

## **Individually modifiable risk factors to ameliorate cognitive aging: a systematic review and meta-analysis**

عوامل الخطوره التي يمكن تغييرها بشكل فردي لتجنب الشيخوخه المعرفيه: مراجعة منهجية وتحليل تلوي

ليهيرت ب. فيلاسيكا, هوجرفورست ابي. ماكي ب.م. وهيندرسون في دابليو

*P. Lehert, P. Villaseca\*, E. Hogervorst†, P. M. Maki‡ and V. W. Henderson*

قام بالترجمه استاذ دكتور راندا مصطفى استاذ الفسيولوجيا الإكلينيكيه ورئيس قسم العلوم الطبيه الأساسيه  
بكلية طب جامعه الشارقة بدوله الإمارات العربيه المتحده ورئيسه جمعيه سن الأمل الإماراتيه بالدوله.  
واستاذ الفسيولوجيا الإكلينيكيه بجامعه بنها بجمهوريه مصر العربيه

(c) 2015 International Menopause Society

## المخلص

يعتقد أن هناك عدد من العوامل الصحية ونمط الحياة قد تساهم في التدهور المعرفي المرتبط مع التقدم في السن و لا يمكن تفاديها بسهولة من قبل المريض. حددنا 12 من التدخلات القابلة للتعديل بشكل فردي والتي يمكن تنفيذها خلال منتصف العمر أو في وقت لاحق مع القدرة على تحسين الشيخوخة المعرفية. لعشر منها استخدمنا قواعد البيانات لمراجعة منهجية عشوائيه لمدة طويلة، (لا تقل عن 6 أشهر)، في فترة منتصف العمر وكبار السن لا يعانون من الخرف أو الضعف الإدراكي المعتدل مع مقاييس موضوعية للأداء العصبي باستخدام شبكة التحليل التلوي، أجرينا توليفة الكمي للإدراك العالمي (النتائج الأولية) والذاكرة العرضية (النتائج الثانوية). من 1038 من المنشورات التي حددتها استراتيجية بحثنا، تم إدراج 24 التجارب المؤهلة في الشبكة التحليل التلوي. وأشارت النتائج إلى أن حمية البحر الأبيض المتوسط تكملها زيت الزيتون وممارسة تاي تشي قد يحسن الإدراك العالمي، وحمية البحر الأبيض المتوسط بالإضافة إلى مكملات زيت الزيتون والصويا الايسوفلافون قد يحسن الذاكرة. وكانت أحجام تأثير لا يزيد صغيرة (فروق موحدة 0،11-0،22،0). قد يكون للتدريب المعرفي بعض الاستفادة المعرفية كذلك. أكثر عوامل الخطوره التي قد يمكن تعديلها علي المستوي الفردي لم يتم دراستها بشكل كاف. نخلص إلى أن بعض التدخلات التي قد يبدأ بها من هم في منتصف العمر او اكبر من الاصحاء قد تؤدي الي تحسين الشيخوخة المعرفية

## مقدمة

كل واحد منا مسؤول عن صحتنا ، والعديد من جوانب الشيخوخة الصحية هي تحت سيطرتنا المباشرة. لسبب وجيه، باننا قد نبهنا الي أن التوقف عن التدخين، وممارسة الرياضة بانتظام، واستخدام الواقي من أشعة الشمس. المخاوف علي الذاكرة والقدرات الإدراكية شائعة على نحو متزايد في منتصف العمر والسن الاكبر قليلا. للشيخوخة المعرفية المشورات كثيره ولكنه الأقل يقينا هو ما يمكن للفرد القيام به للحفاظ على أو تحسين قدراته العقلية.

والغرض من هذه المراجعة المنهجية إلى تقييم الأدلة على (أ) عوامل الخطر الشائعة القابلة للتعديل (ب) الشيخوخة المعرفية التي قد تكون (ج) إلى حد كبير تحت سيطرة الفرد الشخصية و(د) يمكن أن تراعي في منتصف العمر أو في وقت لاحق

نحن لا نركز مباشرة على العوامل المرتبطة مباشرة بمخاطر الخرف. التدخلات التي قد تمنع الشيخوخة المعرفية ليست بالضرورة مطابقة لتلك التي قد تقلل من خطر الإصابة بمرض الزهايمر أو الخرف ولكن قد تكون هناك بعض العوامل المشتركة.. وعلاوة على ذلك مراعاة العوامل التي تؤدي إلى التقليل من الشيخوخة المعرفية قد تؤدي في نفس الوقت للحد من احتمالات الخرف بسبب زيادة الاحتياطي الإدراكي، وتحسين صحة الدماغ، أو كلاهما (1). ويعزز الاحتياطي المعرفي من خلال زيادة القدرة والكفاءة لمناطق الدماغ والمسارات العصبية المستخدمة في أداء المهام المعرفية (2).

علي سبيل المثال التحصيل العلمي يتزامن مع انخفاض مخاطر الخرف (3) وقد تتحسن الأوعية الدموية الدقيقة وتقل ضغوط الاكسده , وتعزز ازاله المركبات السامه عن طريق الاوعيه الليمفاويه والكثير من الطرق الاخرى .

### الشيخوخة المعرفية، الضعف الادراكي المعتدل، والخرف

القدرة المعرفية تتغير على مدى العمر، والاداء المعرفي في العديد من - ولكن ليس كل تظهر انخفاضا خلال منتصف العمر وكبار البالغين. الشكل الأكثر شدة من التدهور المعرفي هو الخرف. ويحدث الخرف نتيجة لبعض امراض المخ ، مثل التهاب لويحات الأعصاب والتشابك الليفي العصبي لمرض الألزهايمر أو الأحتشاء الدماغى بسبب أمراض الأوعية الدموية الدماغية.

في معظم الحالات، يسبق الخرف مرحلة انخفاض معتدل في الضعف الادراكي وتكون أقل حدة مما عليه في الخرف. الشيخوخة المعرفية هي انخفاض الادراك في غياب أمراض الخرف المحددة. فيها تكون العمليات الفسيولوجية الأساسية ضعيفه التحديد ولكن لا يعتقد أنها كالتى تتأتى في الخرف. الشيخوخة المعرفية وضعف الادراك المعتدل من الصعب تمييزهم بسهولة ولكن مع العقد العاشر من الحياة يكون هناك قدر من مرض الخرف .

### منتصف العمر وما بعده

وتركز تحليلنا على التدخلات التي يمكن تنفيذها في منتصف العمر أو في وقت لاحق، حين تزداد المخاوف المعرفية، وافتراضيا قبل وجود اي أدلة على انخفاض مرضي يدل على الخرف. شملنا الرجال وكذلك النساء لأنه - وبصرف النظر عن التعرض الهرموني - العديد من عوامل الخطر القابلة للتعديل تتعلق بكلا الجنسين، والعديد من التجارب السريرية لا يشتمل عن نتائج منفصلة للنساء والرجال.

وبالنسبة للنساء، مرحلة منتصف العمر تبدأ مع بدايه الانتقال لسن الامل او بدايه انقطاع دوره حيث تقترب المرحلة الإنجابية من حياة المرأة من نهايتها. انقطاع الطمث الطبيعي يحدث في متوسط العمر من 51 سنة ، ويعرف بانقطاع الطمث لمدته 12 شهر (5) ، ، وعدم انتظام الدورة الشهرية سمة من سمات مرحلة الانتقال لسن الأمل تبدأ في المتوسط قبل حوالي 4 سنوات قبل ذلك . بالنسبة للرجال، حيث يحدث انخفاض في التستوستيرون المفرز من الغدد التناسلية تدريجيا طوال حياه البالغين(6) حيث يمكن القول ان منتصف العمر قد يبدأ، نوعا ما في سن 50. وبالنسبة للنساء والرجال، منتصف العمر يستمر حتى سن 65 عاما، العتبة التقليدية لمرحلة اكبر من النضوج.

### عوامل الخطوره التي يمكن تعديلها بشكل فردي

في التقرير الشامل لويليام وزملاؤه حول منع مرض الألزهايمر والتدهور المعرفي شمل مجموعه واسعه من عوامل التعرض والتدخلات.

هناك عدد من العوامل المحددة في تحليلاتهم تمس MCI في تقرير شامل على منع مرض الزهايمر، الصحة العامه ولكنها لا تقدم اي فرص مجدية للأفراد المعرضين للخطر في منتصف العمر أو كبار السن. هذه معضلة حقيقية خصوصا للظروف الصحية. اعتبر وليامز وزملائه، بعض المشاكل الصحيه مثل مرض السكري وارتفاع ضغط الدم، فرط شحميات الدم، والاكتئاب، والتي تتطلب العلاج بغض النظر عن كيفية المرض قد - أو قد لا - يكون له تأثير علي الشيخوخة المعرفية. بالنسبة لمعظم الأدوية، وخيارات المريض تقتصر على نحو محدود و مماثل. الآثار الجانبية والتفضيل شخصي قد يساعد في الاختيار ، ولكن القرار لضروره العلاج ليس مفتوحا للنقاش. تدخين السجائر يمكن أن ينظر إليها بالقياس. ويرتبط عامل نمط الحياة بقوة مع امراض القلب والأوعية الدموية والسكتة الدماغية وسرطان الرئة، والعدد الإجمالي للوفيات. والنصائح الصحية العامة للتوقف عن التدخين تتأثر إلى حد كبير بالاعتبارات المعرفية. على الفرد المدخن ان يعرف مسبقا أنها يجب أن تتوقف.

ناقش ايضا ويليام ورفاقه(7) العوامل الاجتماعية المرتبطة بالصحة المعرفية ومع ذلك، بعضها لا يمكن أن تتناولها بالنسبة لمنتصف العمر وكبار السن. ان البيئة في مرحلة الطفولة المبكرة ليست قابله للتعديل في مرحلة البلوغ. تتخذ القرارات الأكثر أهمية بالنسبة للتعليم أو التوظيف جيدا قبل منتصف العمر. الحالة الاجتماعية يمكن أن تتغير في أي سن ولكن يبدو من الصعب تعديلها على أساس الاهتمامات المعرفية.

الا ان مرحله منتصف العمر او الاكبر قد يكون لها سيطرة مباشرة على العديد من الممارسات الحياتيه والعوامل الغذائية . بالإضافة إلى ذلك، العلاج الهرموني بعد انقطاع الطمث هو الاستثناء الملحوظ لطبيعة الأدوية الادويه الموصوفه حيث ان اكثر الاسباب لضرورتها هي علاج أعراض المتوسطة إلى الشديدة للاوعيه الدمويه - غالبا ما ينظر إلى استخدامها كمادة إختيارية. هناك أشكال بديلة من العلاجات الدوائية وغير الدوائية(8)، والتي غالبا ما ينصح في افضليتها عن العلاج الهرموني ويبقى قرار السيده هو العامل الحاسم في وصف العلاج الهرموني .

### اختيار عامل الخطوره

اعتمادا علي هذه الاعبارات اعتمدنا 12 عامل قابل للتعديل بشكل فردي . لعشره من تلك العوامل قمنا باستعراض منهجي وتحليل كمي اما بالنسبه للاثنتين الآخرين، فقد اعتمدنا علي التحليلات الوصفية التي نشرت مؤخرا (الجدول 1) . ويمكن تنفيذ كل تدخل من المختار أثناء أو بعد منتصف العمر . لكل منهما، كان السؤال الرئيسي : ما هي الآثار المعرفية للتدخل ؟ " . لأن التجارب العشوائيه المسيطر عليها امدتنا بأقوى دليل للسببيه ، استندت لدينا المراجعات المنهجية والتوليف على نتائج التجارب السريرية. استخدمنا ادله اخري ، بما في ذلك النتائج من المراقبة الطولية و المراجعات المنهجية السابقة، لتأطير القضايا ومناقشة نتائجنا

### الطرق

النهج :

نهجنا ملخص في الجدول 2

### الدليل

استند البحث المنظم علي التجارب العشوائية تحت السيطرة والتي تتضمن على تدخل فعال واحد وعلي تدخل و همي أو غير نشط . حيث عدم المعرفه كان ممكنا - على سبيل المثال ، عندما كان التدخل دواء أو مكمل غذائي - سعينا للتأكيد من أن المشاركين والمقيمين لا يعلمون . وحين لم يكن ذلك ممكنا - على سبيل المثال ، في ممارسة تاي تشي أو حمية البحر الأبيض المتوسط – طلبنا تقييم النتائج المبهم . للحد من الانحياز في النشر(9) اعتبرنا التقييم الناتج من 50 على الأقل من المشاركين في التجارب . لأننا مهتمون بالمنفعة المعرفية المستدامة علي المدى الطويل ، حرصنا علي ان يكون هناك علي الاقل مده 6 اشهر بين بدء التدخل و تقييم النتائج

## خصائص المشارك

المشاركون في التجارب المؤهلة كانوا في مرحله منتصف العمر أو اكبر، معينين من عامه الشعب الاصحاء لايعانون عموما ، من ،التدهور المعرفي والخرف ، أو اي اضطراب طبي محدد . سمحنا للسكان المعرضين للخطر (مثل من يعانون من تركيزات مرتفعة من الحمض الاميني في المصل ) دون حدوث فعلي للمرض (مثل السكتة الدماغية) . للحصول على عينات من البالغين الأصغر سنا ، كان متوسط العمر 50 سنوات على الأقل . اعتمدنا دراسات النساء والرجال معا جنبا إلى جنب . شملت معظم المحاكمات الرجال والنساء؛ عدد قليل جدا من قدم بيانات نتائج معرفية محددة بالجنس والتي من شأنها أن تسمح لدراسة التفاعلات الممكنة حسب الجنس . للتدخلات الهرمونية ، كنا مهتمون في إمكانية أن عمر المرأة أو القرب الزمني لانقطاع الطمث قد يعدل من آثار التدخل . قدم عدد قليل من التجارب هذه البيانات، ومع ذلك ، وكنا غير قادرين على معالجة قضايا التوقيت بطريقة منهجية.

## استراتيجية البحث واستخلاص البيانات

بحثنا قواعد البيانات من خلال مجلات مايو 2015 لتحديد التجارب المؤهلة بأي لغة، طالما كان هناك ملخصا باللغة الإنجليزية متاحا. للتعرف على التجارب السريرية الأخرى، درسنا قوائم مرجعية من التجارب المكتسبة والأخيرة الفوقية التحليلات. رأس الموضوع الطبي حيث البحث والكلمات الرئيسية للبحث هي في الجدول التكميلي، S1 والتي يمكن العثور عليها على الانترنت في

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>.

باستخدام معايير التضمين والاستثناء المحددة سلفا ، تم فحص العناوين والملخصات لاي صلة محتملة. صنفت الاختبارات النفسية العصبية كاختبارات الذاكرة أو الذكاء العام أو فحص الاختبارات الإدراكية (الجدول 2). تصور اختبارات الذاكرة على أنها تمثل الوظائف المعرفية المسئول عنها الحصين ومناطق الفص الصدغي الإنسي المجاورة، واختبارات الذكاء العامة على أنها تمثل وظائف القشرة المخية الحديثة. وكانت اختبارات الكشف المعرفية اختبارات وادوات قصيرة نسبيا تتضمن كل من الذاكرة وعناصر الذكاء العام. تم تلخيص البيانات من التقارير المنشورة في جداول الأدلة بواسطة باحث مراجع واحد والتحقق منها بواسطة ثانيي. تم استعراض دراسات أخرى نوعيا

## تجميع البيانات

ركزنا على القياسات المستمرة للوظائف الإدراكية. تقييمات التقسيم اعتمدت علي تقييمات قاطعة ربما غالبا ما تكون تعسفية، من غير أهمية سريرية مؤكدة، وفاشله في الاستفادة من مجموعة كاملة من المعلومات في نطاق القياس المستمر . على الرغم من أن تصنيفات فئوية مثل التغيير إلى ضعف الإدراك المعتدل قد يكون له له مغزى سريريا، فإنها تنطوي عادة علي تقييم كل من العمليات المعرفية وغير المعرفية. التغيير ايضا قد يدل علي بعض العمليات المرضيه مثل التي ترتبط بمرض الالزهايمر(10). كنا مهتمين بانخفاض الإدراك الغير معتمد علي اي تغييرات معرفيه وليس مرتبطا باي امراض . كان لدينا نقطة النهاية الأولية الإدراك العالمي المستمدة من جميع درجات الاختبار العصبية. وكان نقطه الانتهاء الاوليه لدينا هي نتائج الذاكرة العرضية والنتائج من نتائج الاختبارات العصبية النفسيه . كان مخرجنا الثاني هو الذاكره المعتمده علي اختبارات الاسترجاع اللفظيه للذاكره العرضيه ووالاختبارات الاقل قابله للتعديل للترميز اللفظي واستيراتيجيه الاسترجاع .

ونحن ندرك أن بعض التدخلات قد تكون معزوله , متأثره بمجال معين ، أو أن بعض الآثار قد تكون إيجابية داخل مجال معرفي واحد و سلبية أو محايدة في مجال آخر. ومع ذلك، كنا قلقون بشكل خاص علي صافي المنافع أو الضرر من التدخل في الوظائف الإدراكية العامة وايضا ، على مهارات الذاكرة العامة.

## الأساليب الإحصائية

استخدمنا شبكة التحليل التلوي لدراسة آثار عوامل الخطر القابلة للتعديل بشكل فردي على النتائج المعرفية. هذا النهج يجمع المعلومات من التجارب المتعددة التي تقارن بين اثنين أو أكثر من التدخلات لاضطراب مختلفة، وتقدم مقارنه غير مباشره بين مختلف التدخلات(11و12) . وقد تم تحديد الاختبارات النفسية العصبية كاستدلال عن الذاكرة (نتائج الثانوية الذكاء العام أو فحص نتائج مسح الاختبار المعرفي (انظر الجدول 2 على سبيل المثال). مخرجنا الاول (الإدراك العالمي) استخدم نتائج جميع الاختبارات. في كل دراسة، تم تعديل حجم الفروق لضبط المقارنات والنهايات المتعدده . لكل تدخل متحكم نشط ، حسبنا الخلافات موحدة المتوسط (الحجم المؤثر) وعدلنا الاخطاء الموحده. وتوصف عادة أحجام تأثير 0.2 و أقل من 0.5 علي انها 'صغيرة'!

اعتبرنا ( $p < 0.5$ ) ذات دلالة احصائية و فروق موحدة  $0.1 \leq$  له اهميه سريره محتمله، ووصف هذه

الاختلافات صغيرة جدا (0.1 to <0.2) او صغيره (0.2 to <0.5).

في نهجنا الأولي استخدمت نماذج ذات تأثير ثابت، في ظل افتراض أن التدخلات سيكون لها آثار مماثلة على النتائج المعرفية في الشعوب الأخرى من منتصف العمر الاصحاء والسكان الأكبر سناً. استخدمنا نموذج الآثار العشوائية في حساسية التحليل (13). التحليل الإحصائي تم بواسطة الحزمة الإحصائية راء اصدار 3.2.1. (14).

## النتائج

من بين 1038 بحثاً والتي حددتها استراتيجيه البحث (انظر الجدول التكميلي) والتي يمكن العثور عليها على الانترنت في

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>

وأدرجت 24 من التجارب السريرية المؤهلة في شبكة التلوي التحليلي، مع 490 من محاور العلاج لثلاث مجموعات من النهاية المعرفية (الذاكرة، الذكاء العام، وفحص الإدراك). وأظهر الفرز القمعي لتأثير العلاج مقابل الخطأ موحد التأثير، توزيع متوازن، كدليل على عدم تحيز النشر. نتائج نماذج الأثر الثابت للذاكرة، الذكاء العام وفحص الإدراك لا تشير إلى عدم التجانس بين الدراسات وكانت النتائج مماثلة للإدراك العالمي (Cochran Q:  $p = 0.21-0.91$ ,  $I^2 = 0.0-8.4\%$ ,  $\tau^2 < 0.001-0.0012$ ) ونتائج مماثلة للذاكرة، وفحص الإدراك العام وبرتت. (Cochran Q:  $p = 0.31$ ,  $I^2 = 4\%$ ,  $\tau^2 = 0.0004$ ). ؛  $\alpha = 0.89$  لتجميع العام لشبكة (كندال رتبة معامل الارتباط = 0.91؛ الاتساق الداخلي الجيد (كرونباخ 73٪ من التباين أوضح المكون الرئيسي الأول في تحليل المكونات الرئيسية). وكانت النتائج من آثار نماذج ، التي يمكن العثور S3 و S2 عشوائية مطابقة تقريباً لتلك التي نماذج الأثر الثابت (انظر الجداول التكميلية عليها على الانترنت في

<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.10781>

بعض النتائج لمدة حماية البحر الأبيض المتوسط وتدخلين اليقظه (تاي تشي واليوغا) تختلف كثيراً عن بعضها البعض وصفها بشكل منفصل

وكان معظم التدخلات أي تأثير كبير على أي نتائج المعرفية (يتم عرض نتائج الإدراك والذاكرة عالمياً في الشكل 1). كان اثنان من آثار إيجابية كبيرة على الإدراك العالمي التي كانت صغيرة (حماية البحر الأبيض أو صغيرة جدا (CI 0،16-0،27) المتوسط + زيت الزيتون: فرق المتوسط المعياري 0.22، 95٪ كان تدخلين صغير (البحر . (CI 0،06-0،29) ممارسة تاي تشي: فرق المتوسط المعياري 0.18، 95٪ أو صغيرة جدا (CI 0،12-0،32) الأبيض المتوسط حماية + زيت زيتون: موحد فرق المتوسط 0.22، 95٪



أثار إيجابية على (CI 0,04-0,17) مكملات الصويا الايسوفلافون: فرق المتوسط المعياري 0,11، 95% سلبية: (MHT) الذاكرة. اسما فروق معنوية للإدراك العالمي تحت عتبة لدينا لأهميتها السريرية المحتملة ل (ل)، الايسوفلافون الصويا (إيجابي: موحد فرق -0.01 -0.05 CI يعني الفرق موحد -0,03، 95% واتباع نظام غذائي + المكسرات البحر الأبيض المتوسط (CI 0,002 -0.08) المتوسط 0,04، 95% (03-014، CI) الإيجابية: موحد فرق المتوسط 0,08، 95%.

## المناقشة

### الفيتامينات-B

هناك علاقة مثيرة للاهتمام بين الحمض الاميني هوموسيتاين والفيتامينات باء ، وضعف الادراك. هوموسيتاين هو من الأحماض الأمينية المحتوية على الكبريت المستمدة من الميثيونين. تزداد مستوياته مع التقدم في السن، وترتبط مستويات الحمض الاميني المرتفعه مع العديد من الاضطرابات الهامة، بما في ذلك مرض القلب التاجي ومرض الزهايمر.

### ديهيدروايبي اندروستيرون

(DHEA) ديهيدرو ايبي اندروستيرون ستيرويد ذكوري ضعيف يفرز من قشرة الغدة الكظرية. ويتم إنتاج كميات صغيرة أيضا داخل المخ. وهو وسيط في التركيب الحيوي بين الاندروجين والاستروجين. وقد لفتت DHEA أو الاستر كبريتات به بانه سوبر هرمون superhormone وايضا كهرمون مكافحة الشيخوخة. انه الستيرويد الأكثر وفرة، ومستوياته تنخفض بشكل كبير مع التقدم في السن للنساء والرجال. تنامي الاهتمام به بشكل خاص في الولايات المتحدة، حيث تصنف على أنها مكملة للوجبات الغذائية ويمكن شراؤها دون وصفة طبية. في معظم البلدان، فمن لا تتوافر إلا بواسطة وصفة طبية، بما في ذلك المملكة المتحدة، حيث يتم تنظيم ذلك واعتباره كدواء الفئة C.

خلصت مراجعة كوكرين أن الأدلة المتاحة لا تؤيد تأثيره على وظيفة الادراك في في منتصف العمر أو الاكبر بدون وجود خرف(23). واحده من الدراسات الأكلينيكيه صادفت معايير بحثنا. في دراسة استمرت 12 شهرا بالولايات المتحدة، تم اختيارهم 225 بصورة عشوائية من الرجال والنساء في منتصف العمر وكبار السن وتناولوا DHEA 50 ملغ يوميا أو دواء وهمي . بالاتفاق مع تفسير معدو الدراسة، لم نحدد أي فائدة معرفية.

## الجنكه بيلوبا

يتم استخراج الجنكه بيلوبا من أوراق شجرة الجنكه بيلوبا، وصفت بأنها احفوره حيه لا علاقة لها بأنواع الأشجار الموجودة الأخرى. ويتم تسويق مستخلصها كمكمل غذائي، وغالبا ما يدعي أنه يعزز الذاكرة. وقد تم اختباره في المرضى الذين يعانون من الخرفة وايضا الشيخوخة المعرفية. وقد وجدت بعض التجارب الصغيره لان مستخلص الجنكه بيلوبا قد يكون واعد في تحقيق الاستقرار أو تباطؤ التراجع وخاصة في المرضى العصبيين. ولكن لم تجد بعض التجارب السريرية الكبيره جدا في الولايات المتحدة وفرنسا أي دليل على أن الجنكه بيلوبا تخفض من معدل الإصابة بالخرف لأكثر من 5 الي 6 سنوات(26,27).

بعض الدراسات القليلة قد قيمت آثار الجنكه بيلوبا على الشيخوخة المعرفية. تم تقييم التدهور المعرفي كنتيجة ثانوية في محاوله تقييم الذاكرة(27). الدراسة شارك بها أكثر من 3000 من البالغين بالمجتمع الذين تتراوح أعمارهم بين 72 سنة وما فوق. تضمنت مجموعة الدراسة المرضى الذين يعانون من التدهور المعرفي البسيط وكذلك المشاركين الطبيعيين معرفيا. بالمقارنة مع الدواء الوهمي، استخدام مستخرج الجنكه بيلوبا لأكثر من 6 سنوات لم يقلل من تدهور الذاكرة أو غيرها من الوظائف المعرفية(28). واحده من التجارب السريرية قد التقى مع معايير الأهلية لدينا، إلا أن البيانات لم تكن في شكل نتمكن من استخراج التحليل الكمي. وجدت هذه الدراسة في الولايات المتحدة شارك فيها 118 مشاركا طبيعيا معرفيا سنهم أكثر من 84 عاما من العمر لمدة 48 شهرا لا يوجد فرق كبير في تراجع الذاكرة بين المشاركين الذين تناولوا الجنكه او الدواء الوهمي (29).

## حمية البحر الأبيض المتوسط

تحمل حمية البحر الأبيض المتوسط بشائر الخير كنهج مستساغا بالنسبة لعلاج الشيخوخة المعرفية. ليس هناك حمية محددة. ولكن هذا، النظام الغذائي يعكس الأنماط التقليدية للاستهلاك الغذائي في اليونان، جنوب ايطاليا، اسبانيا، والبرتغالويشتمل علي نسب كبيرة نسبيا من الأسماك ونسب منخفضة نسبيا من اللحوم. الأحماض الدهنية غير المشبعة مثل تلك الموجودة في زيت الزيتون. البقول والفواكه والخضار، والحبوب غير المجهزة؛ كميات معتدلة من الجبن واللبن، ومنتجات الألبان الأخرى. وكميات معتدلة من النبيذ. وتشير البحوث أن ارتفاع الألتزام بحمية البحر الأبيض المتوسط ترتبط مع مخاطر أقل للشيخوخة المعرفية والزهايمر.(30).

في دراسة للممرضات "، ارتبطت حمية البحر المتوسط بتحسن معرفي متوسط ولكن لم يكن لها علاقة بالتغيرات المعرفية (31).

التقى واحدة من التجارب السريرية بمعايير البحث. وكانت هذه الدراسة في مواقع متعددة لأكثر من 1000 مشارك إسباني والذين تتراوح أعمارهم بين 55-80 عاما يعانون من مرض السكري أو غيرها من عوامل خطوره امراض القلبى الوعائية. وتم اختيار المشاركين لتناول واحدة من نسختين من النظام الغذائي المتوسطي (تستكمل مع زيت الزيتون البكر الممتاز (حمية البحر الأبيض المتوسط + زيت الزيتون) أو المكسرات (حمية البحر الأبيض المتوسط + المكسرات)) أو إلى اتباع نظام غذائي منخفض الدهون مراقب. النظام الغذائي في موقع الدراسة نافارا، تم دراسته وظيفة الإدراك بعد 6.5 سنوات مع دراسات مفصلة من المجموعات الفرعية (33)

في موقع برشلونة، أجريت اختبارات النفسية العصبية في البدايه وبعد حوالي 4 سنوات (34). فقدت أعداد كبيرة من المشاركين من ضمن المتابعه أو تم استبعادها. بالمقارنة مع النظام غذائي منخفض الدهون، تم الإبلاغ عن كلا من حمية البحر الأبيض المتوسط قد ادت الي تحسين جوانب الوظيفة الإدراكية. واقترح لدينا التحليل التلوي حمية البحر الأبيض المتوسط + زيت الزيتون افضل لتحسن الإدراك المعرفي والداكره

### العلاج الهرموني بعد انقطاع الطمث

تحدث انخفاضات في مستويات هرمون الاستروجين والبروجسترون بعد انقطاع الطمث، واستنزاف حويصلات المبيض، على الرغم من أن كميات صغيرة ما زالت تفرز داخل المخ. هذه التغيرات الهرمونية يمكن أن تؤثر على العمليات العصبية المعنية بالإدراك والعمليات المرضية المرتبطة بمرض الزهايمر.

الشكاوى المعرفية شائعة خلال فترة منتصف العمر، ومرحلة الانتقال لسن اليأس قد تمثل وقت ضعف الإدراك (35). فمن المثير للجدل ما اذا كان الهرمونات التعويضية سواء هرمون الاستروجين النظامية مع أو بدون بروجيسترون، يؤثر أو يضر القدرات المعرفية. ومايثير الجدل ايضا هل الهرمونات التعويضية تؤثر علي مرض الزهايمر. دليل من تجارب اكلينيكية مبادرة صحة المرأة (WHI) يشير إلى أن الهرمونات التعويضية لانقطاع الطمث تزيد من خطر الخرف عند النساء بعد سن 65 عاما فما فوق، في حين بعض البيانات الناتجة عن الملاحظه تشير الي ان استخدام الهرمونات التعويضية في سن مبكرة قد يكون مؤثرا في انخفاض خطر الزهايمر (37-39).

حددنا ست تجارب مؤهلة لدراسة وتحليل الكمي. جميع النساء المتضمنين تتراوح أعمارهم بين 60 عاما او اكثر. في معظم التجارب هرمون الاستروجين 0.625 ملغ / يوم مترافق مع أو بدون ميدروكسيبروجيستيرون اسيتات (40-45). كانت الصيغ الأخرى عبارة عن جرعة منخفضة عبر الجلد استراديول 0.014 ملغ / في اليوم (46) او عن طريق الفم استراديول 1 ملغ / يوم ونوراينثرون (47)

كانت معظم المقارنات مع الدواء الوهمي معدومة. في دراسات واحدة، فضلت تأثير العلاج الوهمي على الاختبارات المعرفية واختبارات الذاكرة اللفظية في حين فضلت اثر الهرمونات التعويضية على اختبار الذاكرة غير لفظي(42). واقترح لدينا التحليل التلوي من التجارب الستة لا يوجد تأثيرا سريريا للهرمونات التعويضية مقارنة مع الدواء الوهمي على الإدراك العام أو الذاكرة، مع التأثير الاسمي علي الإدراك العام (موحدة فرق المتوسط -0.03) لصالح العلاج الوهمي.

بعض التجارب السريرية القليلة في النساء صغيرات السن بعد انقطاع الطمث ولكن لم تستوفي اي منهم معايير دراستنا .

بعض التجارب السريرية القليلة علي نساء بعد انقطاع الطمث جراحيا اقترحت بعض الفائده من الهرمونات التعويضية علي الادراك المعرفي حين يبدأ التعاطي في وقت استئصال المبايض(36).

في تجربه علميه كبيره استمرت لمدته اربعة اشهر علي نساء حديثي العهد بانقطاع الطمث ويعانون من بعض شكاوي في الادراك لم تجد الدراسه اي فائده علي الادراك المعرفي لتناول النساء هرمون الاستروجين مترافق 0.625 ملغ / يوم بالإضافة إلى خلات ميدروكسي في النساء الذين تتراوح أعمارهم بين 45-55 عاما (48). تجربه مكونه من ثلاثة محاور نشرت في وقت متأخر جدا ليتم تضمينها في مراجعة منهجية لدينا توفر نتائج من 693 من النساء الاصغر سنا بعد انقطاع الطمث ، متوسط العمر سن 53 عاما.

وتراوحت ماتناوله النساء بين هرمون الاستروجين 0.45 ملغ / يوم مترافق مع البروجستيرون عن طريق الفم، الي استراديول 0.05 ملغ / يوم والبروجستيرون عن طريق الجلد او العلاج الوهمي (49).

النتائج المعرفية على ما يقرب من 3 سنوات لا تختلف كثيرا بين مجموعات العلاج. مع فحص فرضية التوقيت بطريقه أكثر مباشرة والتي تضم كلا من النساء بعد سن اليأس الأصغر والأكبر سنا لتناول استراديول مع او بدون البروجستيرون عن طريق الفم أو جل مهبلي أو العلاج الوهمي (50) لم يتم نشر هذه النتائج بعد.

## اليقظه

اليقظه هي الحالة النفسية التي تتميز بتركيز الاهتمام على اللحظة الراهنة. وغالبا ما يتضمن الإنتباه الأحاسيس الجسدية - على سبيل المثال، الأحاسيس المتعلقة بالتنفس أو الوضع الجسمي - وكذلك المنبهات التي تنشأ من البيئة الخارجية.

اليقظه هي المقصوده وغير التحليلية، وغير حكمية. وهي عنصر هام من للتأمل ممارسات العقل والجسم مثل اليوغا، تاي تشي، وتشي غونغ. دراسات اليقظه من اكثر التدخلات التي تمت دراستها فيما يتعلق بالضغط النفسي والقلق، والاكتئاب. وقد درس بعض المحققين النتائج المعرفية كذلك. وخلص التحليل التلوي الأخير من التجارب بان التاي تشي أن يحسن الوظائف المعرفيه .

بحثنا المنهجي تركز على التأمل واليوغا، تاي تشي، وتشي غونغ. حددنا ثلاث تجارب مؤهلة. دراسه لمدة 6 أشهر من هاتا يوغا لم يثبت لها أي فائدة معرفية مقارنة لقائمه الانتظار الطابغه (52). في المقابل، أداء تمارين تاي تشي لمدة 6 أشهر الولايات المتحده (53) أو 40 أسبوعا (شنغهاي، الصين) (54) حسنت بعض القياسات النفسيه العصبيه . أبلغ محققين شنغهاي وجود زيادات كبيرة لها دلالة احصائية في حجم المخ في مجموعة تاي تشي مقارنة للمجموعه التي لم تتلقي أي تدخل(54). لدينا التحليل التلوي يشير إلى أن ممارسة تاي تشي يحسن الإدراك العالمي.

## الأحماض الدهنية أوميغا 3 غير المشبعة

وترتبط المعدلات المنخفضة للأحماض الدهنية مع أمراض القلب والأوعية الدموية بين الاسكيمو في غرينلاند للوجبات الغذائية العالية من الأسماك. وأدت هذه الملاحظة إلى دراسات حول الآثار الصحية لأحماض أوميغا 3 الدهنية. هذه هي ن 3 سلسلة طويلة من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، حيث يشير ن 3 إلى موقع آخر الرابطة المزدوجة بين الكربون، ثلاثة اجزاء من الكربون من نهاية تركيب الأحماض الدهنية. اثنين، من حمض الدوكوساهيكسانويك (DHA) وحمض الدهني (EPA) ايكو سايبنتايونيك ، ويتم الحصول في المقام الأول من بعض الأسماك الدهنية المعينة وزيتها. يحتوي المخ على كميات كبيرة من DHA ، ويعتبر عنصرا هاما في أغشية الخلايا العصبية. من استعراض كوكرين ولم يتبين أي دور واضح للأحماض أوميغا 3 الدهنية في تعديل مخاطر الخرف أو أي فائدة واضحة من مكملات أوميغا 3 على القدرات المعرفية في كبار السن الأصحاء(55).

اجتمع ثلاثة من التجارب السريرية علي معايير البحث لدينا. وكانت التدخلات الفعالة هي كبسولة من EPA-DHA أو إيثيل استرات من ن-3 غير المشبعة (56-58) من الأحماض الدهنية. أكبر دراسته متعددة الجنسيات التي تستهدف منتصف العمر وكبار السن ممن يعانون من مرض السكري المعتدل، ومستويات السكر في الصيام غير طبيعية، أو ضعف تحمل الجلوكوز - تتبع عدة آلاف من المشاركين في المتوسط 6.2 عاما. أيا من الدراسات لم تفد اي فائدة معرفية مقارنة مع الدواء الوهمي، وأكد لنا التحليل التلوي عدم وجود اي اثر علي التأثير المعرفي.

### المشاركة الاجتماعية

المشاركة الاجتماعية قد يكون لها تأثير في الحد من مخاطر الشيخوخة المعرفية والخرف. المشاركة المجتمعية قد اختبرت بطرق مختلفه منها التقييم الذاتي ويشمل الحالة الاجتماعية وعدد الأشخاص داخل الأسرة، وحجم الشبكة الاجتماعية، أو المشاركة في الأنشطة الاجتماعية. النتائج الرصدية على المشاركة الاجتماعية والإدراك هي انها متباينه(7).

التجارب السريرية التي تقيم المشاركة الاجتماعية عادة ما تستخدم التصميم الذي يقدم أنشطة أخرى في نفس الوقت. على سبيل المثال، تمت دراسته تجريبية علي الخدمة التطوعية في المدارس الابتدائية وقد اتاحت للمشاركين ليس فقط التعامل مع شبكات اجتماعية جديدة ولكن أيضا مع التحديات المعرفية الجديدة والمحسنة(59). هذا النهج المتعدد الوسائط هو معقول جدا ولكن يجعل من الصعب تمييز مساهمة المشاركة الاجتماعية في حد ذاتها.

وافقت تجربة واحدة معايير البحث لدينا ، التجربة السريرية مدتها 40 أسبوعا أجريت في شنغهاي، الصين، ، والتي اشتملت على ذراع التفاعل الاجتماعي والمحور الاخر المجموعه الضابطه بلا أي تدخل. حدث التفاعل الاجتماعي داخل "مجموعة المناقشة المتفاعله و التي اجتمعت لمدة 1 ساعة، ثلاث مرات أسبوعيا تحت إشراف قائد المجموعة. لم نجد تأثير كبير للمشاركة الاجتماعية على النتائج المعرفية.

### الايسوفلافون الصويا

مشتقات دايفينولك من النباتات المشابهة بنيويا هرمون الاستروجين. فإنها تصنف أحيانا بانها معدلات لمستقبلات هرمون الاستروجين، لأن الآثار البيولوجية يمكن أن يكون للاستروجين أو مضاد الإستروجين في المخ والأنسجة الأخرى.

فول الصويا، هو مصدر غذائي رئيسي للايسوفلافون، وهي العنصر الرئيسي في النظام الغذائي التقليدي في بعض البلدان الآسيوية. وقد تم دراسته الايسوفلافون الصويا في ما يتعلق بسرطان الثدي وسرطان البروستاتا وأمراض القلب وأعراض انقطاع الطمث الوجودية، وهشاشة العظام، والنتائج الصحية الأخرى. الدراسات القائمة على المراقبة في البلدان التي تعتبر الصويا فيها الاستهلاك الغذائي منخفض نسبيا لم تفيد اي علاقته للادراك المعرفي مع الصويا. ولكن بعض الدراسات بين السكان مع مستويات أعلى من الاستهلاك افادت عكس ذلك (61).

أربعة تجارب سريرية، شملت النساء بعد انقطاع الطمث اتفقت مع معاييرنا البحثية اثنان من الولايات المتحدة (62-63) واحده من هونج كونج (64)، وواحدة من نيوزلاند (65) وتراوحت أحجام العينات 53-313، مع أوقات متابعة من 6 إلى 30 شهرا. كانت التدخلات الفعالة 80-110 ملغ يوميا من مكملات الايسوفلافون المشتقة من الصويا. حيثما تكون محددة، تضمنت ملاحق جينيستين، ديايزين، وجليستيين بنفس النسبة التقريبية الموجودة في الصويا.

معظم المقارنات بين مجموعات العلاج لا تختلف. وذكرت دراسته تأثير افضل مع الايسوفلافون (62) بينما ذكرت اخري أحد أسوأ أداء في مهمة عمل الذاكرة وأداء أفضل على الذاكرة بصرية (63). لم تجد أكبر، وأطول دراسته أي تأثير للعلاج على مقياس العصبية النفسية للادراك العام ولكن أداء أفضل في المجموعة الايسوفلافون على مقياس الذاكرة البصرية (63). في هذه الدراسة، لم تختلف مقارنات مجموعة العلاج على التدابير العصبية المركبة بين النساء أقل من سن 60 عاما مقارنة مع النساء الذين تتراوح أعمارهم بين 60 وما فوق. في التحليلات ثانياه كان هناك علاقة عكسية بين مستوى التعرض الداخلي (التي تقاس بنسبه الايسوفلافين البول) والأداء في الاختبارات النفسية العصبية من الدكاء العام (ولكن ليس الذاكرة) (66). وأشار التحليل التلوي لدينا ان مكملات الصويا الايسوفلافون تعمل على تحسين الذاكرة ولكن ليس لها أي تأثير على الإدراك العام.

## فيتامين د

يشير فيتامين D إلى العديد من المشتقات التي تذوب في الدهون ذات الصلة الستيرويد، بما في ذلك فيتامين D3، -125-ثنائي هيدروكسي، أو 25، 1 ثنائي هيدروكسي (D فيتامين) D2 إرجوكالسيفيرول). بعض الأطعمة تحتوي على فيتامين D ، ونقص فيتامين د هو شائع في العديد من المناطق في العالم (67).

يتم الحصول على فيتامين D3 الغذائي من زيوت السمك ومنتجات الألبان المدعمة. المصدر الطبيعي الرئيسي يأتي من تحويل 7-hydroxycholesterol إلى كوليالكالسيفيرول في الجلد في وجود أشعة الشمس (الأشعة فوق البنفسجية ب ) يتم تحويل كوليالكالسيفيرول في الكبد إلى 25 هيدروكسي فيتامين D ، والتي يتم تحويلها بدورها في الكلى لفيتامين D3 ، وهو الشكل النشط بيولوجيا.

فيتامين D3 يعبر حاجز الدم في الدماغ ويتم تصنيعه محليا في الدماغ من 25 هيدروكسي فيتامين D . تنظيم الجينات محدد الخلية يحدث من خلال التفاعل مع مستقبلات فيتامين D ، عضو من فصيلة مستقبلات الستيرويد / هرمون الغدة الدرقية. وتتوزع المستقبلات على نطاق واسع في الدماغ والأنسجة الأخرى.

مستويات المصل من 25 هيدروكسي فيتامين D أقل في المرضى الذين يعانون من مرض الزهايمر عنهم من كبار السن الأصحاء ، وترتبط مستوياته المنخفضة مع تضائل القدرات المعرفية وزيادة خطوره الزهايمر(69). ومع ذلك في تقرير معهد الطب، ، لم يجد الدعم الكافي لفيتامين D كفايدة تتجاوز الأدوار المعترف بها في ايض الكالسيوم وصحة العظام(70). كان هذا نتيجة التحليل الثانوي من دراسه WHI للكالسيوم وفيتامين د (400 وحده دوليه من فيتامين د 3 يوميا) مقابل الدواء الوهمي . العديد من المشاركين تم ادراجهم في جزئيه فحص الذاكره للدراسه WHI MHT.

بالمتابعة و العلاج، لأكثر من 7 سنوات، الإدراك المعرفي لم يختلف بين المجموعات المتلقيه للعلاج او معدلات نتائج الاختبارات العصبية في مجموعة فرعية تضمينها في الدراسه الملحقه(71) . لم يظهر لنا التحليل التلوي أي تأثير علي الادراك المعرفي للفيتامين D.



## الأنشطة المعرفية والجسدية

لم نتكن من إجراء استعراضات منتظمة للنشاط المعرفي والنشاط البدني بسبب انمط الحياة قد تختلف علي نطاق واسع، وتوفير التحليلات التلوييه الاخير ه أساسا للتفسير و الاستنتاجات.

### النشاط المعرفي والتدريب المعرفي

أشكال اللدونة العصبية تعتمد علي أساس التعلم، والذاكرة، واكتساب المهارات. الانخراط في الأنشطة المحفزة معرفيا لديها القدرة على تحسين القدرات الإدراكية التي تتضاءل بسبب الشيخوخة. التدريب المعرفي المتقدم الغير مستقل والحيوي للمسنين دراسه تقدم الدعم الجزئي لتعويذة، 'استخدمه أو اخسره. هذه التجربة العشوائية على نطاق واسع في كبار السن التي تعيش في المجتمع استخدمت التدخلات التي تركز على الذاكرة، والمنطق، أو سرعه التجهيز . كانت المقارنات للتحكم دون أي تدخل. حدث التدريب في جلسات جماعية على مدى فترة حوالي 5 أسابيع، وقدمت دورات تقوية لمجموعة فرعية من المشاركين في خلال سنتين كل مداخله كان لها اثر ايجابي في اطارها وضمن المجال المستهدف ولكن لم يكن لها اي اثر علي باقي انشطه الادراك المعرفي(72). لا يزال من الممكن الكشف عن آثار التدخلات و سرعة التفكير ومعالجة في خلال 10 سنوات (73) لم يكن التدريب له أي تأثير على الأداء اليومي بعد سنتين ولكن بعد 10 سنوات انخفاض التبليغ ذاتيا كان أقل في مجموعات التدريب المعرفي مقارنة بالمجموعات بلا أي تدخل.(72-73).

وقد أظهرت مراجعة منهجية حديثة 31 دراسه عشوائيه للتدريب المعرفي أو التحفيز الذهني للبالغين الكبار وليس لديهم اي مشاكل في الدراك المعرفي (74). مقارنة مع عدم التدخل ادي التدريب المعرفي الي تحسن كبير في الأداء على عدة تدابير للذاكرة (استدعاء الاسم بالوجه، استدعاء فوري، اقتران التعلم بمثيله ولكن ليس التذكر المتأخر). مقارنة مع الضوابط الفعالة، ادي التدريب المعرفي الي تحسين الأداء في المهام التي تنطوي على الذاكرة (التعرف) وقدرات أخرى معرفية (الذاكرة العاملة، وسرعة المعالجة، والأداء الإدراكي الكلي). تم نشر نتائج مماثلة في دراسه التلويه السابقه(75).

## النشاط البدني الهوائي

ويعتقد أن التمارين الرياضية تحافظ على صحة المخ بشكل غير مباشر من خلال تحسين قدره القلب والأوعية الدموية وبشكل مباشر من خلال الآثار المترتبة على تدفق الدم الدماغي، تكاثر الخلايا العصبية، وزيادة إنتاج عوامل التغذية العصبية بالمخ ، وغيرها من الآليات. دراسات الحيوان تدعم دور النشاط الهوائي في الحفاظ على الوظائف الإدراكية والحد من أمراض الدماغ في النماذج الحيوانية من مرض الزهايمر. الدراسات الراسده تمه هذه النتائج على البشر، والتي تبين علاقات عكسية بين ممارسة التمارين والتدهور المعرفي ومرض الزهايمر (7,76,77). وتفيد التقارير ان (المشي) مقارنة برياضه التمدد يؤدي الي زياده حجم الحصين الأمامي(78).

استعراض كوشرين قيم الآثار المعرفية للتمارين الرياضية الهوائية في 12 تجربه عشوائيه . وكانت أعمار المشاركين 55 عاما فما فوق. لم يتجاوز أي تدخل 6 أشهر. كانت هناك ثلاث تجارب لمدة 6 أشهر، مع اثنين لا يقل عن 50 مشارك (52,80).

الدراسه الأولى العشوائيه نظمت لاصحاء يافعين من ذوي الحياه الغير مليئه بالحركه الي تدريبات هوائيه (مشي) واللاهوائية (التمدد) التدخل، عن طريق جلسات منظمه لمدته ثلاث مرات اسبوعيا (80). عمليات الرقابة التنفيذية تحسنت في مجموعه المشي. وشملت الدراسه الثانيه ثلاثه محاور منها المشي (حصه واحده اسبوعيا مع تدريبات منزليه ) ومجموعه ظابطه في قائمه الانتظار (52). الوظائف الإدراكية لم تختلف بين المجموعات. في دراسه مدتها 40 أسبوعا غير المدرجه في مراجعة كوكرين، النتائج المعرفية لم تختلف بين المشاركين في مجموعه المشي ثلاث مرات أسبوعيا وبين المجموعه الظابطه(54). لم يذكر كوكرين التحليل التلوي أي دليل على الفائدة المعرفية عند مقارنة التمارين الرياضية إلى التدخل النشط (ثمانية دراسات بما في ذلك 506 مشاركا) أو إلى أي تدخل على الإطلاق (ست تجارب، 296 مشاركا) (79). لم يترافق تحسين اللياقة القلبية التنفسية مع التحسن المعرفي. وخلص الباحثون إلى أن التمارين الرياضية، بما في ذلك الأنشطة التي تعمل على تحسين اللياقة البدنية القلب والأوعية الدموية، لم تقدم أي فائدة معرفية في صحة كبار السن.

## مناقشة عامة

هناك عدد من العوامل قد تكون تحت سيطرة الفرد ربما تؤدي إلى تحسين الشيخوخة المعرفية (علي الرغم من انها ليست محور هذا الاستعراض) - في نفس الوقت تقلل من خطر الخرف من خلال تعزيز الاحتياط الإدراكي وصحة الدماغ.

ولسوء الحظ، فإن الأدلة في كثير من المجالات لا يزال غير كاف. هذا صحيح ليس فقط للاضطرابات الطبية والنفسية، معظم الأدوية والوصفات الطبية، والتعرض في سن صغيره (7) ولكن أيضا للعوامل القابلة للتعديل بشكل فردي يعتبر في هذا الاستعراض.

وشملت تدخلات أربعة فقط في تحليا البيانات التلوي من ثلاثة أو أكثر من التجارب السريرية- الفيتامينات ب وأحماض أوميغا 3 الدهنية المتعددة غير المشبعة، الهرمونات التعويضية ، والايسوفلافون الصويا).  
تعكس فترات الثقة واسعة لبعض آثار العلاج (الشكل 1) عدد قليل من التجارب وأحجام العينات الصغيرة نسبيا.

معظم التدخلات المعتبره لدينا في التحليل التلوي لا تظهر آثار ذات مغزى سريريا على الإدراك المعرفي أو الذاكرة، ولم تظهر اي منها أيا من الآثار والتي يمكن وصفها بأنها كبيرة، أو حتى المتوسطة. وأيد فعالية وتأثير حميه البحر المتوسط تجربته واحده فقط علي الكفاءة المعرفية مع بيانات من موقعين للدراسة . فمن الصعب أن تعرف ما هي مكونات هذا التدخل الغذائي المتعدد الأوجه والذي كان وراء الفائدة المرصودة. لأن المنفعة في هذه الدراسة الغذائية كانت الأكثر وضوحا في محور تلقي مكملات زيت الزيتون، ولكن النتائج قد لا تعمم على إصدارات أخرى من النظام الغذائي المتوسطي

ظهرت ممارسة تاي تشي أيضا كعامل من الممكن أن يفيد الشيخوخة المعرفية. حددنا تجربتين فقط مؤهلين صنفنا التاي تشي كتدخل للذهن ولكن تضمنت هذه التمارين الشرقية أيضا تعلم المهارات والانشطة الهوائية ذات الكثافة التي توصف بالبسيطة او المعتدله، ودرست في إطار مجموعة مجتمعيه . الآثار المفيدة لمكملات الصويا الايسوفلافون علي الذاكرة (ولكن ليس علي الإدراك المعرفي) و آثار التدريب المعرفي تعد من الآفاق الواعده لإجراء بحوث إضافية. يجب أن أشار إلى أن تجارب الايسوفلافون شملت المرأة فقط. الجرعات العالية من الايسوفلافون في هذه التجارب شملت المستويات التقريبية للاستهلاك الغذائي في العديد من البلدان الآسيوية ولكن إلى حد كبير تتجاوز المستويات التي وجدت في العادات الغذائية الغربية(81) . نتائجا بشأن الهرمونات التعويضية دعمت فرضيه انه لا ينبغي أن تستخدم لتحسين الشيخوخه المعرفيه. ومع ذلك، فمن

المهم أن ندرك أن بعض التجارب السريرية علي الهرمونات التعويضية قد شملت الأصغر سنا من النساء بعد سن انقطاع الطمث ، ولم تركز ايا منها على وجه التحديد على أكبر مجموعة من النساء الذين يحتاجون الهرمونات التعويضية ، بالتحديد من يعانون من اعراض معتدله الي عنيفه للاوعيه الدمويه . هناك قيود على النتائج التي توصلنا إليها. كنا غير قادرين على النظر في جميع عوامل الخطر القابلة للتعديل بشكل فردي، واستراتيجية بحثنا قد تكون لم تتمكن من تحديد جميع التجارب المؤهلة لعوامل لم ينظر فيها. التدخل قد يقلل من خطر الخرف دون ان يحسن بالضرورة الشيخوخة المعرفية. استبعاد تجارب صغيرة للحد من التحيز في النشر يمكن أن يؤدي الي تحيزات أخرى، ونحن لا نقيم رسميا جودة التجربة. قد يقلل دراسته عامل واحد بشكل مكثف علي دراسته تأثير العوامل مجتمعه ((84) . لا تبدأ الشيخوخة المعرفية في متوسط العمر (85) ، وآثار بعض التدخلات القابلة للتعديل بشكل فردي قد يكون أكبر إذا ما نفذت في سن مبكرة. نخلص إلى أن الخيارات الفردية قد تؤثر علي الشيخوخة المعرفية. الآثار المفيدة، عندما تكون موجودة، من المرجح أن تكون متواضعة ولكنها مع ذلك قد تكون مهمة. ومع ذلك، فإننا لا نوصي توصيات محددة في غياب دليل أقوى من فعالية مؤثره. مزيد من البحوث، ولا سيما على العوامل الغذائية والنشاط المعرفي، والرياضات الترفيهيه مثل ممارسة تاي تشي قد يكون مفيدا .

## شكر

نشكر راشيل سميث وباررا هيندرسون علي مساعدتها في تحقيق المعلومات

## المراجع

1. Henderson VW. Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric* 2014;17(Suppl 2):38–46
2. Stern Y. Cognitive reserve in aging and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11:1006–12
3. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One* 2012;7:e38268
4. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1262–70

5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, *et al.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105–14
6. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, *et al.* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589–98
7. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. *Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline*. Evidence Report/Technology Assessment Number 193. AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2010
8. Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric* 2012;15:115–24
9. Song F, Parekh S, Hooper L, *et al.* Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14:1–193
10. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:270–9
11. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012;3:312–24
12. Krahn U, Binder H, König J. A graphical tool for locating inconsistency in network meta-analyses. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:35
13. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313–24
14. Rucker G, Schwarzer G, Krahn U, Jochem König J. Package 'netmeta', version 0.8-0, network meta-analysis using frequentist methods. R Library, Repository CRAN 2015-06-26 18:23:34
15. Shen L, Ji HF. Associations between homocysteine, folic acid, vitamin B12 and Alzheimer's disease: insights from meta-analyses. *J Alzheimers Dis* 2015 April 8. Epub ahead of print
16. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894–8

17. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, *et al.* Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:9523–8
18. Ford AH, Almeida OP. Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis* 2012;29:133–49
19. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, *et al.* Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007;369:208–16
20. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006;354:2764–72
21. van der Zwaluw NL, Dhonukshe-Rutten RA, van Wijngaarden JP, *et al.* Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: secondary data from an RCT. *Neurology* 2014;83:2158–66
22. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, *et al.* Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010;75:1540–7
23. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006221
24. Kritz-Silverstein D, von Muhlen D, Laughlin GA, Bettencourt R. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) Trial. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1292–8
25. Tan MS, Yu JT, Tan CC, *et al.* Efficacy and adverse effects of Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015;43:589–603
26. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, *et al.* Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851–9
27. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, *et al.* Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253–62
28. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC, *et al.* Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2663–70

29. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008;70:1809–17
30. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, *et al.* Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014;39:271–82
31. Samieri C, Grodstein F, Rosner BA, *et al.* Mediterranean diet and cognitive function in older age. *Epidemiology* 2013;24:490–9
32. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, *et al.* Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1318–25
33. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, *et al.* Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *J Nutr Health Aging* 2013;17:544–52
34. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, *et al.* Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1094–103
35. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:90–8
36. Hogervorst E, Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analysis of treatment trials. *Maturitas* 2010;66:56–71
37. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58
38. Henderson VW, Espeland MA, Hogan PE, *et al.* Prior use of hormone therapy and incident Alzheimer's disease in the Women's Health Initiative Memory Study [abstract]. *Neurology* 2007;68(Suppl 1):A205
39. Henderson VW. Alzheimer's disease: Review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:99–106
40. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, *et al.* The effect of estrogen with progestin treatment on global cognitive function in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2003;289:2663–72

41. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, *et al.* Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2959–68
42. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802–10
43. Resnick SM, Espeland MA, An Y, *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152–61
44. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Kohrt WM. Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 2001;38:137–46
45. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005;118:1232–9
46. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, *et al.* Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006;63:945–50
47. Tierney MC, Oh P, Moineddin R, *et al.* A randomized double-blind trial of the effects of hormone therapy on delayed verbal recall in older women. *Psychoneuroendocrinology* 2009;37:1065–74
48. Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322–30
49. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, *et al.* Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833
50. Henderson VW, St. John JA, Hodis HN, *et al.* Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:20290–5
51. Wayne PM, Walsh JN, Taylor-Piliae RE, *et al.* Effect of Tai Chi on cognitive performance in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:25–39
52. Oken BS, Zajdel D, Kishiyama S, *et al.* Randomized, controlled, six-month trial of yoga in healthy seniors: effects on cognition and quality of life. *Altern Ther Health Med* 2006;12:40–7



53. Taylor-Piliae RE, Newell KA, Cherin R, Lee M, King AC, Haskell WL. Tai Chi versus Western exercise on physical and cognitive functioning in healthy community-dwelling older adults: a randomized clinical trial. *J Aging Phys Act* 2010;18:261–79
54. Mortimer JA, Ding D, Borenstein AR, *et al.* Changes in brain volume and cognition in a randomized trial of exercise and social interaction in a community-based sample of non-demented Chinese elders. *J Alzheimers Dis* 2012;30:757–66
55. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD005379
56. Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, *et al.* Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:562–72
57. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, *et al.* Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2008;71:430–8
58. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, *et al.* Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1725–32
59. Carlson MC, Saczynski JS, Rebok GW, *et al.* Exploring the effects of an "everyday" activity program on executive function and memory in older adults: Experience Corps. *Gerontologist* 2008;48:793–801
60. White LR, Petrovitch H, Ross GW, *et al.* Brain aging and midlife tofu consumption. *J Am Coll Nutr* 2000;19:242–55
61. Soni M, Rahardjo TB, Soekardi R, *et al.* Phytoestrogens and cognitive function: a review. *Maturitas* 2014;77:209–20
62. Kritz-Silverstein D, Von Muehlen D, Barrett-Connor E, Bressel MAB. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health in Aging (SOPHIA) Study. *Menopause* 2003;10:196–202
63. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, *et al.* Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;78:1841–8
64. Ho SC, Chan AS, Ho YP, *et al.* Effects of soy isoflavone supplementation on cognitive function in Chinese postmenopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2007;14:489–99

65. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, *et al.* Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65–74
66. St John JA, Henderson VW, Hodis HN, *et al.* Associations between urine excretion of isoflavonoids and cognition in postmenopausal women in the Women's Isoflavone Soy Health clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:629–35
67. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81
68. Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis* 2013;37:147–71
69. Balion C, Griffith LE, Strifler L, *et al.* Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1397–405
70. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press, 2011
71. Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, *et al.* Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2197–205
72. Ball K, Berch DB, Helmers KF, *et al.* Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2271–81
73. Rebok GW, Ball K, Guey LT, *et al.* Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:16–24
74. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: a systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2014;15:28–43
75. Reijnders J, van Heugten C, van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013;12:263–75
76. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, *et al.* Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107–17
77. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, *et al.* Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol* 2010;67:80–6

78. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3017–22
79. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD005381
80. Kramer AF, Hahn S, McAuley E, *et al.* Exercise, aging and cognition: healthy body, healthy mind? In Fish AD, Rogers W, eds. *Human Factors Interventions for the Health Care of Older Adults*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 2001:91–120
81. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006;55:1–12
82. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, *et al.* Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–37
83. Shifren JL, Gass ML, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014;21:1038–62
84. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, *et al.* A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–63
85. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009;30:507–14

