

Modifikasi faktor resiko individu untuk memperbaiki “kognitif aging”: review sistematis dan metaanalisis

P. Lehert, P. Villaseca^{}, E. Hogervorst[†], P. M. Maki[‡] and V. W. Henderson^{**}*

Faculty of Economics, Université Catholique de Louvain (UCL Mons), Mons, Belgium and Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, The University of Melbourne, Australia;

^{*}Department of Endocrinology, Faculty of Medicine, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; [†]Applied Cognitive Research, School of Sport, Exercise and Health Sciences, Loughborough University, Loughborough, Leicestershire, UK; [‡]Departments of Psychiatry and Psychology, University of Illinois at Chicago, Chicago, Illinois; USA;

^{**}Departments of Health Research and Policy (Epidemiology) and of Neurology and Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, California, USA

Kata kunci: KEMAMPUAN KOGNITIF, KEGIATAN KOGNITIF, “KOGNITIF AGING”, DEHYDROEPIANDROSTERONE, FOLAT, *GINKGO BILOBA*, *MENOPAUSAL HORMONE THERAPY*, ISOFLAVON, DIET MEDITERANIA, MEMORI, META-ANALISIS, PENUH PERHATIAN, ASAM LEMAK OMEGA-3, LATIHAN FISIK, KETERLIBATAN SOSIAL, REVIEW SISTEMATIS, *TAI CHI*, VITAMIN B12, VITAMIN D

Koresponden: Professor V. W. Henderson, Stanford University, 259 Campus Drive, MC 5405, Stanford, CA 94305-5405, USA; email: vhenderson@stanford.edu

This paper was published in in October 2015 in the journal *Climacteric: Climacteric* 2015;18:678–89

ABSTRAK

Sejumlah faktor kesehatan dan gaya hidup diperkirakan memberikan kontribusi dalam penurunan kognitif yang berhubungan dengan usia, tetapi tidak dapat dengan mudah dimodifikasi oleh masing-masing pasien. Kami mengidentifikasi 12 modifikasi intervensi individual yang dapat diterapkan selama usia paruh baya atau setelahnya dengan potensinya untuk memperbaiki *kognitif aging*. Untuk sepuluh dari 12 modifikasi tersebut, kami menggunakan database PubMed untuk *review* sistematis dari lamanya waktu (setidaknya 6 bulan), *randomized, controlled trials* di usia paruh baya dan lansia tanpa demensia atau kerusakan kognitif ringan dengan ukuran objektif kinerja neuropsikologis. Menggunakan jaringan meta-analisis, kami melakukan sintesis kuantitatif untuk kognisi global (hasil primer) dan memori episodik (hasil sekunder). Dari 1.038 publikasi yang diidentifikasi dengan strategi pencarian kami, 24 studi yang memenuhi syarat dimasukkan dalam meta-analisis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa diet Mediterania yang dilengkapi dengan minyak zaitun dan olah raga *tai chi* dapat meningkatkan kognisi global, dan diet Mediterania ditambah suplemen minyak zaitu dan isoflavon kedelai dapat memperbaiki kemampuan memori. Ukuran efeknya adalah tidaklah kecil (rata-rata standar perbedaan 0,11–0,22). Pelatihan kognitif mungkin memiliki manfaat kognitif juga. Kebanyakan faktor risiko individual yang dapat dimodifikasi belum diteliti secara memadai. Kami menyimpulkan bahwa beberapa intervensi yang dapat diprakarsai sendiri oleh individu paruh baya yang sehat dan orang tua mungkin memperbaiki *kognitif aging*.

PENGANTAR

Kita masing-masing bertanggung jawab untuk kesehatan diri kita sendiri, dan banyak aspek *healthy aging* berada di bawah kendali langsung diri kita sendiri. Dengan alasan yang baik, kita disarankan untuk berhenti merokok, berolahraga secara teratur, dan menggunakan tabir surya. Perhatian terhadap kemampuan memori dan kognitif semakin umum di usia paruh baya dan lansia. Untuk *kognitif aging*, banyak saran, tapi masih kurang jelas apa yang tiap individu dapat lakukan untuk mempertahankan atau meningkatkan kemampuan mental. Tujuan dari tinjauan sistematis ini adalah untuk mengevaluasi bukti (a) umum, faktor risiko yang dapat dimodifikasi untuk (b) *kognitif aging* yang (c) sebagian besar di bawah kendali pribadi individu dan (d) dapat diimplementasikan pada usia paruh baya atau setelahnya.

Kami tidak memfokuskan langsung pada faktor-faktor yang terkait dengan risiko demensia. Intervensi yang mungkin mencegah *kognitif aging* tidak perlu selalu identik untuk

mengurangi risiko pada orang-orang dengan penyakit Alzheimer atau demensia lainnya. Bagaimanapun tetap ada faktor risiko bersama. Selain itu, intervensi yang bisa memperbaiki *kognitif aging* juga diharapkan bisa mengurangi kemungkinan terjadinya demensia dengan menambah cadangan kognitif, meningkatkan kesehatan otak, atau keduanya¹. Cadangan kognitif ditingkatkan dengan meningkatkan kapasitas, efisiensi atau redundansi dari daerah otak dan jalur saraf yang digunakan ketika kerja kognitif berlangsung². Pencapaian pendidikan, misalnya, dikaitkan dengan penurunan risiko demensia³. Kesehatan otak mungkin didorong oleh peningkatan mikrosirkulasi, mengurangi stres oksidatif, meningkatkan pembersihan *glymphatic* dari metabolit beracun, dan mekanisme lainnya.

Kognitif aging, gangguan kognitif ringan, dan demensia

Kemampuan kognitif berubah sepanjang hidup, dan performa – tetapi tidak semua – kerja kognitif menunjukkan penurunan selama usia paruh baya dan setelahnya. Bentuk yang paling parah dari kerusakan kognitif adalah demensia, disebut juga sebagai gangguan neurokognitif utama. Demensia disebabkan oleh proses patologi pada bagian otak tertentu, seperti *neuritic plaques* dan *neurofibrillary tangles* dari penyakit Alzheimer atau infark cerebri akibat penyakit pembuluh darah otak. Dalam kebanyakan kasus, demensia ditandai dengan penurunan ringan (gangguan kognitif ringan, atau MCI)⁴, di mana keseluruhan beban patologis tidak separah pada demensia.

Kognitif aging menunjukkan penurunan hilangnya patologi demensia tertentu. Proses dasar fisiologis tidak terlalu jelas tetapi tidak menunjukkan adanya demensia, tidak adanya patologi demensia yang seharusnya ada. *Kognitif aging* dan MCI, bagaimanapun tidak selalu mudah dibedakan, dan pada dekade kesepuluh kehidupan, beberapa derajat patologi demensia adalah hampir universal.

Paruh baya dan setelahnya

Analisis kami berfokus pada intervensi yang dapat diimplementasikan di usia paruh baya atau sesudahnya, saat kekhawatiran terhadap *kognitif* yang tinggi, dan mungkin sebelum ada bukti penurunan patologis yang menunjukkan MCI atau demensia. Kami menyertakan laki-laki maupun perempuan karena – selain paparan hormonal – banyak faktor risiko yang dapat dimodifikasi berhubungan dengan kedua jenis kelamin, dan banyak uji klinis masih tidak melaporkan hasil terpisah untuk wanita dan pria.

Bagi wanita, usia paruh baya secara konsep dimulai dengan transisi menopause, sebagai fase reproduksi kehidupan seorang wanita berakhir. Menopause alami, didefinisikan secara retrospektif setelah 12 bulan amenorea⁵, terjadi rata-rata pada usia 51 tahun, dan karakteristik ketidakaturan siklus menstruasi dari transisi menopause dimulai rata-rata sekitar 4 tahun sebelumnya. Untuk pria, penurunan testosteron dari gonad terjadi secara bertahap pada dewasa⁶, pada paruh baya mungkin dapat dikatakan mulai pada usia 50 tahun. Untuk wanita dan pria, masa paruh baya berlanjut sampai usia 65 tahun, ambang batas tradisional untuk masa usia lanjut.

Faktor risiko individual yang dapat dimodifikasi

Dalam laporan lengkap mereka pada pencegahan penyakit Alzheimer, MCI, dan penurunan kognitif, Williams dkk menandai berbagai paparan dan intervensi⁷. Sejumlah faktor yang diidentifikasi dalam analisis mereka adalah kesehatan masyarakat belum menawarkan kesempatan yang berarti pada individu berisiko di usia paruh baya atau sesudahnya.

Dilema ini terutama berlaku untuk kondisi medis. Gangguan penting yang dipertimbangkan oleh Williams dkk, seperti diabetes melitus, hipertensi, hiperlipidemia, dan depresi, memerlukan pengobatan terlepas dari bagaimana penyakit tersebut mungkin atau tidak berdampak terhadap *kognitif aging*. Pada kebanyakan obat yang diresepkan, pilihan untuk masing-masing pasien juga terbatas. Profil efek samping dan preferensi pribadi dapat membantu sebagai panduan untuk seleksi, tapi keputusan apakah iya atau tidaknya pengobatan biasanya tidak bisa didebatkan. Merokok dapat pula dilihat secara analog. Faktor gaya hidup ini sangat terkait dengan penyakit kardiovaskular, stroke, kanker paru-paru, dan *mortalitas* secara keseluruhan. Desakan dari masyarakat untuk berhenti merokok akan tidak berpengaruh besar dikarenakan pertimbangan kognitif. Individu perokok sudah tahu dia harus berhenti.

Williams dkk juga membahas faktor sosial yang terkait dengan kesehatan kognitif⁷.

Bagaimanapun, beberapa tidak dapat dikaitkan dengan usia paruh baya atau setelahnya. Lingkungan seorang anak usia dini tidak dapat dimodifikasi di masa dewasa. Keputusan yang paling penting pada pendidikan atau pekerjaan yang dibuat sebaiknya adalah sebelum masa paruh baya. Status perkawinan dapat berubah pada usia berapa pun, tetapi tampaknya akan sulit untuk memodifikasi pada basis keprihatinan kognitif.

Seseorang pada usia paruh baya atau selebihnya, bagaimanapun, memiliki kontrol langsung atas banyak praktek gaya hidup dan faktor-faktor nutrisi. Selain itu, *menopausal hormone therapy* (MHT) adalah pengecualian pada sifat non-diskresioner pada obat yang diresepkan. Untuk indikasi peresepan yang paling umum – pengobatan gejala vasomotor yang sedang sampai parah – penggunaannya sering dipandang sebagai diskresioner. Ada bentuk-bentuk alternative terapi farmakologis dan non-farmakologis yang sering direkomendasikan dalam preferensi untuk MHT⁸. Keputusan seorang wanita untuk mau memberi informasi semakin menjadi faktor penting apakah MHT perlu diresepkan.

Pemilihan faktor resiko

Berdasarkan pertimbangan ini, kami mengidentifikasi 12 faktor individual yang dapat dimodifikasi. Sepuluh dari 12 faktor tersebut, kami melakukan tinjauan sistematis dan sintesis kuantitatif. Untuk dua yang lain, kami menggunakan publikasi meta-analisis terbaru (Tabel 1). Setiap intervensi yang dipilih dapat diimplementasikan selama atau setelah usia paruh baya. Untuk masing-masing, pertanyaan kunci adalah, 'Apa efek kognitif dari intervensi?'. Karena *randomized, controlled trials* memberikan bukti kuat untuk kausalitas, tinjauan sistematis dan sintesis kami didasarkan pada temuan uji klinis. Kami menggunakan bukti lain, termasuk temuan dari pengamatan longitudinal dan tinjauan sistematis sebelumnya, untuk membatasi permasalahan dan mendiskusikan hasil kami.

METODE

Pendekatan

Pendekatan kami ditunjukkan di bawah ini dan dirangkum dalam Tabel 2.

Bukti

Pencarian sistematis didasarkan pada *randomized, controlled trials* yang melibatkan intervensi tunggal aktif dan plasebo atau pembandingan yang diasumsikan sebagai tidak aktif. Dimana *blinding* dapat dilaksanakan – misalnya, ketika intervensinya adalah obat yang diresepkan atau suplemen gizi – kami konfirmasi bahwa peserta dan evaluator tidak tahu. Di mana peserta *blind* itu tidak layak – misalnya, olahraga tai chi atau diet Mediterania – kita memerlukan *blinded* pada penilaian hasil. Untuk mengurangi bias pada publikasi⁹, kita memerlukan evaluasi hasil dari setidaknya 50 peserta ujicoba. Karena perhatian kami adalah manfaat jangka panjang, kognitif berkelanjutan, kita memerlukan minimal 6 bulan antara intervensi inisiasi dan penilaian hasil.

Tabel 1 Personally modifiable, midlife and older life interventions with the potential to ameliorate cognitive aging

<i>Factor</i>	<i>Classification</i>
B-vitamin supplements*	Nutritional supplement
Dehydroepiandrosterone	Nutritional supplement or prescription drug [†]
<i>Ginkgo biloba</i> extract	Nutritional supplement
Mediterranean diet	Dietary factors
Menopausal hormone therapy [‡]	Prescription drug
Mindfulness	Lifestyle
Omega-3 polyunsaturated fatty acids	Dietary factor or nutritional supplement
Social engagement	Lifestyle
Soy isoflavones**	Dietary factor or nutritional supplement
Vitamin D supplements ^{††}	Nutritional supplement
Cognitive activity and cognitive training	Lifestyle
Physical activity (aerobic exercise)	Lifestyle

* , Folic acid, vitamin B12, and/or vitamin B6, not part of a broadly construed nutritional or multivitamin supplement; [†], dietary supplement in the US, controlled drug in most other countries; [‡], oral, transdermal or parenteral, excludes topical (vaginal) formulations; **, soy food products or soy isoflavone supplements; ^{††}, not part of a broadly construed nutritional or multivitamin supplement

Tabel 2 Inclusion and exclusion criteria for systematic review

<i>Category</i>	<i>Criteria</i>
Study populations	Midlife and older adult women or men; drawn from a generally healthy general population; without dementia or mild cognitive impairment
Sample size	At least 50 participants with evaluable outcomes
Interventions	See text and Table 1
Duration	6 months or longer
Evaluable outcomes	Change in cognition, based on objective, quantitative neuropsychological tests*
Primary cognitive outcome	Global cognition: based on all available neuropsychological tests, including tests of episodic memory, general intelligence, and screening cognition
Secondary cognitive outcome	Episodic memory: based on tests of verbal or non-verbal learning and recall (immediate and delayed recall of supraspan information, including recognition and incidental recall) [†]

* , Excluded tests of 'premorbid' intelligence, such as tests of vocabulary or the pronunciation of orthographically irregular words, and tasks primarily conceptualized as non-cognitive, such as finger-tapping; [†], examples are the Benton Visual Retention Test, California Verbal Learning Test, Hopkins Verbal Learning Test, and paired-associates learning. General intelligence encompassed tests of working memory, executive functioning, semantic memory, perceptual speed, and visuoconstruction. Examples of screening cognitive tests (screening cognition) are the Mini-Mental State examination and the Telephone Interview of Cognitive Status

Karakteristik peserta

Peserta uji coba yang memenuhi syarat adalah usia paruh baya atau lebih, direkrut dari populasi umum yang sehat, dan tanpa MCI, demensia, atau gangguan kesehatan tertentu. Kami memperbolehkan populasi berisiko (misalnya evaluasi konsentrasi serum homosistein) tanpa penyakit organ akhir (misalnya stroke). Untuk sampel dengan orang dewasa muda, usia rata-rata harus setidaknya 50 tahun. Kami melakukan studi pada perempuan, laki-laki, dan kombinasi kedua jenis kelamin. Kebanyakan percobaan memasukkan laki-laki dan perempuan; sangat sedikit data hasil kognitif yang tersedia adalah seks-spesifik, yang akan memberikan hasil pemeriksaan terhadap kemungkinan interaksi berdasarkan jenis kelamin. Untuk intervensi hormonal, kami tertarik pada kemungkinan bahwa usia wanita atau kedekatan temporal menopause dapat memodifikasi efek dari intervensi. Beberapa uji coba membuktikan data ini dan kami tidak dapat melibatkan masalah waktu dalam sebuah kebiasaan sistematis.

Strategi pencarian dan abstraksi data

Kami mencari database PubMed sampai Mei 2015 untuk mengidentifikasi kelayakan percobaan dalam bahasa apapun, asalkan abstrak bahasa Inggris tersedia. Untuk mengidentifikasi uji klinis lainnya, kami memeriksa daftar referensi dari percobaan yang diperoleh dan meta-analisis baru-baru ini. Medical Subject Heading (MESH) istilah pencarian dan kata kunci untuk pencarian dalam Tambahan Tabel S1, dapat ditemukan secara online di <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>.

Menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi sebelum ditetapkan, judul dan abstrak diperiksa untuk potensi relevansi. Tes neuropsikologi dikategorikan sebagai tes memori atau kecerdasan umum atau sebagai tes skrining kognitif (Tabel 2). Tes memori yang dikonsepsikan mewakili fungsi kognitif dimediasi oleh hipokampus dan daerah tengah lobus temporal yang berdekatan, dan tes kecerdasan umum sebagai representasi fungsi dimediasi oleh neokorteks asosiasi korteks. Skrining tes kognitif adalah instrumen yang relatif singkat yang menggabungkan memori dan hal kecerdasan umum. Data dari laporan yang diterbitkan diringkas dalam tabel bukti oleh satu resensi dan diverifikasi dengan cepat. Penelitian lain ditinjau secara kualitatif.

Sintesis data

Kami fokus pada langkah-langkah yang berkesinambungan dari fungsi kognitif. Peringkat kategori berdasarkan batas nilai adalah sering sembarangan, relevansi klinis yang tidak pasti, dan gagal untuk mengambil manfaat dari berbagai informasi yang terkandung dalam *continuous measure*. Meskipun peringkat kategoris seperti transisi ke MCI secara klinis bermakna, mereka biasanya melibatkan penilaian dari kedua proses kognitif dan non-kognitif. Transisi juga berimplikasi pada proses patologis tertentu, seperti yang terkait dengan penyakit Alzheimer¹⁰. Kami tertarik pada penurunan kognitif independen dari perubahan non-kognitif dan tanpa keterkaitan implisit terhadap kesimpulan patologi. Tujuan akhir utama kami adalah kognisi global yang berasal dari seluruh nilai tes neuropsikologis. Hasil keluaran sekunder kami adalah memori, baik berdasarkan pada tes lisan dimediasi oleh memori episodik dan tes kurangnya tindakan untuk encoding verbal dan pengambilan strategi. Kami menyadari bahwa beberapa intervensi mungkin relatif terisolasi, efek-domain tertentu, atau bahwa beberapa efek mungkin positif dalam satu domain kognitif dan netral atau negatif di lainnya. Namun, kami sangat peduli dengan keuntungan atau kerugian dari intervensi pada fungsi kognitif secara keseluruhan dan, yang sekunder, keterampilan memori secara keseluruhan.

Metode statistik

Kami mengambil dari meta-analisis untuk meneliti efek dari modifikasi faktor-faktor risiko secara individual pada hasil kognitif. Pendekatan ini menggabungkan informasi dari beberapa percobaan yang membandingkan dua atau lebih intervensi untuk gangguan yang diberikan dan memberikan perbandingan langsung antara intervensi di penelitian-penelitian berbeda^{11,12}. Tes neuropsikologis diidentifikasi sebagai ketersediaan memori (hasil sekunder), kecerdasan umum atau penyaringan hasil tes kognitif (lihat Tabel 2 untuk contoh). Hasil utama kami (kognisi global) menggunakan hasil semua tes. Dalam setiap studi, ukuran efek varians disesuaikan untuk memperhitungkan beberapa perbandingan dan titik akhir. Untuk setiap intervensi aktif-kontrol, kita menghitung perbedaan standar rata-rata (efek ukuran) dan kesalahan standar yang disesuaikan. Efek ukuran minimal 0,2 tapi kurang dari 0,5 biasanya digambarkan sebagai 'kecil'. Kami melaporkan nilai signifikan (two-tail $p < 0,05$) perbedaan standar rata-rata $\geq 0,1$ sebagai memiliki potensi relevansi klinis, dan menjelaskan perbedaan-perbedaan ini sebagai sangat kecil (0,1 sampai $< 0,2$) atau kecil (0,2 sampai $< 0,5$). Pendekatan awal kami menggunakan model *fixed-effect*, dengan asumsi bahwa intervensi akan memiliki efek yang sebanding pada hasil kognitif pada populasi lain dari paruh baya yang sehat dan

populasi yang lebih tua. Kami menggunakan model *random-effect* dalam analisis sensitivitas¹³. Analisis statistik dilakukan dengan menggunakan paket statistik R (rilis 3.2.0) dan *meta-library* Netmeta¹⁴.

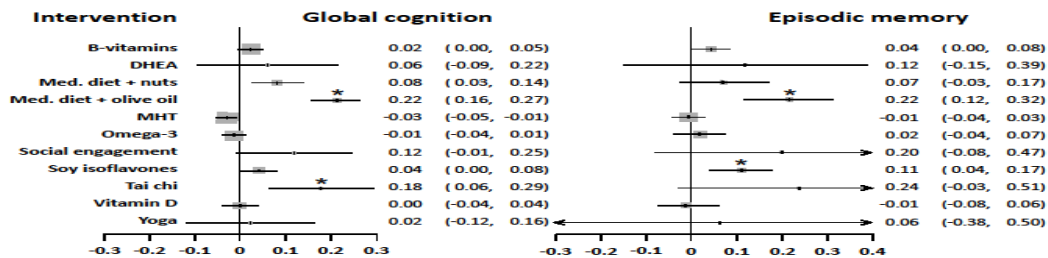
HASIL

Dari 1.038 publikasi yang diidentifikasi oleh pencarian kami (lihat Tabel Tambahan S1, dapat ditemukan online di <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>), 24 uji klinis yang memenuhi syarat dimasukkan dalam jaringan meta analisis, dengan 490 kelompok pengobatan untuk tiga kelompok dari titik akhir kognitif (memori, kecerdasan umum, skrining kognisi).

Sebuah plot corong dari efek pengobatan terhadap kesalahan standar dari efek pengobatan menunjukkan distribusi yang seimbang, sebagai bukti tidak adanya bias publikasi. Hasil model *fixed-effect* untuk memori, kecerdasan umum dan penyaringan kognisi tidak menunjukkan heterogenitas antar penelitian (Cochran Q: $p = 0,21-0,91$, $I^2 = 0,0-8,4\%$, $\tau^2 < 0,001-0,0012$); Hasilnya serupa untuk kognisi global (Cochran Q: $p = 0,31$, $I^2 = 4\%$, $\tau^2 = 0,0004$). Temuan serupa untuk memori, kecerdasan umum dan skrining kognisi dianggap benar untuk kelompok umum dari jaringan (koefisien korelasi rank Kendall = 0.91; konsistensi internal yang baik (Cronbach $\alpha = 0,89$); 73% dari perbedaan dijelaskan oleh komponen utama pertama dalam analisis komponen utama). Hasil dari efek model random yang hampir identik dengan model efek tetap (*fixed*) (lihat Tabel Tambahan S2 dan S3, dapat ditemukan online di <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>). Beberapa temuan untuk dua diet Mediterania dan dua intervensi kesadaran (tai chi dan yoga) berbeda secara signifikan dari satu sama lain dan dijelaskan secara terpisah.

Kebanyakan intervensi tidak berpengaruh signifikan pada setiap hasil kognitif (hasil untuk kognisi global dan memori ditunjukkan pada Gambar 1). Keduanya memiliki efek positif yang signifikan pada kognisi global yang kecil (diet Mediterania + minyak zaitun: standar perbedaan rata-rata 0,22, 95% CI 0,16–0,27) atau sangat kecil (latihan tai chi: perbedaan standar rata-rata 0,18, 95% CI 0,06–0,29). Dua intervensi memiliki hasil “kecil” (diet Mediterania + minyak zaitun: standar rata-rata perbedaan 0,22, 95% CI 0,12–0,32) atau sangat kecil (suplemen isoflavon kedelai: perbedaan standar rata-rata 0,11, 95% CI 0,04–

0,17) efek positif pada memori. Nominal perbedaan yang signifikan untuk kognisi global di bawah ambang batas untuk potensi relevansi klinis yang dicatat untuk MHT (negatif:



Gambar 1 Results of the network meta-analysis. Fixed-effects model. Weighted standardized mean differences and 95% confidence intervals by intervention for primary (global cognition) and secondary (episodic memory) outcomes. Asterisks (*) indicate interventions with nominally significant effect-size estimates ≥ 0.1 . DHEA, dehydroepiandrosterone; Med. diet, Mediterranean diet; MHT, menopausal hormone therapy; Omega-3, omega-3 fatty acids

perbedaan standar rata-rata -0,03, 95% CI -0,05 untuk -0,01), isoflavon kedelai (positif: perbedaan standar rata-rata 0,04, 95% CI 0,002–0,08) dan diet Mediterania + kacang (positif: standar rata-rata perbedaan 0,08, 95% CI 0,03–0,14).

PEMBAHASAN

Vitamin B

Ada hubungan menarik antara homosistein, vitamin B, dan gangguan kognitif. Homosistein adalah asam amino yang mengandung sulfur yang berasal dari metionin. Tingkat sirkulasi meningkat dengan usia, dan tingkat homosistein tinggi dikaitkan dengan beberapa gangguan penting, termasuk penyakit jantung koroner dan penyakit Alzheimer. Vitamin B12 (cobalamin), asam folat (vitamin B9), dan vitamin B6 (pyridoxine) adalah co-faktor dalam konversi metionin menjadi homosisteine. Kadar asam folat dan vitamin B12 yang lebih rendah dalam darah dihubungkan dengan penyakit Alzheimer, dan suplemen vitamin-vitamin B mengurangi kadar homocysteine¹⁶.

Meskipun beberapa temuan menganjurkan – misalnya, atrofi otak kurang pada pasien MCI diobati dengan folat dan vitamin B12¹⁷ – titik akhir kognitif pada percobaan acak telah sering nol, baik untuk pasien demensia dan untuk orang dewasa dengan normal kognitif¹⁸.

Empat uji klinis memenuhi kriteria pencarian kami, dilakukan selama periode 2 atau 3 tahun¹⁹⁻²². Setiap kriteria terbatas pada orang dewasa yang lebih tua; peserta dalam tiga percobaan yang terpilih atas dasar peningkatan homosistein plasma. Intervensi aktif yaitu folat (400–2000 µg; empat percobaan) ditambah vitamin B12 (400 atau 500 µg; tiga percobaan) dan vitamin B6 (10 atau 25 mg; dua percobaan). Intervensi vitamin-vitamin B efektif menurunkan kadar homocysteine. Satu percobaan dilaporkan meningkatkan memori dan kemampuan kognitif lain dengan suplemen-suplemen folat¹⁹, dan yang ketiga melaporkan tidak ada efek kognitif dari intervensi vitamin-vitamin B²⁰⁻²². Meta-analisis kami menunjukkan tidak ada manfaat untuk kognisi global atau memori.

Dehydroepiandrosterone

Dehydroepiandrosterone (DHEA) adalah steroid lemah androgenik disekresi oleh korteks adrenal. Sejumlah kecil juga diproduksi dalam otak. Ini adalah perantara dalam biosintesis androgen dan estrogen. DHEA atau ester sulfat yang telah dilebih-lebihkan sebagai superhormon dan sebagai hormon anti-penuaan. DHEA merupakan steroid yang paling banyak beredar dalam sirkulasi, dan kadar pada wanita dan laki-laki menurun secara dramatis dengan bertambahnya usia. Ketertarikan di DHEA sangat tinggi di AS, di mana ia diklasifikasikan sebagai suplemen diet dan dapat dibeli di toko. Di sebagian besar negara, DHEA hanya tersedia dengan resep dokter, termasuk Inggris dimana diatur sebagai obat Kelas C.

Sebuah tinjauan Cochrane menyimpulkan bahwa bukti tidak mendukung efek menguntungkan dari suplementasi DHEA pada fungsi kognitif usia paruh baya atau orang tua tanpa demensia²³. Satu percobaan klinis memenuhi kriteria pencarian kami. Dalam studi AS 12-bulan ini, 225 laki-laki setengah baya dan lebih tua dan perempuan secara acak mengkonsumsi DHEA 50 mg sehari atau obat-obat lain yang tidak berbahaya²⁴. Konsisten dengan interpretasi penulis penelitian, kami mengidentifikasi ada manfaat kognitif.

Ginkgo biloba

Ginkgo biloba diekstrak dari daun pohon *ginkgo biloba*, digambarkan sebagai fosil hidup yang tidak terkait dengan jenis pohon yang masih ada lainnya. Ekstraknya dipasarkan sebagai suplemen makanan, sering dengan klaim bahwa itu meningkatkan memori. Telah diuji pada pasien dengan MCI dan demensia, serta penuaan kognitif. Percobaan kecil menemukan ekstrak Ginkgo biloba menjanjikan dalam menstabilkan atau memperlambat penurunan kognitif gangguan pasien dengan gejala neuropsikiatri²⁵. Namun, uji klinis yang sangat besar di Amerika Serikat dan Perancis tidak menemukan bukti bahwa Ginkgo biloba mengurangi kejadian demensia selama periode 5- atau 6 tahun^{26,27}.

Sedikit studi yang menemukan efek Ginkgo biloba pada penuaan kognitif. Penurunan kognitif dinilai sebagai hasil sekunder dalam percobaan "Ginkgo Evaluasi of Memory"²⁷. Penelitian ini melibatkan lebih dari 3000 orang dewasa berusia 72 tahun dan lebih tua. Studi kohort termasuk pasien dengan MCI serta peserta kognitif normal. Bila dibandingkan dengan plasebo, Ginkgo biloba ekstrak lebih dari 6 tahun tidak mengurangi penurunan memori atau fungsi kognitif lainnya²⁸. Satu percobaan klinis akan dinyatakan memenuhi kriteria kelayakan kami, kecuali data yang tidak dalam bentuk yang bisa kita ekstrak untuk analisis kuantitatif. Penelitian AS 42-bulan ini dari 118 peserta kognitif normal usia lebih dari 84 tahun tidak menemukan perbedaan yang signifikan dalam penurunan memori antara peserta dialokasikan pada Ginkgo biloba atau plasebo²⁹.

Diet Mediterania

Diet Mediterania menjanjikan sebagai pendekatan yang cocok untuk remediasi penuaan kognitif. Tidak ada satu diet Mediterania yang spesifik. Sebaliknya, diet mencerminkan pola tradisional konsumsi pangan di Yunani, Italia Selatan, Spanyol, dan Portugal. Karakteristik termasuk proporsi yang relatif besar dari ikan dan proporsi relatif rendah daging; asam lemak tak jenuh seperti yang ditemukan dalam minyak zaitun; kacang-kacangan, buah-buahan, sayuran, dan biji-bijian sereal tanpa diolah; jumlah sedang keju, yoghurt, dan produk susu lainnya; dan sejumlah sedang anggur. Penelitian observasional menunjukkan bahwa kepatuhan yang lebih tinggi untuk diet Mediterania dikaitkan dengan risiko yang lebih rendah dari MCI dan penyakit Alzheimer³⁰. Dalam Nurses' Health Study, kepatuhan jangka panjang untuk diet Mediterania dikaitkan dengan kognisi cukup baik tapi tidak terkait dengan perubahan kognitif³¹.

Satu percobaan klinis memenuhi kriteria pencarian kami. Ini adalah studi multi-situs dari lebih dari 1000 peserta Spanyol berusia 55–80 tahun dengan diabetes atau faktor risiko kardiovaskular lainnya. Peserta secara acak melakukan salah satu dari dua versi dari diet Mediterania (dilengkapi dengan extra virgin olive oil (diet Mediterania + minyak zaitun) atau kacang campuran (diet Mediterania + kacang)) atau untuk diet kontrol diet rendah lemak. Pada situs penelitian Navarra, fungsi kognitif diputar 6,5 tahun setelah pengacakan³², dengan pengujian rinci pada sebagian peserta³³. Pada situs Barcelona, tes neuropsikologi diberikan pada awal dan sekitar 4 tahun kemudian³⁴. Sejumlah besar peserta hilang untuk menindaklanjuti atau dikeluarkan. Dibandingkan dengan diet rendah lemak, kedua diet Mediterania dilaporkan untuk memperbaiki aspek fungsi kognitif. Meta-analisis kami menyarankan sebaiknya kognisi global dan memori dengan diet Mediterania + minyak zaitun.

Terapi hormon menopause

Setelah menopause, penipisan folikel ovarium menyebabkan penurunan permanen di tingkat estrogen dan progesteron yang beredar, meskipun dalam jumlah kecil terus diproduksi dalam otak. Perubahan hormonal dapat mempengaruhi proses saraf yang bersangkutan dengan kognisi dan proses patologis terkait dengan penyakit Alzheimer.

Keluhan kognitif yang umum selama paruh baya, dan transisi menopause mungkin menunjukkan sebuah waktu yang rentan kognitif³⁵. Hal ini kontroversial apakah MHT, sebuah estrogen sistemik dengan atau tanpa agen progestasional, kemampuan kognitif yang bermanfaat atau merugikan³⁶. Sebuah kontroversi terkait menyangkut efek MHT pada penyakit Alzheimer. Bukti uji klinis dari Women Health Initiative (WHI) menunjukkan bahwa MHT meningkatkan risiko demensia pada wanita setelah usia 65 tahun dan lebih tua, sedangkan pengamatan data link menggunakan MHT di usia muda mengurangi resiko Alzheimer³⁷⁻³⁹.

Kami mengidentifikasi enam percobaan memenuhi syarat untuk ditinjau dan dilakukan sintesis kuantitatif. Semua wanita yang terlibat berusia 60 tahun dan lebih tua. Perumusan MHT di sebagian besar uji coba adalah estrogen konjugasi 0,625 mg/hari dengan atau tanpa medroxyprogesterone acetate⁴⁰⁻⁴⁵; formulasi lain adalah dosis rendah transdermal estradiol 0,014 mg/hari⁴⁶ dan lisan estradiol 1 mg / hari dan norethindrone⁴⁷. Kebanyakan perbandingan dengan plasebo nihil. Dalam studi tunggal, membedakan plasebo yang

direkomendasikan⁴⁰ pada tes skrining kognitif dan tes memori verbal⁴² dan perlakuan lebih MHT pada tes memori non-verbal⁴². Meta-analisis kami dari enam percobaan menyarankan efek tidak berarti secara klinis dari MHT dibandingkan dengan plasebo pada kognisi global atau memori, dengan nominal efek pada kognisi global (standar rata-rata perbedaan -0,03) plasebo yang direkomendasikan.

Beberapa uji klinis dari MHT telah menyertakan wanita menopause yang lebih muda, dan tidak ada yang memenuhi kriteria inklusi kami. Uji klinis kecil pada operasi bedah wanita menopause menyarankan manfaat kognitif jangka pendek dari MHT ketika dimulai pada saat oophorectomy³⁶. Sebuah percobaan 4 bulan pada perempuan yang baru mengalami menopause dengan keluhan kognitif tidak menemukan manfaat kognitif estrogen konjugasi 0,625 mg / hari ditambah medroksiprogesteron asetat pada wanita berusia 45–55 tahun⁴⁸. Sebuah percobaan three-arms yang diterbitkan terlambat untuk dimasukkan dalam tinjauan sistematis kami memberikan hasil dari 693 lebih muda wanita menopause, usia rata-rata 53 tahun. Perempuan dialokasikan untuk estrogen konjugasi 0,45 mg/hari dan progesteron micronized verbal, untuk transdermal estradiol 0,05 mg/hari dan progesteron micronized, atau untuk plasebo⁴⁹. Hasil kognitif pada hampir 3 tahun tidak berbeda secara signifikan antara kelompok perlakuan. Waktu hipotesis diperiksa lebih langsung secara umum, uji coba secara acak baru saja diselesaikan yang meliputi wanita menopause muda dan tua acak estradiol lisan dengan atau tanpa micronized progesteron gel vagina atau plasebo⁵⁰; temuan ini belum diterbitkan.

Mindfulness

Mindfulness adalah karakteristik mental yang ditandai dengan fokus perhatian pada saat ini. Sorotan perhatian sering mencakup sensasi tubuh – misalnya, sensasi proprioseptif berhubungan dengan pernapasan atau postur – serta rangsangan yang timbul dari lingkungan eksternal. Mindfulness disengaja, non-analitis, dan tidak menghakimi. Ini adalah komponen penting dari meditasi dan pikiran-tubuh praktek-praktek seperti yoga, tai chi, dan qi gong. Intervensi kesadaran telah paling banyak dipelajari dalam kaitannya dengan stres psikologis, kecemasan, dan depresi. Beberapa peneliti telah meneliti hasil kognitif juga. Sebuah meta-analisis terbaru dari percobaan tai chi menyimpulkan bahwa tai chi meningkatkan fungsi kognitif eksekutif⁵¹.

Pencarian sistematis kami berfokus pada meditasi, yoga, tai chi, dan qi gong. Kami mengidentifikasi tiga uji coba yang memenuhi syarat. Sebuah percobaan 6 bulan dari Hatha yoga tidak menemukan manfaat kognitif dibandingkan dengan daftar tunggu kontrol. Sebaliknya, latihan tai chi dilakukan selama 6 bulan (US)⁵³ atau 40 minggu (Shanghai, Cina)⁵⁴ meningkatkan beberapa langkah neuropsikologi. Para peneliti Shanghai melaporkan peningkatan signifikan dalam volume otak pada kelompok tai chi dibandingkan dengan kontrol tanpa intervensi⁵⁴. Meta-analisis kami menunjukkan bahwa latihan tai chi meningkatkan kognisi global.

Asam lemak omega-3 tak jenuh ganda

Tingkat rendah penyakit kardiovaskular antara Inuit of Greenland berhubungan dengan asupan makanan tinggi ikan. Pengamatan ini mengarahkan studi tentang efek kesehatan dari asam lemak omega-3. Ini adalah n-3 rantai panjang asam lemak tak jenuh ganda, di mana n-3 mengacu pada lokasi karbon–karbon ikatan rangkap terakhir, tiga karbon dari ujung tulang punggung asam lemak. Keduanya, docosahexaenoic acid (DHA) dan eicosapentaenoic acid (EPA), yang diperoleh terutama dari lemak ikan tertentu dan minyak ikan. Otak mengandung sejumlah besar DHA, sebuah komponen penting dari membran sel saraf. Sebuah tinjauan Cochrane menemukan peran yang jelas untuk asam lemak omega-3 dalam memodifikasi risiko demensia dan tidak ada manfaat yang jelas dari omega-3 suplemen pada kemampuan kognitif di orang tua yang sehat⁵⁵.

Tiga uji klinis memenuhi kriteria pencarian kami. Intervensi aktif adalah suplemen kapsul EPA-DHA atau etil ester-n-3 asam lemak tak jenuh ganda⁵⁶⁻⁵⁸. Terbesar – percobaan multinasional menargetkan setengah baya dan orang dewasa dengan diabetes ringan, kadar glukosa puasa normal, atau gangguan toleransi glukosa – diikuti beberapa ribu peserta selama rata-rata 6,2 tahun⁵⁶. Tak satu pun dari studi melaporkan manfaat kognitif dibandingkan dengan plasebo, dan meta-analisis kami mengkonfirmasi tidak adanya efek kognitif.

Keterlibatan sosial

Keterlibatan sosial didalilkan untuk mengurangi risiko penuaan kognitif dan demensia. Keterlibatan sosial telah banyak dinilai – biasanya dengan laporan diri – dari status perkawinan, jumlah orang dalam rumah tangga, ukuran jaringan sosial, atau partisipasi dalam kegiatan sosial. Temuan observasional pada keterlibatan sosial dan kognisi adalah tidak konsisten⁷.

Uji klinis yang menilai keterlibatan sosial biasanya menggunakan desain yang memperkenalkan kegiatan lain pada waktu yang sama. Misalnya, percobaan percontohan pelayanan relawan dalam pengaturan sekolah dasar yang disediakan peserta dengan tidak hanya jaringan sosial baru, tetapi juga tantangan kognitif baru dan meningkatkan aktivitas fisik⁵⁹. Pendekatan multimodal ini cukup masuk akal tapi membuat sulit untuk membedakan kontribusi keterlibatan sosial *per se*.

Satu percobaan memenuhi kriteria pencarian kami, uji klinis 40-minggu yang dilakukan di Shanghai, Cina, yang disebut di atas, yang termasuk lengan interaksi sosial dan kontrol tanpa intervensi⁵⁴. Interaksi sosial terjadi dalam suatu kelompok diskusi 'sangat hidup' yang bertemu selama 1 jam, tiga kali seminggu di bawah arahan pemimpin kelompok. Kami tidak menemukan efek yang signifikan dari keterlibatan sosial pada hasil kognitif.

Isoflavon kedelai

Isoflavon merupakan senyawa diphenolic diturunkan dari tanaman struktural mirip dengan estrogen. Mereka kadang-kadang diklasifikasikan sebagai modulator reseptor estrogen selektif, karena efek biologis dapat estrogenik atau antiestrogenik di otak dan di jaringan lain. Kedelai, sumber makanan diet utama isoflavon, adalah pokok dari diet tradisional di beberapa negara Asia. Isoflavon kedelai telah diteliti dalam kaitannya dengan kanker payudara, kanker prostat, penyakit jantung, gejala vasomotor menopause, osteoporosis, dan hasil kesehatan lainnya. Studi observasional di negara-negara di mana konsumsi kedelai sebagai makanan diet relatif rendah umumnya melaporkan tidak ada hubungan dengan kognisi. Beberapa investigasi pada populasi dengan tingkat konsumsi yang lebih tinggi melaporkan asosiasi yang merugikan^{60,61}. Efek kognitif dari produk kedelai yang berbeda mungkin memberi hasil yang berbeda⁶¹.

Empat uji klinis, yang semua melibatkan wanita pascamenopause sehat, memenuhi kriteria pencarian kami: dua dari US^{62,63}, satu dari Hong Kong⁶⁴, dan satu dari Belanda⁶⁵. Ukuran sampel berkisar 53–313, dengan waktu tindak lanjut dari 6 sampai 30 bulan. Intervensi aktif adalah 80–110 mg sehari dari suplemen isoflavon kedelai yang diturunkan. Di mana secara spesifik, suplemen mengandung genistein, daidzein, dan glycitein dalam rasio perkiraan ditemukan dalam kedelai.

Kebanyakan perbandingan antara kelompok perlakuan tidak berbeda. Satu percobaan dilaporkan kategori yang lebih baik dalam kelompok-kelompok isoflavon⁶² dan satu percobaan melaporkan kinerja buruk pada tugas-tugas memori kerja dan kinerja yang lebih baik pada tugas-tugas memori visual⁶³. Yang terbesar, percobaan terpanjang tidak menemukan efek pengobatan pada ukuran neuropsikologi komposit kognisi global tetapi kinerja yang lebih baik pada kelompok isoflavon pada ukuran gabungan dari memori visual⁶³. Dalam uji coba ini, perbandingan perlakuan kelompok pada langkah-langkah neuropsikologi komposit tidak berbeda antara perempuan kurang dari usia 60 tahun dibandingkan dengan wanita berusia 60 dan di atasnya. Dalam analisis sekunder, ada hubungan terbalik antara tingkat paparan endogen (diukur dengan isoflavonoid kemih) dan kinerja pada tes neuropsikologi kecerdasan umum (tapi tidak memori)⁶⁶. Meta-analisis kami menunjukkan bahwa suplemen isoflavon kedelai meningkatkan memori, tetapi tidak berpengaruh pada kognisi global.

Vitamin D

Vitamin D mengacu pada beberapa turunan steroid larut dalam lemak yang terkait, termasuk vitamin D3 (1,25-dihidroksikolekalsiferol, atau 1,25-dihydroxyvitamin D) dan vitamin D2 (ergocalciferol). Beberapa makanan mengandung vitamin D, dan kekurangan vitamin D adalah umum di banyak daerah di dunia⁶⁷. Diet vitamin D3 diperoleh dari minyak ikan dan produk susu yang diperkaya D3. Sumber alami utama berasal dari konversi 7-hydroxycholesterol untuk cholecalciferol di kulit saat terkena sinar matahari (ultraviolet B). Cholecalciferol diubah di hati menjadi 25-hydroxyvitamin D, yang pada gilirannya dikonversi dalam ginjal untuk vitamin D3, bentuk biologis aktif. Vitamin D3 melintasi penghalang darah-otak dan secara local disintesis di otak dari 25-hydroxyvitamin regulasi gen D. Sel spesifik terjadi melalui interaksi dengan reseptor vitamin D, anggota dari steroid/tiroid superfamili reseptor hormon. Reseptor tersebar luas di otak dan jaringan lain.

Kadar serum 25-hydroxyvitamin D lebih rendah pada pasien penyakit Alzheimer daripada orang tua yang sehat, dan tingkat yang lebih rendah berhubungan dengan fungsi kognitif yang lebih buruk dan peningkatan resiko Alzheimer⁶⁹. Sebuah laporan Institute of Medicine, menemukan dukungan cukup untuk manfaat vitamin D lebih banyak berperan dalam metabolisme kalsium dan kesehatan tulang⁷⁰.

Satu percobaan klinis sesuai dengan kriteria pencarian kami⁷¹. Ini adalah analisis sekunder dari percobaan WHI kalsium dan vitamin D (400 IU vitamin D3 setiap hari) dibandingkan dengan plasebo. Banyak peserta secara bersamaan terdaftar dalam komponen studi memori sidang WHI MHT. Selama follow up lebih dari 7 tahun, skor rata-rata pada tes kognitif skrining tidak berbeda antara kelompok perlakuan, juga tidak nilai tes neuropsikologi lainnya dalam subkelompok termasuk dalam analisis tambahan⁷¹. Meta-analisis kami menunjukkan tidak ada efek kognitif dari vitamin D.

Kegiatan kognitif dan fisik

Kami tidak melakukan tinjauan sistematis aktivitas kognitif dan aktivitas fisik karena intervensi gaya hidup ini telah dipublikasikan secara luas, dan meta-analisis baru-baru ini memberikan dasar untuk interpretasi dan kesimpulan.

Aktivitas kognitif dan pelatihan kognitif

Digunakan tergantung bentuk plastisitas saraf dasar pembelajaran, memori, dan akuisisi keterampilan. Terlibat dalam aktivitas kognitif merangsang memiliki potensi untuk memperbaiki kemampuan kognitif berkurang oleh penuaan. Percobaan The Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly (ACTIVE) memberikan dukungan parsial untuk mantra, 'use it or lose it'. Percobaan acak berskala besar ini pada orang dewasa yang tinggal di komunitas orang tua menggunakan intervensi berfokus pada memori, penalaran, atau pengolahan kecepatan⁷². Pembandingnya adalah untuk kontrol tidak ada intervensi. Pelatihan terjadi di sesi kelompok selama sekitar 5 minggu, dan sesi penguat disediakan untuk subset dari peserta. Pada 2 tahun, setiap intervensi aktif meningkatkan keterampilan kognitif dalam domain yang ditargetkan tetapi domain kognitif tidak lain⁷². Efek dari penalaran dan pengolahan intervensi kecepatan masih bisa dideteksi 10 tahun kemudian⁷³. Pelatihan tidak berpengaruh pada fungsi sehari-hari dalam 2 tahun, tetapi pada 10 tahun fungsi pelaporan sendiri melaporkan telah turun kurang dalam kelompok pelatihan kognitif dibandingkan dengan kelompok tanpa intervensi^{72,73}.

Sebuah tinjauan sistematis terbaru mengidentifikasi 31 percobaan acak dari pelatihan kognitif atau stimulasi mental yang melibatkan orang tua tanpa pemisahan kognitif yang ada diketahui⁷⁴. Dibandingkan dengan tanpa intervensi, kognitif pelatihan secara signifikan meningkatkan kinerja pada beberapa langkah memori (mengingat wajah, mengingat langsung, dan pembelajaran berpasangan, tetapi tidak mengingat yang ditunda).

Dibandingkan dengan kontrol aktif, pelatihan kognitif meningkatkan kinerja pada tugas-tugas yang melibatkan memori (pengakuan) dan kemampuan kognitif lainnya (memori kerja, kecepatan pemrosesan, dan fungsi kognitif secara keseluruhan). Temuan serupa dilaporkan dalam meta-analisis terdahulu⁷⁵.

Aktivitas fisik aerobik

Latihan aerobik diperkirakan akan menjaga kesehatan otak secara tidak langsung melalui manfaat kardiovaskular dan langsung melalui efek pada aliran cerebral, neurogenesis, peningkatan produksi faktor neurotropik yang diturunkan dari otak, dan mekanisme lainnya. Sebuah literatur hewan yang kuat mendukung peran untuk kegiatan aerobik dalam menjaga fungsi kognitif dan mengurangi patologi otak pada hewan model penyakit Alzheimer. Literatur observasional memperluas temuan ini untuk manusia, menunjukkan asosiasi terbalik antara olahraga teratur fisik dan penurunan kognitif, MCI, dan penyakit Alzheimer^{7,76,77}. Latihan aerobik (jalan kaki) dibandingkan dengan latihan peregangan dilaporkan untuk meningkatkan ukuran hippocampus anterior⁷⁸.

Sebuah ulasan Cochrane Collaboration menilai efek kognitif dari latihan aerobik di 12 percobaan acak⁷⁹. Peserta berusia 55 tahun dan di atasnya. Intervensi tidak melebihi 6 bulan. Ada tiga percobaan dalam 6 bulan, dua dengan setidaknya 50 peserta^{52,80}. Percobaan pertama acak menetap, orang dewasa yang sehat ke aerobik (berjalan) atau anaerobik (toning dan peregangan) intervensi, dengan kelas terstruktur yang bertemu tiga kali dalam satu minggu⁸⁰. Proses kontrol eksekutif membaik pada kelompok berjalan. Yang kedua adalah percobaan tiga bersenjata yang termasuk berjalan (satu kelas mingguan ditambah rumah latihan) dan control daftar tunggu⁵². Fungsi kognitif di percobaan-percobaan selesai tidak berbeda antara kelompok. Dalam uji coba 40-minggu tidak termasuk dalam review Cochrane, hasil kognitif tidak berbeda antara peserta dalam kelompok berjalan tiga kali seminggu dan kelompok pembanding tanpa intervensi⁵⁴. Meta-analisis Cochrane melaporkan tidak ada bukti untuk keuntungan kognitif ketika latihan aerobik dibandingkan dengan intervensi aktif (delapan percobaan termasuk 506 peserta) atau tidak ada intervensi sama sekali (enam percobaan, 296 peserta)⁷⁹. Peningkatan kebugaran kardiorespirasi tidak berhubungan dengan peningkatan kognitif. Para penulis menyimpulkan bahwa latihan aerobik, termasuk kegiatan yang meningkatkan kebugaran kardiovaskular, tidak memberikan manfaat kognitif pada orang tua yang sehat.

Diskusi umum

Sejumlah faktor kontrol individu mungkin meningkatkan *cognitive-aging* meskipun bukan fokus dari tinjauan ini. Pada saat yang sama mengurangi risiko demensia melalui cadangan kognitif yang sudah dijaga dan kesehatan otak. Sayangnya, bukti di banyak area masih kurang memadai. Hal ini berlaku tidak hanya untuk gangguan medis dan psikiatris, kebanyakan obat-obatan yang diresepkan⁷, dan awal hidup tetapi juga untuk faktor individual yang dapat dimodifikasi dipertimbangkan dalam ulasan ini. Hanya empat intervensi dalam meta-analisis kami termasuk data dari tiga atau lebih uji klinis (B-vitamin, omega-3 asam lemak tak jenuh ganda, MHT, dan isoflavon kedelai). Interval kepercayaan lebar untuk beberapa efek pengobatan (Gambar 1) mencerminkan jumlah kecil dari cobaan dan ukuran sampel yang relatif kecil.

Kebanyakan intervensi dipertimbangkan dalam meta-analisis kami tidak menunjukkan efek klinis bermakna pada kognisi global atau memori, dan tidak ada yang menunjukkan efek yang dapat dicirikan sebagai besar, atau bahkan sedang. Khasiat kognitif dari diet Mediterania didukung oleh hanya satu percobaan, dengan data dari dua lokasi penelitian. Sulit untuk mengetahui komponen intervensi gizi multifaset ini memberikan kontribusi untuk keuntungan penelitian. Karena manfaat dalam percobaan diet ini adalah yang paling jelas di bagian menerima suplemen minyak zaitun, temuan mungkin tidak menggeneralisasi untuk versi lain dari diet Mediterania.

Tai chi juga muncul sebagai intervensi yang mungkin memberi kebaikan pada penuaan kognitif. Kami mengidentifikasi hanya dua uji coba yang memenuhi syarat. Kami diklasifikasikan tai chi sebagai intervensi kesadaran, tapi olahraga dari Timur ini juga melibatkan pembelajaran keterampilan dan aktivitas aerobik intensitas ringan sampai sedang, mengajar pengaturan sebuah kelompok menarik sosial. Efek menguntungkan dari suplemen isoflavon kedelai pada memori (tapi tidak kognisi global) dan efek dari pelatihan kognitif adalah jalan yang menjanjikan lainnya untuk penelitian tambahan. Ini harus menunjukkan bahwa uji coba isoflavon hanya melibatkan perempuan. Dosis isoflavon tinggi dalam uji coba tersebut mendekati tingkat konsumsi makanan di beberapa negara Asia, tetapi jauh melampaui tingkat yang ditemukan pada diet-diet dari Barat⁸¹. MHT kami menghasilkan rekomendasi pedoman dukungan yang MHT tidak boleh menggunakan untuk memperbaiki penuaan kognitif^{82,83}. Namun, penting untuk menyadari bahwa beberapa uji klinis dari MHT telah menyertakan wanita menopause yang lebih muda dan tidak ada yang memfokuskan

secara khusus pada kelompok terbesar wanita untuk siapa MHT diindikasikan, yaitu wanita dengan gejala vasomotor sedang sampai parah.

Ada keterbatasan pada temuan kami. Kami tidak dapat mempertimbangkan semua faktor risiko individual yang dapat dimodifikasi, dan strategi pencarian kami mungkin tidak mengidentifikasi semua percobaan yang memenuhi syarat untuk faktor-faktor yang kita pertimbangkan. Intervensi mungkin mengurangi risiko demensia tanpa harus meningkatkan penuaan kognitif. Pengecualian dari percobaan kecil untuk mengurangi bias publikasi bisa memperkenalkan bias lainnya, dan kami tidak secara resmi mengevaluasi kualitas percobaan. Fokus pada intervensi tunggal mungkin meremehkan efek multimodal atau pendekatan gabungan⁸⁴. Penuaan kognitif tidak dimulai di paruh baya⁸⁵, dan efek dari beberapa intervensi individual yang dapat dimodifikasi mungkin lebih besar jika diterapkan pada usia lebih dini.

Kami menyimpulkan bahwa pilihan individu dapat dan mampu mempengaruhi penuaan kognitif. Efek menguntungkan, ketika ada, cenderung sederhana namun tetap berpotensi penting. Namun, kami tidak membuat rekomendasi spesifik tanpa adanya bukti kuat efektivitas yang signifikan. Penelitian lebih lanjut, terutama pada faktor makanan, aktivitas kognitif, dan kegiatan rekreasi multimodal terutama seperti olahraga tai chi tampaknya dibenarkan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Kami berterimakasih kepada Rachael Smith dan Barbara C. Henderson untuk bantuan verifikasi datanya.

Konflik kepentingan: Philippe Lehert, Eef Hogervorst dan Victor Henderson menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan pada studi ini. Paulina Villaseca telah menerima honor untuk kuliah dan perannya sebagai anggota *Advisory Board for Glaxo Smith & Kline*. Pauline Maki membantu sebagai konsultan untuk Noven, Abbott, and Pfizer.

Sumber pendanaan: Didukung oleh beasiswa *National Institutes of Health* R01AG034639 dan P50AG047366.

Referensi

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, Striffler 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