 2012. The effect of maternal number of births on oxidative and antioxidative systems in cord blood. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 25, 802–805.
- Nesse, R. M. and Williams, G. C. 1996. *Why We Get Sick: The New Science of Darwinian Medicine*. New York: Random House.
- Oria, R. B., Patrick, P. D., Zhang, H., Lorntz, B., De Castro Costa, C. M., Brito, G. A. C., Barrett, L. J., Lima, A. A. M. and Guerrant, R. L. 2005. APOE4 protects the cognitive development in children with heavy diarrhea burdens in Northeast Brazil. *Pediatric Research*, 57, 310–316.
- Papadimitriou, A. 2016. The evolution of the age at menarche from prehistorical to modern times. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, 29, 527–530.
- Peccei, J. S. 2001. Menopause: adaptation or epiphenomenon? *Evolutionary Anthropology*, 10, 43–57.
- Piazza-Gardner, A. K., Gaffud, T. J. and Barry, A. E. 2013. The impact of alcohol on Alzheimer's disease: a systematic review. *Aging & Mental Health*, 17, 133–146.
- Pontzer, H., Raichlen, D. A., Wood, B. M., Mabulla, A. Z., Racette, S. B. and Marlowe, F. W. 2012. Hunter-gatherer energetics and human obesity. *PLoS ONE*, 7, e40503.
- Prince, M. J., Acosta, D., Guerra, M., Huang, Y., Jimenez-Velazquez, I. Z., Rodriguez, J. J. L., Salas, A., Sosa, A. L., Chua, K.-C. and Dewey, M. E. 2018. Reproductive period, endogenous estrogen exposure and dementia incidence among women in Latin America and China; a 10/66 population-based cohort study. *PLoS ONE*, 13, e0192889.
- Ptok, U., Barkow, K. and Heun, R. 2002. Fertility and number of children in patients with Alzheimer's disease. *Archives of Women's Mental Health*, 5, 83–86.
- Ravaja, N., Raikonen, K., Lyytinen, H., Lehtimäki, T. and Keltikangas-Jarvinen, L. 1997. Apolipoprotein E phenotypes and cardiovascular responses to experimentally induced mental stress in adolescent boys. *Journal of Behavioral Medicine*, 20, 571–587.
- Reiches, M. W., Ellison, P. T., Lipson, S. F., Sharrock, K. C., Gardiner, E. and Duncan, L. G. 2009. Pooled energy budget and human life history. *American Journal of Human Biology*, 21, 421–429.
- Rook, G. A. W. 2007. The hygiene hypothesis and the increasing prevalence of chronic inflammatory disorders. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 101, 1072–1074.
- Rook, G. A. W. 2012. Hygiene hypothesis and autoimmune diseases. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 42, 5–15.
- Sando, S. B., Melquist, S., Cannon, A., Hutton, M. L., Sletvold, O., Saltvedt, I., White, L. R., Lydersen, S. and Aasly, J. O. 2008. APOE ε4 lowers age at onset and is a high risk factor for Alzheimer's disease; a case control study from central Norway. *BMC Neurology*, 8, 9.
- Sapolsky, R. M. and Finch, C. E. 2000. Alzheimer's disease and some speculations about the evolution of its modifiers. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 924, 99–103.
- Sayi, J., Patel, N., Premukumar, D., Adem, A., Windblad, B., Matuja, W., Mitui, E., Gatere, S., Friedland, R. and Koss, E. 1997. Apolipoprotein E polymorphism in elderly east Africans. *East African Medical Journal*, 74, 668–670.
- Sellen, D. W. 2001. Comparison of infant feeding patterns reported for nonindustrial populations with current recommendations. *Journal of Nutrition*, 131, 2707–2715.
- Shao, H., Breitner, J. C., Whitmer, R. A., Wang, J., Hayden, K., Wengreen, H., Corcoran, C., Tschanz, J., Norton, M. and Munger, R. 2012. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. *Neurology*, 79, 1846–1852.

- Singh, P., Singh, M. and Mastana, S. 2006. APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Annals of Human Biology*, 33, 279–308.
- Song, Y., Stampfer, M. J. and Liu, S. 2004. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Annals of Internal Medicine*, 141, 137–147.
- Stearns, S. C. and Koella, J. C. 2008. *Evolution in Health and Disease*. Oxford: Oxford University Press.
- Stuart-Macadam, P. 1995. Biocultural perspectives on breastfeeding. In: P. Stuart-Macadam and K. A. Dettwyler (eds.), *Breastfeeding: Biocultural Perspectives*. Berlin: Walter de Gruyter & Co., pp. 1–38.
- Tao, Q., Ang, T. F. A., Decarli, C., Auerbach, S. H., Devine, S., Stein, T. D., Zhang, X., Massaro, J., Au, R. and Qiu, W. Q. 2018. Association of chronic low-grade inflammation with risk of Alzheimer disease in ApoE4 carriers. *JAMA Network Open*, 1, e183597.
- Thomas, P. A. and Umberson, D. 2017. Do older parents' relationships with their adult children affect cognitive limitations, and does this differ for mothers and fathers? *Journals of Gerontology: Series B*, 73, 1133–1142.
- Tsutaya, T., Shimomi, A., Fujisawa, S., Katayama, K. and Yoneda, M. 2016. Isotopic evidence of breastfeeding and weaning practices in a hunter-gatherer population during the Late/Final Jomon period in eastern Japan. *Journal of Archaeological Science*, 76, 70–78.
- Tulchinsky, D. and Little, A. B. 1994. *Maternal–Fetal Endocrinology*. Philadelphia, PA: W.B. Saunders. 145–146.
- Twamley, E. W., Ropacki, S. A. L. and Bondi, M. W. 2006. Neuropsychological and neuroimaging changes in preclinical Alzheimer's disease. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 707–735.
- UNICEF 2018. *Breastfeeding: A Mother's Gift, for Every Child*. New York: United Nations Children's Fund.
- Van Den Heuvel, C., Thornton, E. and Vink, R. 2007. Traumatic brain injury and Alzheimer's disease: a review. *Progress in Brain Research*, 161, 303–316.
- Waring, S., Rocca, W., Petersen, R., O'Brien, P., Tangalos, E. and Kokmen, E. 1999. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of AH: a population-based study. *Neurology*, 52, 965–970.
- Williams, G. 1957. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*, 11, 398–411.
- Wilson, R. S., Krueger, K. R., Arnold, S. E., Schneider, J. A., Kelly, J. F., Barnes, L. L., Tang, Y. and Bennett, D. A. 2007. Loneliness and risk of Alzheimer disease. *Archives of General Psychiatry*, 64, 234–240.
- Wozniak, M. A., Itzhaki, R. F., Faragher, E. B., James, M. W., Ryder, S. D. and Irving, W. L. 2002. Apolipoprotein E-e4 protects against severe liver disease caused by hepatitis C virus. *Hepatology*, 36, 456–463.
- Wozniak, M. A., Riley, E. and Itzhaki, R. 2004. Apolipoprotein E polymorphisms and risk of malaria. *Journal of Medical Genetics*, 41, 145–146.
- Wu, Y. C., Lin, Y. C., Yu, H. L., Chen, J. H., Chen, T. F., Sun, Y., Wen, L. L., Yip, P. K., Chu, Y. M. and Chen, Y. C. 2015. Association between air pollutants and dementia risk in the elderly. *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*, 1, 220–228.
- Zanetti, O., Solerte, S. and Cantoni, 2009. Life expectancy in Alzheimer's disease (AH). *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 49, 237–243.
- Ziomkiewicz, A., Sancilio, A., Galbarczyk, A., Klimek, M., Jasienska, G. and Bribiescas, R. 2016. Evidence for the cost of reproduction in humans: high lifetime reproductive effort is associated with greater oxidative stress in post-menopausal women. *PLoS ONE*, 11, e0145753.