

A szellemi képességek hanyatlásának feltartóztatásában szerepet játszó, egyénileg változtatható rizikófaktorok szisztematikus áttekintése és metaanalízise

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

Kulcsszavak: KOGNÍCIÓ, KOGNITÍV AKTIVITÁS, KOGNITÍV KÉPESSÉGEK ROMLÁSA, DEHIDROEPIANDOSZTERON, FOLSAV, GINKGO BILOBA, HORMONPÓTLÁS A MENOPAUZÁBAN, IZOFLAVONOK, MEDITERRÁN ÉTREND, EMLÉKEZŐKÉPESSÉG, MEMÓRIA, METAANALÍZIS, MINDFULNESS, OMEGA-3 ZSÍRSAVAK, MENTÁLIS KÉPESSÉGEK CSÖKKENÉSE, TESTMOZGÁS, TÁRSASÉLET, RENDSZERES ÁTTEKINTÉS, TAI CHI, B12 VITAMIN, D VITAMIN

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

Ez a cikk 2015 októberében jelent meg a *Climacteric*-ben: *Climacteric* 2015;18:678–89

ÖSSZEFOGLALÓ

Több egészségügyi és életmóddal kapcsolatos faktorról feltételezhető, hogy hozzájárul a korosodással együtt járó kognitív hanyatláshoz, mindazonáltal ez a folyamat az egyén által nem változtatható meg könnyűszerrel. Tizenkét olyan egyénileg módosítható akciót azonosítottunk, amelyek végrehajthatóak a középkorúaknál és később kedvező hatással lehetnek a kognitív képességek csökkenésének lelassítására. Tízhez ezek közül a PubMed adatbázisait használtuk szisztematikus áttekintésre a hosszú távú (legalább 6 hónapig tartó), randomizált, megfelelően ellenőrzött, középkorú és idősebb, demencia nélküli, enyhe kognitív károsodást mutató felnőtteken, objektív neuropszichológiai méréseket alkalmazó vizsgálatokat figyelembe véve. Hálózati metaanalízist használva kvantitatív szintézist alkalmaztunk az általános kognícióra (elsődleges eredmény) és az epidozikus memóriára (másodlagos eredmény). A kutatási stratégiánk által azonosított 1038 publikáció közül a kritériumaink alapján 24-et tudtunk bevonni a hálózati metaanalízisünkbe. Az eredmények arra mutatnak, hogy a mediterrán étrend olívaolajjal és tai chi gyakorlatokkal kiegészítve javíthat az általános kogníció és a mediterrán étrend olívaolajjal és szója izoflavon étrend-kiegészítőkkel együtt javíthat az emlékezőképességen. A hatás azonban csak kismértékűnek mondható (standard átlagos különbség: 0.11–0.22). A szellemi funkciók gyakorlásának is lehet jótékony kognitív hatása. A legtöbb egyénileg változtatható rizikófaktort eddig még nem vizsgálták megfelelő mértékben. Azt a következtetést vonhatjuk le, hogy bizonyos intervenciók, melyeket az egészséges középkorú és idősebb felnőttek spontán módon saját kezdeményezéssel hajtanak, végre szintén alkalmasak a kognitív öregedés káros hatásainak enyhítésére.

BEVEZETÉS

Mindnyájan felelősek vagyunk a saját egészségünkért és az egészséges idősödés számos aspektusa közvetlenül az irányításunk alatt áll. Felhívják a figyelmünket arra, hogy ne dohányozzunk, ne hanyagoljuk el a testedzést és használjunk napolajat – mi ezt a tanácsot megfogadjuk és helyesen tesszük. A középkorúaknál és idősebbeknél egyre gyakoribbak a problémák az emlékező és a kognitív képességekkel. Sok tanácsot kapunk a kognitív öregedéssel kapcsolatban, de nem bizonyított, hogy az egyén maga mit tud tenni annak érdekében, hogy megőrizze és javítsa mentális képességeit. Ennek az áttekintő elemzésnek az a célja, hogy értékelje az eredményeket az

(a) gyakori, módosítható rizikófaktorokkal, amik (b) a kognitív képességek romlásával kapcsolatosak, (c) nagyrészt az egyén személyes akaratától függenek és (d) végrehajthatóak a középkorúak vagy idősebbek által.

Nem közvetlenül a demencia kialakulásának veszélyéhez kapcsolódó faktorokra koncentrálnak. A kognitív képességek csökkenésének megelőzésében hasznosnak vélt intervenciók nem feltétlenül azonosak azokkal, amik csökkenthetik az Alzheimer-kór és más demenciák kialakulásának esélyét. Mindazonáltal vannak közös rizikófaktorok. Ezen felül arról az intervencióról, ami a kognitív öregedés káros hatásait csökkenti, feltételezhető, hogy egyúttal csökkenti fogja a demencia veszélyét is azáltal, hogy növeli a kognitív tartalékokat, javítja az agy egészségét vagy egyszerre éri el mind a kettőt¹. A kognitív tartalékok akkor növekednek, amikor a kognitív feladatok végrehajtására használt agyterületek és idegpályák kapacitása, hatékonysága és redundanciája növekszik.² Példának okáért a magasabb iskolai végzettség fordított arányban áll a demencia kialakulásának kockázatával³. Az agy egészsége tovább megőrizhető a mikrocirkuláció javításával, a csökkentett oxidatív stresszsel, a glimfatikus toxikus anyagcsere termékek clearancejének felerősítésével és még más mechanizmusok révén is.

A mentális (kognitív) képességek csökkenése, enyhe kognitív károsodás és demencia

A szellemi képességek változnak az élet során és számos – bár nem az összes – kognitív képesség hanyatlani kezd a középkorúaknál és a még idősebbeknél. A kognitív hanyatlás legsúlyosabb formája a demencia, másképpen súlyos neurokognitív károsodás. A demenciát jellegzetes agyi patológiák okozzák, mint az idegszöveti plakkok és a neurofibrilláris kötegek az Alzheimer-kórban vagy az agyi infarktus, ami az agyi érbetegség jellemzője. A legtöbb esetben a demenciát megelőzi egy enyhébb visszaesés, enyhe kognitív károsodás, MCI (Milder Cognitive Impairment)⁴, melynek esetében a teljes patológiai károsodás kevésbé súlyos, mint a demenciánál. A specifikus demencia-patológiák nélkül megjelenő szellemi beszűkülést a korral együtt járó szellemi hanyatlásnak nevezzük. Az e mögött álló fiziológiai folyamatokat a tudomány még nem tudja pontosan leírni, de nem feltételezik, hogy ezek okoznák a demenciát, specifikus demencia-patológiák jelenléte nélkül. A kognitív képességek csökkenése és az MCI azonban nem mindig különböztethető meg könnyen és emellett kilencvenéves korra valamelyik demencia-patológia valamely mértéke, szinte minden embernél előfordul.

A középkorúak és az idősebbek

Az analíziseink olyan intervenciókra összpontosítanak, amelyek a középkorúak és az idősebbek körében alkalmazhatóak, abban életkorban, amikor a szellemi hanyatlás miatti aggodalmak felerősödnek, de ugyanakkor még az MCI-hez vagy a demenciához köthető patológiai visszaesés jelei nem fordulnak elő. Férfiakat és nőket egyaránt bevontunk a vizsgálatba, mivel – a hormonális környezettől eltekintve – sok módosítható rizikófaktor mindkét nemre egyaránt vonatkozik, mindazonáltal megjegyzendő, hogy még mindig sok klinikai vizsgálat nem tér ki a nők és a férfiak különbözőségéből fakadó eltérésekre.

A nőknél a középkorúság kezdetét a menopauzális átalakulással definiálják, amikor a nő életének megtermékenyülésre alkalmi időszaka a végéhez közeledik. A természetes menopauza, aminek kezdetét az amenorrhoea utáni tizenkettedik hónapra teszik⁵, átlagosan 51 éves korban következik be, és a menstruációs ciklus szabálytalansága, amely jellemző a menopauzális átalakulásra, átlagosan 4 évvel korábban kezdődik. A férfiaknál a középkorúság kezdetét bizonyos mértékig önkényesen az 50 éves korra teszik, mert a gonadális tesztoszteronszint csökkenése a felnőtt férfi életében során fokozatosan megy végbe. Mind a férfiaknál, mind a nőknél a középkorúság 65 éves korig tart, ezt tekintjük hagyományosan az időskor kezdetének.

Egyénileg módosítható rizikófaktorok

Williams és társai⁷ az Alzheimer-kór, az MCI, és a kognitív képességek hanyatlásának megelőzéséről írt alapos tanulmányukban a körülmények és a megelőzési módok széles skáláját tekintették át. A vizsgálatok során azonosított faktorok közül több fontos a közegészségügy szempontjából, mindazonáltal ezek tekintetében nincsen lényeges döntési lehetőségük a veszélyeztetett korban lévőknek.

Ez különösen igaz a betegségek esetében. A Williams és társai által vizsgált fontos betegségek – mint a cukorbetegség, a magas vérnyomás, a hiperlipidémia és a depresszió – kezelést igényelnek függetlenül attól, hogy a betegség mennyiben érinti a mentális öregedést. A legtöbb receptre kapható gyógyszer hatásmechanizmusa adott, a páciens befolyásolási lehetősége pedig korlátozott. A mellékhatások és személyes preferenciák segíthetnek ugyan a gyógyszer kiválasztásában, de maga a kezelés ténye általában nem vita tárgya. A dohányzással hasonló a helyzet. Ez a rizikófaktor szoros összefüggésben van a szív és érrendszeri megbetegedésekkel, a stroke-kal, a tüdőrákkal és az általános halandósággal. A dohányzás abbahagyását hangsúlyozó

közegészségügyi felhívások kevésbé fogják befolyásolni a kognitív egészségi megfontolásokat. A dohányos már amúgy is tudja, hogy le kellene szoknia a dohányzásról.

Williams és társai olyan szociális faktorokra is kitérnek, amelyek kapcsolatban vannak a kognitív egészséggel. Azonban ezek közül több nem befolyásolható a középkorú és idősebb felnőttek által. A korai gyermekkori környezeten nem változtathatunk felnőttkorban. A tanulmányokkal és munkavállalással kapcsolatos kritikus döntések többségét jóval a középkorú életszakasz előtt hozzuk meg. A családi állapot megváltoztatható bármilyen életkorban, de nehezen képzelhető el, hogy ez a kognitív egészséggel kapcsolatos aggodalmak miatt történne meg.

A középkorú vagy idősebb felnőtt azonban közvetlenül dönthet számos életmódjával, életvitelével és táplálkozásával kapcsolatos tényező estében. A menopauzális hormonterápia (MHT) gyógyszeres kezelése említésre méltó kivétel a receptre kapható gyógyszerek közötti egyéni választás lehetőségét illetően. A leggyakoribb indikációja – a mérsékelttől súlyosig terjedő vazomotoros tünetek kezelése – esetében a használata *gyakran* önkényes. Vannak olyan alternatív gyógyszeres és nem gyógyszeres terápiák⁸, amelyeket egyes szakemberek gyakran preferálnak az MHT helyett. Egyes jól tájékozott nők már tudnak jó döntést hozni, és ez egyre fontosabb szempont az MHT felírása során.

Rizikófaktor választás

Ezen megfontolások alapján 12 egyénileg módosítható faktort választottunk ki. Ezek közül tízet áttekintő elemzésnek és kvantitatív szintézisnek vetettünk alá. Két másik kapcsán egy nemrég publikált metaanalízisre hagyatkoztunk (1. táblázat). Minden kiválasztott beavatkozás alkalmazható a középkorú nő életében, valamint fiatalabb és idősebb korban is. Mindegyik kapcsán a fő kérdés ez volt: “Mik a beavatkozás kognitív következményei?”. Mivel az ok-okozati kapcsolat legerősebb bizonyítékát a randomizált kontrollált vizsgálatok adják, az általunk végzett áttekintő elemzés és szintézis is a klinikai vizsgálatok eredményeit tükrözi. Más eredményeket is felhasználtunk, többek között hosszmetzeti megfigyeléseket és korábbi áttekintő elemzéseket, hogy a vizsgálat fő kérdéseit egy keretrendszerbe illesszük és az eredményeket kellően értékelhessük.

1. táblázat Egyénileg módosítható, középkorúaknál és idősebbeknél alkalmazható intervenciók, amik potenciálisan javíthatnak a kognitív öregedésen

<i>Faktor</i>	<i>Besorolás</i>
B-vitamin táplálék-kiegészítők*	Táplálék-kiegészítő
Dehidroepiandoszteron	Táplálék-kiegészítő vagy vényre kapható gyógyszer [†]
<i>Ginkgo biloba</i> kivonat	Táplálék-kiegészítő
Mediterrán étrend	Étkezési faktorok
Menopauzális hormonterápia [‡]	Vényre kapható gyógyszer
Mindfulness	Életmód
Omega-3 többszörösen telítetlen zsírsavak	Étkezési faktor vagy táplálék-kiegészítő
Társas elfoglaltság	Életmód
Szója izoflavonok**	Étkezési faktor vagy táplálék-kiegészítő
D-vitamin kiegészítők ^{††}	Táplálék-kiegészítő
Kognitív aktivitás és kognitív tréning	Életmód
Fizikai aktivitás (aerobikus testedzés)	Életmód

* , Folsav, B12-vitamin, és/vagy B6-vitamin, nem egy tág keretekben kialakított táplálék-kiegészítő , vagy multivitamin része; [†] , táplálékkiegészítő az USA-ban, vényre kapható gyógyszer más országokban; [‡] , orális, transzdermális vagy pareterális, kihagva a célhelyi (vaginális) formulációkat; **, szója étkezési termékek, vagy szója izoflavon táplálék-kiegészítők; ^{††} , nem egy tág keretekben kialakított táplálék-kiegészítő , vagy multivitamin része

MÓDSZEREK

Megközelítés

A megközelítésünket lejjebb megadtuk és összefoglaltuk a **2-es táblázatban**.

Bizonyíték

Az áttekintő elemzések randomizált, kontrollált, vizsgálatokon alapultak, amelyekben egy aktív beavatkozás és egy placebós vagy vélhetően inaktív komparátort hasonlítottak össze. Ahol a vizsgálatban a vakság lehetősége fennállt – például amikor a beavatkozás egy vényre kapható gyógyszer vagy egy táplálék-kiegészítő volt – meggyőződünk róla, hogy a résztvevők és a vizsgálatvégzők részvétele valóban dupla vak feltétel mellett történt. Ahol erre nem volt lehetőség – például a tai chi gyakorlatoknál vagy a mediterrán étrendnél – ott az eredmények

2. táblázat A szisztémás elemzés bevonási és kizárási feltételek

<i>Kategória</i>		<i>Feltételek</i>
Kutatásban alanyai	populációs	Középkorú, vagy idősebb nők és férfiak; egy általában egészséges populációból; demencia és MCI nincs jelen
Mintanagyság		Legalább 50 résztvevő kiértékelhető eredménnyel
Intervenciók		Lásd a szöveget és az 1. táblázatot
Hossz		6 hónap, vagy hosszabb
Kiértékelhető eredmény		Változás a kognícióban objektív, kvantitatív neuropszichológiai tesztek alapján*
Elsődleges eredmény	kognitív	Globális kogníció: az összes elérhető neuropszichológiai teszten alapul, az epizodikus memóriát, az általános intelligenciát, and és a szűrési kogníciót is mérve
Másodlagos eredmény	kognitív	Epizodikus memória: verbális és nem-verbális tanulási és emlékezési teszteken alapul (supraspan) azonnali és késleltetett visszaemlékezés

*, Kivéve a 'premorbid' intelligenciatesztek, mint a szókincstesztek, vagy a szokatlan helyesírású szavak kiejtésének tesztjei, illetve az elsősorban nem kognitívként kategorizált tesztek, mint az ujjal ütögetés; †, például a Benton Visual Retention Test, California Verbal Learning Test, Hopkins Verbal Learning Test, és a párosított asszociációs tanulás. Az általános intelligencia magában foglalta a munkamemória, a tervezési készség, a szemantikus memória, a felfogási sebesség és a vizuokonstrukció tesztjeit. A szűrő kognitív tesztekre példa a Mini-Mental State vizsgálat és a Telephone Interview of Cognitive Status.

„vak” értékelését igényeltük. Hogy a publikációs torzítást⁹ csökkentjük, legalább 50 vizsgálati alany kiértékelhető eredményeit hasonlítottuk össze. Mivel a hosszú távú, fenntartható kognitív előny volt számunkra érdekes, a beavatkozás megkezdése és a végeredmény elemzése között legalább 6 hónapnak kellett eltelnie.

A résztvevők jellemzői

A beválasztható vizsgálati alanyok középkorúak vagy idősebbek voltak, egy általában egészséges populációból toborozva, MCI, demencia, illetve specifikus betegség nélkül. Elfogadtunk veszélyeztetett populációkat (pl. magas homocisztein szérumkoncentráció) célszervi betegség (pl. stroke) nélkül. A fiatalabb felnőtteket tartalmazó mintáknál az átlagos életkornak legalább 50 évesnek kellett lennie. Figyelembe vettünk mind férfi, mind női, illetve kevert nemű vizsgálatokat

is. A legtöbb vizsgálat alanyai között férfiak és nők is voltak; nagyon kevés vizsgálat nyújtott olyan nemhez kötött kognitív kimeneti adatokat, amelyek lehetővé tették volna a nemek szerint eltérő lehetséges interakciók vizsgálatát. A hormonális interakciókat illetően arra voltunk kíváncsiak, hogy egy nő életkora vagy a menopauzától való időbeli távolsága módosíthatja-e a beavatkozás hatásait? Sajnos kevés vizsgálatban találtunk erre vonatkozó adatokat és így nem tudtuk az idővel kapcsolatos kérdéseket szisztematikusan megválaszolni.

Kutatási stratégia és adatgyűjtés

2015 májusáig bezárólag a PubMed adatbázisát tekintettük át, az összes nyelven írt idevágó cikket figyelembe véve, ha volt hozzá angol nyelvű absztrakt. Hogy más vizsgálatokat is bevonhassunk a kutatásba, megvizsgáltuk a referencialistákat a rendelkezésünkre álló vizsgálatokból és a friss metaanalíziseket. A Medical Subject Heading (MeSH) keresési kifejezések és a keresések kulcsszavai az S1-es kiegészítő táblázatban találhatóak, ami online a <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106> címen érhető el.

Az előre rögzített bevonási és kizárási kritériumok figyelembevételével megvizsgáltuk a címeket és az absztraktokat a lehetséges releváns találatok kiszűrésére. A neuropszichológiai tesztek memória, általános intelligencia- vagy kognitív szűrő teszteként kategorizáltuk (2. táblázat). Az emlékezőképességet mérő tesztek a hippokampusz és az amelletti mediális temporális lebenyterületek kognitív funkcióit vizsgáló elemzésként határoztuk meg, az általános intelligenciateszteket pedig a neokortikális asszociációs kéreg funkcióit vizsgáló módszerként elemeztük. A kognitív szűrő tesztek relatíve rövid mérési eszközök, amelyek az emlékezőképességet és az általános intelligenciát mérő elemeket is tartalmaztak. A publikált eredményekből származó adatokat az eredménytáblázatokba egy bíráló vitte be, majd egy másik ellenőrizte azokat. Az egyéb kutatásokat kvalitatív módon bíráltuk el.

Az adatok elemzése

A kognitív funkció folytonos mérésére fókuszáltunk. A ponthatárok alapján végzett mérések gyakran önkényesek, a klinikai relevanciájuk kérdéses, és figyelmen kívül hagyják azt az információt, amit a folyamatos mérések adhatnak. Azok a vizsgálatok, melyek az MCI (Mild Clinical Impairment)-be való átmenetet tárják fel, klinikailag jelentősek, és kognitív, valamint nem kognitív folyamatokat is mérnek. Az átmenet ezen felül specifikus patológiai folyamatokra is

rámutat, így pl. az Alzheimer-kórhoz kapcsolható folyamatokra¹⁰. Mi arra a kognitív állapotbeli hanyatlásra voltunk kíváncsiak, amely független a nem kognitív változásoktól és a feltételezett patológiákhoz nem kapcsolható közvetlenül. Az elsődleges célunk az összes neuropszichológiai teszt méréseiből kikövetkeztethető globális kognitív állapot volt. A másodlagos célunk az emlékezőképesség állapota volt, az epizodikus memória verbálisan mediált tesztjei, illetve a kevésbé verbális kódoláson és visszavételi stratégiákon alapuló tesztek alapján is. Arra a következtetésre jutottunk, hogy bizonyos beavatkozásoknak relatíve izolált, tartomány-specifikus hatásaik lehetnek, és hogy bizonyos hatások lehetnek pozitívak egy kognitív tartományban és semlegesek vagy negatívak egy másikban. Különösen érdekelt minket a beavatkozás összesített haszna vagy kára elsődlegesen az általános kognitív funkciók és másodlagosan az emlékezőképesség esetében.

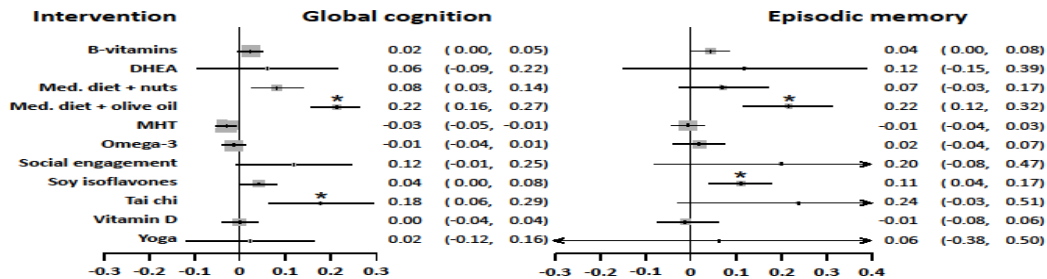
Statisztikai módszerek

Összesített network metaanalízist végeztünk az egyedileg módosítható rizikófaktorok hatásairól a kognitív eredmények vonatkozásában. Ez a megközelítés több olyan vizsgálat eredményeit dolgozza fel, amelyek két vagy több beavatkozást hasonlítanak össze egy adott betegségben, és indirekt összehasonlításokat nyújt a különböző kutatásokban történt beavatkozásokat illetően^{11,12}. A neuropszichológiai teszteket mint az emlékezőképességet (másodlagos eredmény), általános intelligenciát mérő vagy kognitív szűrő tesztekként azonosítottuk (ld. 2. táblázata példákért). Az elsődleges eredményünk (globális kogníció) minden teszt eredményeit felhasználta. Minden kutatáson belül a hatásnagyság különbözőségeit hozzáigazítottuk a többszörös összehasonlításokhoz és végpontokhoz. Minden aktív-kontroll beavatkozáshoz kiszámoltuk a standardizált átlagos különbségeket (hatásnagyság) és a standardizált hibákat is beleszámítottuk. A legalább 0,2-es, de kisebb, mint 0,5-ös hatásnagyságokat általában 'kicsi'-ként jelöltük. A nominálisan szignifikáns ($p < 0,05$) $\geq 0,1$ standardizált átlagkülönbséget értékeltük potenciálisan klinikai relevanciájuként és ezeket a különbségeket nagyon kicsiként (0,1-től $< 0,2$) vagy kicsiként (0,2-től $< 0,5$) azonosítottuk. A kezdeti megközelítésünkben rögzített hatású modelleket használtunk, azzal a feltételezéssel, hogy a beavatkozások hasonló hatásokat érnek el más egészséges középkorú és idősebb emberek populációinak kognitív működésében. Az érzékenységi analízisünkben véletlen hatású modellt használtunk¹³. A statisztikai elemzéseket az R statisztikai csomaggal végeztük (3.2.0 verzió) és a Netmeta meta-könyvtárral¹⁴.

EREDMÉNYEK

A keresési stratégiánkkal kiválasztott 1038 publikációból (ld. S1 kiegészítő táblázat, online megtalálható a <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106> címen) 24, a kritériumainknak megfelelő klinikai vizsgálatból készítettünk metaanalízist, összesen 490 kezelési úttal három kognitív célpontú csoporttal (emlékezőképesség, általános intelligencia, kogníció értékelése). A kezelések hatásának tölcsérdiagramja a standardizált hibával szemben kiegyensúlyozott eloszlást mutatott, ami a publikációs torzítás/bias /hiba hiányát igazolta. Az emlékezőképesség, az általános intelligencia és a kogníció szűrésének rögzített hatású modelljei nem mutattak heterogenitásra a kutatások között (Cochran Q: $p = 0.21-0.91$, $I^2 = 0.0-8.4\%$, $\tau^2 < 0.001-0.0012$); a globális kognícióra kapott eredmények hasonlóak voltak (Cochran Q: $p = 0.31$, $I^2 = 4\%$, $\tau^2 = 0.0004$). Az emlékezőképességre, az általános intelligenciára és a kogníció szűrésére kapott hasonló eredmények igazolják a hálózati adatok általános gyűjtését (Kendall korrelációs koefficiens = 0.91; jó belső konzisztencia (Cronbach $\alpha = 0.89$); a variancia 73%-a az első elsődleges komponenssel magyarázható az elsődleges komponens analízisben). A véletlen hatású modellek eredményei szinte azonosak voltak a rögzített hatású modellek eredményeivel (ld. S2 és S3 kiegészítő táblázat, megtalálható online a <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106> címen). Bizonyos eredmények a két mediterrán étrendről és a két mindfulness (azaz éber önirányításon alapuló stressz csökkentés) interakcióról (tai chi és jóga) szignifikánsan eltértek egymástól és külön vannak leírva.

A legtöbb beavatkozásnak nem volt szignifikáns hatása a kognitív eredményre (a globális kognícióra és az emlékezőképességre tett hatások az 1. ábrán láthatóak). Kettőnek kicsi szignifikáns pozitív hatása volt a globális kognícióra (mediterrán étrend + olíva olaj: standardizált átlagkülönbség 0,22, 95% CI 0,12–0,32) vagy nagyon kicsi (szója izoflavon táplálékkiegészítők: standardizált átlagkülönbség: 0,11, 95% CI 0,04–0,17) pozitív hatása volt az emlékezőképességre). Nominálisan szignifikáns, azonban az általunk megszabott klinikai relevanciaküszöb alatti eredményeket jegyeztünk fel az MHT-ra (negatív: standardizált átlagkülönbség -0,003, 95% CI -0,05-től -0,01-ig), a szója izoflavonoknál (pozitív: standardizált átlagkülönbség 0,04, 95%, CI 0,002–0,08) és a mediterrán étrend + dióknál (pozitív: standardizált átlagkülönbség 0,08, 95% CI 0,03–0,14).



1. ábra A hálózati metaanalízis eredményei. Rögzített hatású modell. Súlyozott standardizált átlagkülönbségek és 95%-os konfidencia intervallumok beavatkozás szerint az elsődleges (globális kogníció) és a másodlagos (epizodikus memória) eredményekre. A csillagok (*) olyan intervenciókat mutatnak ahol a hatásnagyság nominális becscült értékei ≥ 0.1 . DHEA dehidroepiandoszteron; Med. diet, mediterrán étrend; MHT, menopauzális hormonterápia; Omega-3, omega-3 zsírsavak

DISZKUSSZIÓ

B vitaminok

Figyelemreméltó kapcsolat van a homociszteinek, a B vitaminok és a kognitív károsodás között. A homocisztein egy, a metioninből származtatott kéntartalmú aminosav. A keringésben megtalálható szintje az életkorral együtt növekszik és a magasabb homocisztein szintek számos fontos betegséggel kapcsolatban vannak, többek között a koszorúér betegséggel és az Alzheimer-kórral. A B12 vitamin (kobalamin), a folsav (B9 vitamin) és a B6 vitamin (piridoxin) közös faktorok a metionin homociszteinné alakításában. A vér alacsonyabb folsav és B12 vitaminszintje kapcsolatban van az Alzheimer-kórral¹⁵, és a B vitamin táplálék-kiegészítők csökkentik a homociszteinszintet¹⁶.

Annak ellenére, hogy bizonyos eredmények biztatóak – például kevesebb agyi atrófia fordul elő a folsavval és B12 vitaminnal kezelt MCI-s pácienseknél – a kognitív végeredmények randomizált kutatásokban gyakran nem mutattak értékelhető eredményeket, sem a demenciás, sem pedig az egészséges pácienseknél¹⁸.

Négy, 2, vagy 3 év alatt végrehajtott, klinikai vizsgálat felelt meg a kritériumainknak. Mind az idősebb felnőttekre volt limitálva, a résztvevők három kutatásban az emelkedett plazma homocisztein-szint alapján voltak kiválasztva. Az aktív beavatkozást a folsav jelentette (400–2000 µg, három vizsgálat) plusz a B12 vitamin (400 vagy 500 µg, három vizsgálat) és a B6 vitamin (10 vagy 25 mg, négy vizsgálat). A B vitaminos beavatkozások hatékonyan csökkentették a homocisztein szintjeit. Egy vizsgálatban a folsav-táplálékkiegészítők alkalmazása élénkebb emlékezőképességet és jobb kognitív képességeket mutatott. A metaanalízis nem mutatott jótékony hatásokat a globális kognitív képességekre és az emlékezőképességre nézve.

Dehidroepiandoszteron

A dehidroepiandoszteron (DHEA) egy gyengén androgén szteroid, amit az mellékvesekéreg termel. Kis mennyiségben az agyban is termelődik. Az androgének és ösztrogének termelésének bioszintézisében közbülső elem. A DHEA, illetve a szulfátésztere nagy érdeklődést keltett: superhormonként és öregedés ellenes hormonként állították be. Ez a keringésben legnagyobb mennyiségben megtalálható szteroid, és a szintje az életkor előrehaladtával drámaian csökken mind a nőkben, mind a férfiakban. A DHEA iránti érdeklődés különösen magas az USA-ban, ahol táplálék-kiegészítőként van minősítve és recept nélkül megvásárolható. A legtöbb országban csak receptre kapható – többek között az Egyesült Királyságban is, ahol C osztályú szerként van nyilvántartva.

Egy Cochrane-vizsgálat szerint az eredmények nem támasztják alá a DHEA-kiegészítők pozitív hatását a középkorú és idősebb demenciában szenvedő felnőtteknél²³. Egyetlen egy klinikai vizsgálat felelt meg a keresési kritériumoknak. A 12 hónapra kiterjedő amerikai kutatás során 225 középkorú és idősebb férfit és nőt kezeltek randomizáltan DHEA-val vagy placebóval. A kutatók interpretációjával egyetértve mi sem láttunk pozitív kognitív hatást.

Ginkgo biloba

A Ginkgo bilobát a *Ginkgo biloba* fa leveleiből nyerik ki – ezt a fát élő kövültként jellemzik, amely nem rokona más létező fáknek. A kivonatot táplálék-kiegészítőként árulják, gyakran azzal a tájékoztatással, hogy javít az emlékezőképességen. MCI-s és demenciás pácienseken is tesztelték, illetve mérték a hatását a kognitív képességek csökkenése kapcsán is. Kisebb kutatásokban a Ginkgo biloba kivonat ígéretesnek tűnt a kognitív károsodással küzdő

neuropszichológiai tüneteket mutató páciensek visszaesésének lassításában és szellemi állapotuk stabilizálásában²⁵. Azonban a több résztvevős francia és amerikai klinikai vizsgálatok nem találtak bizonyítékot arra, hogy a Gingko biloba csökkentené a demencia előfordulását egy 5 vagy 6 éves periódus alatt^{26,27}.

A Gingko biloba kognitív öregedéssel kapcsolatos hatásait kevesebb vizsgálat ellenőrizte. A kognitív hanyatlás a Ginkgo Evaluation of Memory vizsgálat másodlagos eredményeként került a kutatás homlokterébe²⁷. A kutatásban több mint 3000 közösségben élő, 72 éves vagy idősebb felnőtt vett részt. A kutatás alanyai között voltak MCI-s, illetve kognitív szempontból normális résztvevők is. A placebohoz hasonlóan a Gingko biloba kivonat nem csökkentette a memória vagy más kognitív funkciók romlásának előfordulását 6 év alatt²⁸. Egy klinikai vizsgálat megfelelt volna a kritériumainknak, azonban a közölt adatokat nem sikerült kvantitatív analízishez megfelelő módon kivonatolni. Ezt a 42 hónapos amerikai, 118 fős vizsgálatot kognitíve normális, 84 éves kornál idősebb résztvevőkkel végezték el, és nem mutatott ki jelentős különbséget az emlékezőképesség-csökkenésben a placeboval, illetve a Gingko bilobával kezelt páciensek között²⁹.

Mediterrán étrend

A mediterrán étrend ígéretes választásnak tűnik a mentális öregedés lelassításának folyamatában. A mediterrán étrend nem egy egzaktul leírt dolog, hanem a görög, dél-olasz, spanyol és portugál ételfogyasztási mintázatokat tükrözi. A jellemzői közé tartozik a relatíve nagy mennyiségű hal- és relatíve alacsony mennyiségű húsfogyasztás; a telítetlen zsírsavakban gazdag zsiradékok (mint pl. az olíva olaj), a hüvelyesek, a gyümölcsök, a zöldségek és a feldolgozatlan gabonafélék, a visszafogott mértékű sajt, joghurt és egyéb tejtermékek fogyasztása, illetve a visszafogott mértékű borfogyasztás is. Utánkövetéses vizsgálatok szerint a mediterrán étrend csökkentheti az MCI és az Alzheimer-kór kockázatát³⁰. A Nurses' Health Study szerint a mediterrán étrend hosszú távon mérsékelten jobb kognitív állapotot eredményezhet, de nem kapcsolódik a kognitív változáshoz³¹.

Egyetlen klinikai vizsgálat felelt meg az elvárásainknak: egy több mint 1000, 55–80 éves spanyol résztvevővel, több helyszínen a diabétesz és más kardiovaszkuláris faktorokkal kapcsolatban végzett kutatás. A résztvevők véletlenszerűen kapták valamelyiket a mediterrán étrend két változata közül (extra szűz olíva olajjal (mediterrán étrend + olíva olaj) vagy kevert diókkal

(mediterrán étrend + diók) kiegészítve) vagy egy alacsony zsírtartalmú kontrollétrendet. A navarrai helyszínen a kognitív funkciót a randomizáció után 6,5 évvel szűrték³² a résztvevők alapos tesztelésével³³. A barcelonai helyszínen neuropszichológiai tesztekkel végezték a kezdeti időpontban, majd négy évvel később³⁴. A résztvevők jelentős részét nem tudták követni, vagy kizárták. Az alacsony zsírtartalmú étrendhez hasonlítva mind a két mediterrán étrendről azt rögzítették, hogy javította a kognitív funkciók bizonyos területeit. A metaanalízisünk arra mutat, hogy a mediterrán étrend olívaolajjal kombinálva jobb általános kognitív állapothoz és emlékezőképességhez vezet.

Menopauzális hormonterápia

A menopauza után a petefészekműködés kimerülése a keringési ösztrogén- és progeszterinszint végleges csökkenéséhez vezet, bár kis mennyiségben ezek a hormonok továbbra is kiválasztódnak az agyban. Ezek a hormonális változások hatással lehetnek azokra az agyi folyamatokra, amelyek a kognícióval és az Alzheimer-kórhoz kapcsolt patológiai folyamatokkal vannak kapcsolatban.

A középkorú nők körében gyakoriak a kognitív jellegű panaszok, és a menopauzális átalakulás kognitív veszélyeztetettséget jelenthet³⁵. Ellentmondásos kérdés, hogy az MHT, a szisztémás ösztrogén progesztációs hatóanyaggal vagy anélkül hasznos-e vagy káros a kognitív képességekre?³⁶. Hasonló vitás kérdés az MHT hatása az Alzheimer-kórra is. Klinikai vizsgálatok eredményei a Women's Health Initiative (WHI) programból arra mutatnak, hogy az MHT növeli a demencia esélyét a nőkben 65 és korban és afölött, ezzel szemben a megfigyelésen alapuló adatok a korán kezdett MHT-kezelést csökkent Alzheimer-kór kockázathoz kapcsolják³⁷⁻³⁹.

Hat, az elvárásainknak megfelelő kutatást azonosítottunk recenzio és kvantitatív elemzés céljára. Mindegyikben 60 éves vagy idősebb nők vettek részt. Az MHT kezelése konjugált ösztrogénekből, napi 0,625 mg/kg-os dózissal állt, medroxiprogesteron-acetáttal vagy anélkül⁴⁰⁻⁴⁵; a másik esetekben kis dózisú transzdermális ösztradiolt adtak 0,014 mg/napos⁴⁶ dózisban és az orális ösztradiolt 1 mg/napos dózisban, valamint noretindron⁴⁷.

A legtöbb összehasonlítás a placebóval nem adott értékelhető eredményt. Egyes kutatásokban a különbségek a placebónak kedveztek a kognitív szűrőteszten⁴⁰ és a verbális memóriateszten⁴² és a MHT-nak a nem-verbális memóriateszten⁴². A hat kutatás alapján folytatott metaanalízisünk nem mutatott klinikailag értelmezhető különbséget az MHT és a placebo között a globális kognícióra

és memóriára gyakorolt hatásait illetőleg, nominális különbségekkel (standardizált átlagkülönbség -0,03) amelyek a placebónak kedveztek.

Kevés MHT-t magába foglaló klinikai vizsgálat foglalkozott fiatalabb posztmenopauzális nőkkel, és egyik ilyen vizsgálat sem felelt meg a kritériumainknak. Kis létszámú vizsgálatok, amelyekben menopauzás nők vettek részt a petefészek-eltávolítást közvetlenül követően, az MHT rövid távú pozitív kognitív hatását mutatják³⁶. Egy nagy, 4 hónapos, nemrégiben menopauzás, kognitív panaszos nőket vizsgáló kutatás nem talált kognitív előnyöket a napi 0,625 mg/kg-os dózisu konjugált ösztrogénekből és medroxi-progeszteron-acetátból álló intervenciónál 45–55 éves nőknél⁴⁸. Egy háromkarú kutatásban, amit túl későn publikáltak ahhoz, hogy belevehessük a szisztémás elemzésünkbe, 693 posztmenopauzális, átlagosan 53 éves nő eredményeit elemezték. A nők vagy napi 0,45 mg/kg konjugált ösztrogént és orális mikronizált progeszterolt, vagy 0,05 mg/napos transzdermális ösztradiolt, vagy placebót kaptak⁴⁹. A kognitív kimenetek nem különböztek jelentősen a három csoport között 3 év után. Az időzítési hipotézist alaposabban elemzi egy nagy, nemrég befejeződött randomizált vizsgálat, amelyben idősebb és fiatalabb posztmenopauzális nők is részt vettek, orális ösztradiolra (mikronizált progeszteronos vaginális krémmel, vagy anélkül), vagy placebóra randomizálva⁵⁰, azonban ezeket az eredményeket még nem publikálták.

Mindfulness

A mindfulness egy mentális állapot, amelyet a figyelem az adott pillanatra fókuszálása jellemez. Figyelem célkeresztjében gyakran testi élmények is vannak – például a légzéshez, vagy testtartáshoz kapcsolódó proprioceptív élmények – ugyanúgy, mint a külső környezetből jövő ingerek is. A mindfulness szándékos, nem analízáló és nem bíráló. A meditáció és az olyan mindfulness-body technikák, mint a tai chi, jóga, vagy qi gong fontos eleme. A mindfulness-szel kapcsolatos beavatkozásokat leginkább a pszichológiai stresszen, a szorongáson és a depresszió kifejtett hatásukat tekintve vizsgálták. Néhány kutató a kognitív eredményeket is vizsgálta. Egy nemrég megjelent metaanalízis szerint a tai chi javít a végrehajtó kognitív funkciókon⁵¹.

A szisztematikus keresésünk a meditációra, a jóga és a qi gongra koncentrált. Három megfelelő vizsgálatot találtunk. A Hatha jóga 6 hónapos vizsgálata nem mutatott kognitív előnyöket a várólistás kontrollalanyokkal szemben⁵². Ezzel szemben 6 hónapig (az USA-ban)⁵³, illetve 4 hétig (Sanghajban, Kínában)⁵⁴ végzett tai chi gyakorlatok több neuropszichológiai jellemzőn javítottak.

A Sanghajban kutató csoport jelentős agytérfogat-növekedést mutatott ki a tai chi csoportban az intervenciómentes kontrollcsoporttal szemben⁵⁴. A metaanalízisünk arra mutat, hogy a tai chi javít a globális kogníción.

Többszörösen telítetlen omega 3 zsírsavak

A kardiovaszkuláris betegségek alacsony szintje a grönlandi inuitok körében kapcsolatban van a hal magas arányával az étrendjükben. Ez a megfigyelés vezetett az omega 3 zsírsavak egészségügyi hatásairól végzett vizsgálatokhoz. Ezek n-3 hosszú láncú többszörösen telítetlen zsírsavak, ahol az n-3 az utolsó szén-szén duplakötés helyére utal, három szénatomnyira a zsírsav gerincének végétől. Kettő, a dokozahexaénsav (DHA) és az eikozapentaénsav (EPA) legfőképpen bizonyos zsíros halakból és az olajukból nyerhető ki. Az agyban nagy mennyiségű DHA található, ami az idegsejtek membránjainak egy fontos komponense. Egy Cochrane-analízis nem mutatott ki mérhető összefüggést a demencia veszélyének csökkentésében az omega 3-as zsírsavak és az omega-3 táplálék-kiegészítés esetében az idősebb férfiak kognitív képességeit illetően⁵⁵. Három klinikai vizsgálat felelt meg a kritériumainknak. Az aktív intervenciót az EPA-DHA, illetve az n-3 többszörösen telítetlen zsírsavak kapszulái képviselték⁵⁶⁻⁵⁸.

Az egyik legnagyobb, több ezer fős nemzetközi vizsgálat a középkorú és idősebb, enyhe diabéteszes, emelkedett éhgyomri glükózsztintú vagy rosszabb glükóztoleranciájú felnőtteket követte nyomon 6,2 éves medián időtartalon át⁵⁶. A kutatás sem mutatott kognitív előnyöket a placebohoz képest, és a metaanalízisünk is szintén a kognitív hatás hiányára mutatott rá.

Társas elfoglaltságok

A társas elfoglaltságokról feltételezik, hogy csökkentik a kognitív képességek hanyatlását, a demencia kockázatát. A társas elfoglaltságokat különböző módokon mérték fel – általában önbevallás alapján – a házassági állapot, a háztartásban élők száma, a személy szociális hálózatának nagysága, vagy egyéb szociális tevékenységben való részvétel alapján. A társas elfoglaltság és kogníció között a kutatók nem találtak mérhető összefüggést⁷.

A társas elfoglaltságot vizsgáló klinikai vizsgálatok általában más elemeket is magukba foglalnak azon kívül. Például egy általános iskolákban végzett önkéntes munkát vizsgáló előzetes kutatás nem csak új szociális hálóval, hanem új kognitív kihívásokkal és több fizikai aktivitással is

szembesítette a résztvevőket⁵⁹. Ez a multimodális megközelítés teljesen érthető, azonban nehezzé teszi a társas elfoglaltság tiszta vizsgálatát.

A kutatás követelményeinek egyetlen egy 40 hetes klinikai vizsgálat felelt meg, amit Sanghajban végeztek el, ebben volt egy társas interakciós irány és egy intervenciómentes kontroll is⁵⁴. A szociális interakció egy ‘különösen élénk’ beszélgető csoportban zajlott, amely heti háromszor egy órára találkozott egy csoportvezető irányítása alatt. Nem találtunk a társas elfoglaltság kognitív eredményeire szignifikáns hatást.

Szója izoflavonok

Az izoflavonok növényből nyert difenolikus vegyületek, amik felépítésükben hasonlítanak az ösztrogénekre. Néha ösztrogénreceptor-moduátorként csoportosítják őket, mivel a biológiai hatásaik ösztrogenikusak és antiösztroogenikusak is lehetnek az agyban és más szövetekben. Az izoflavonok fő forrása a szója, mely fontos eleme egyes ázsiai országok hagyományos étrendjének. A szója izoflavonokat vizsgálták a mellrák, a prosztatarák, a kardiovaszkuláris betegségek, a menopauzális vazomotoros tünetek, osteoporózis és más egészségügyi kérdések tekintetében. Megfigyeléses vizsgálatok olyan országokban, ahol a szójafogyasztás relatíve alacsony, nem mutattak összefüggést a kognícióval. Néhány vizsgálat olyan populációkban, ahol magasabb a szójafogyasztás, ártalmas összefüggéseket mutatott ki^{60,61}. A különböző szójatermékek kognitív hatásai eltérhetnek⁶¹.

Négy, egészséges posztmenopauzális nővel készült klinikai vizsgálat felelt meg az elvárásainknak: kettőt az USA-ban^{62,63}, egyet Hong Kongban⁶⁴ és egyet Hollandiában végeztek el⁶⁵. A mintanagyság 53-tól 313-ig terjedt, a követési idők pedig 6-tól 30 hónapig. Az aktív intervenciók 80–110 mg/nap szójából nyert izoflavon táplálékkiegészítőből álltak. Ahol pontosítottak, ott a táplálék-kiegészítők konkrétan geniszteint, daidzeint és gliciteint tartalmaztak, a szójában talált arányainak megközelítően megfelelően.

A legtöbb összehasonlítás a kezelési csoportok között nem különbözött. Egy kutatás jobb eredményt mutatott az izoflavon-csoportban⁶², egy másik pedig rosszabb teljesítményt mutatott a munkamemória-feladatban és a vizuális memória feladatban⁶³. A leghosszabb, legnagyobb kutatás nem talált kezelési hatást a globális kogníció tekintetében egy összetett neuropszichológiai tesztesomagon, de ugyanakkor jobb teljesítményt mutatott ki az izoflavon csoportnál a vizuális memória összetett mércéjén⁶³. Ebben a vizsgálatban a kezelt csoportok közötti összetett

neuropszichológiai mércék nem különböztek a kevesebb, mint 60 éves nők és a több, mint 60 éves nők között. A másodlagos analízisekben ellentétes kapcsolatot találtak az endogén szintek (a vizeleti izoflavonoidok által mérve) és az általános intelligencia (de nem az emlékezőképesség) neuropszichológiai tesztjein elért eredmények között. A metaanalízisünk szerint a szója izoflavonok javítják a memóriát, de nem javítanak a vizsgált személyek globális kognitív állapotán.

D-vitamin

A D-vitamin kifejezés több zsírolédékony szteroid derivatívát ír le, így a D3-vitamint (1,25-dihidroxicholecalciferol, vagy 1,25-dihidroxi-D-vitamin), vagy a D2-es vitamint (ergocalciferol). Kevés ételben található D-vitamin és a D-vitamin hiány gyakori a világ számos helyén⁶⁷. Az étrendi D3-vitamin a halolajokban és a megerősített tejtermékekben található meg. A legfontosabb természetes forrása a 7-hidroxikoleszterol cholecalciferollá alakítása a bőrben a napfény jelenlétében (ultraviola B). A cholecalciferol a májban 25-hidroxi-D-vitaminná alakul, ami a vesében pedig D3-vitaminná, a biológiailag aktív vegyületté. A D3-vitamin átjut az vér-agy gáton és lokálisan is szintetizálódik az agyban a D-hidroxivitaminből. A D-vitamin-receptor (mely a pajzsmirigy-hormon receptorok családjába tartozik) interakción keresztül sejt-specifikus génszabályozás történik. Ez a receptor nagy mennyiségben található meg az agyban és más szövetekben.

A 25-hidroxi-D-vitamin szérumszintjei alacsonyabbak az Alzheimer-kóros pácienseknél, mint az idősebb egészséges felnőtteknél⁶⁸ és ez az alacsonyabb szint gyengébb kognitív funkcionalitással és az Alzheimer-kór magasabb kockázatával jár⁶⁹. Egy az Institute of Medicineban megjelent beszámoló azonban nem tudta alátámasztani a D-vitamin kedvező hatásait a már korábban ismert kalcium-anyagcserében és a csontok egészségében betöltött szerepein kívül⁷⁰.

Egyetlen klinikai vizsgálat felelt meg e tekintetben a keresési feltételeinknek. Ez egy másodlagos analízis volt a WHI kalciumot és D3-vitamint (napi 400 IU D3-vitamin) placebóval összevető vizsgálatból. Számos résztvevő ezzel egyidejűleg részt vett a WHI MHT-vizsgálatában is. Egy átlagosan több, mint 7 éves követési időszak alatt az átlagos eredmények a kognitív szűrési teszten nem különböztek a kezelt csoportok között, és a neuropszichológiai teszteredmények sem mutattak eltérést az alcsoportban, amit egy mellékanalízisbe vettek bele⁷¹. A metaanalízisünk sem mutatja ki a D-vitamin kognitív hatásait.

Kognitív és fizikai aktivitások

Nem végeztünk szisztémás elemzést a kognitív és a fizikai aktivitásokról, mert ezek az életmódot érintő beavatkozások már jelentős publicitást kaptak és a közelmúltbeli metaanalízisek alapot nyújtanak az interpretációra és a következtetések levonására.

Kognitív aktivitás és kognitív tréning

A használatfüggő neurális plaszticitásra épül a tanulás, az emlékezet és a készségek megszerzése. A mentálisan serkentő tevékenységekben való részvétel potenciálisan segíteni tudja az idősebb kor miatt meggyengült kognitív képességeket. Az Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly (ACTIVE) vizsgálat részlegesen alátámasztja a “használd vagy elveszted” elvet. Ez a nagy, randomizált, közösségben élő felnőtteket érintő kutatás olyan beavatkozásokat vizsgált, amik az emlékezőképességre, a gondolkodásra és a feldolgozási sebességre fókuszáltak⁷². Az összehasonlítás egy kontrollcsoporttal történt. A tréning csoportokban történt 5 hetes időszak alatt emlékeztető alkalmakat is tartottak a résztvevők egy alcsoportjának. 2 évvel később vizsgálva minden aktív intervenció javított a kognitív képességeken a célzott területen, de a többin nem⁷². A gondolkodásra és a feldolgozási sebességre gyakorolt hatások 10 évvel később is azonosíthatóak voltak⁷³. A mindennapi élet ügyeinek intézésében a tréning nem volt előnyös hatással a kétéves ellenőrzés szerint, ugyanakkor a 10 évvel a vizsgálat után felvett önbevallások szerint a kognitív funkció kevésbé gyengült, mint a kontroll csoportban^{72,73}.

Egy nemrég szisztematikus elemzés 31 randomizált kognitív tréninget vagy mentális stimulációt vizsgáló kutatást vett alapul ismert kognitív károsodás nélküli felnőttekben vonatkozásában⁷⁴. A kontroll csoporthoz képest a kognitív tréning jelentősen javított számos esetben az emlékezőképességet mérő tesztek eredményén (arc-név visszaemlékezés, feldolgozási sebesség, általános kognitív funkcionálás). Hasonló eredményeket találtak az ezt követő metaanalízisben is.

Aerobikus fizikai aktivitás

Az aerobikus testmozgásról azt gondolják, hogy indirekt módon javítja az agy egészségét kardiovaszkuláris előnyei által és közvetlenül hat a cerebrális véráramlásra, a neurogenesisre, az agyi-eredetű neurotrofikus faktorra (BDNF) is. Biztos alapokon álló, állatkutatásokon alapuló

eredmények alátámasztják a szerepét a kognitív funkciók fenntartásában és az agyi patológiák csökkentésében az Alzheimer-kór állati modelljei esetében. A megfigyeléses vizsgálatok kiterjesztik ezeket a hatásokat az emberekre is, fordított kapcsolatot mutatva a gyakori testedzés és a kognitív hanyatlás, MCI, illetve az Alzheimer-kór között^{7,76,77}. Az aerobikus testgyakorlatról (séta), azt írják, hogy a nyújtógyakorlatokhoz képest nagyobb elülső hippokampuszmérethez vezet⁷⁸.

Egy Cochrane Collaboration áttekintés 12 randomizált vizsgálatban összegezte az aerobikus testedzés kognitív hatásait⁷⁹. A résztvevők 55 évesek, vagy idősebbek voltak. Egy intervenció sem tartott 6 hónapnál tovább. Három kutatás 6 hónapos volt, kettőben több, mint 50 résztvevő volt^{52,80}. Az első kutatás véletlenszerűen osztotta a résztvevő ülő életmódú, egészséges felnőtteket aerobikus (séta), vagy anaerobikus (nyújtógyakorlatok) intervencióra, ami szervezett osztályokban heti három alkalommal történt⁸⁰. A végrehajtó irányító folyamatok javultak a sétáló csoportban. A második egy háromágú kutatás volt amiben séta (heti egy, csoportos, illetve otthoni gyakorlatok) és egy várólistás kontroll⁵². A kutatás végén a két csoport kognitív funkciói nem tértek el egymástól. Egy 40 hetes vizsgálatban, ami nem volt a Cochrane elemzés része, a kognitív eredmények nem különböztek egy heti háromszor sétáló csoport és egy kontrollcsoport között⁵⁴. A Cochrane metaanalízis nem számolt be a kognitív előnyök jeleiről az aerobikus testedzés aktív intervenciójához hasonlítva (nyolc vizsgálat 506 résztvevővel), illetve semmilyen más intervencióhoz hasonlítva sem (hat vizsgálat, 296 résztvevő)⁷⁹. A jobb szív- és légzőrendszeri állapot nem eredményezte a kognitív állapot javulását. A szerzők konklúziója szerint az aerobikus testedzés, a kardiovaszkuláris fitneszt javító gyakorlatokat is beleértve, nem nyújt kognitív előnyöket az idősebb korú egészséges felnőtteknek.

Általános diszkusszió

Van több, az egyén személyes döntésén múló tényező, ami mérsékelheti a kognitív képességek idősebbkori hanyatlását és – bár ez ennek az áttekintésnek nem a fókusza – ugyanakkor csökkentheti a demencia veszélyét a jobb kognitív állapot és az agyi egészség megőrzése révén. Sajnálatos módon a rendelkezésünkre álló adatok egyelőre sok területen hiányosak. Ez nem csak az orvosi és pszichiátriai zavarokkal, a legtöbb vényre kapható gyógyszerrel és a fiatalkori hatásokkal kapcsolatban igaz⁷, hanem az egyéni döntés által módosítható, ebben az áttekintésben figyelembe vett faktorokkal kapcsolatban is. A metaanalízisünkben mindössze négy, valamilyen

intervenciót vizsgáló elemzés tartalmazott három vagy ennél több klinikai vizsgálatból adatokat (omega-3 többszörösen telítetlen zsírsavak, MHT, szója izoflavonok). A széles konfidencia intervallumok egyes kezelési hatásoknál (1. ábra) a kutatások kis számát és a minták relatíve kis méretét tükrözik.

A metaanalízisünkben figyelembe vett legtöbb intervenció nem igazolta klinikailag jelentős hatást az általános kogníciós képességek és az emlékezőtehetség megőrzését illetően, és egy sem írt le olyan igazolható hatást, amit nagyként vagy akár közepesként lehetne értékelni. A mediterrán étrend kognitív hasznosságát csupán egy vizsgálat támasztotta alá, két kutatási helyről származó adattal. Nehéz megmondani, hogy ennek a többrétű táplálkozási típusrendszernek mely komponensei járultak hozzá a megfigyelt előnyhöz. Tekintve, hogy az étrendi kutatásnak csak olívaolajra vonatkozó részében volt regisztrálható jelentős javulás, elképzelhető, hogy az eredmény nem általánosítható a mediterrán étrend más változataira.

A tai chi gyakorlat szintén az előtérbe került, mint a kognitív állapot hanyatlásán javítani képes intervenció. E tekintetben csak két, előírásainknak megfelelő kutatást azonosítottunk be. A tai chi-t mindfulness beavatkozásként kategorizáltuk, de ez a keleti gyakorlat ezen túlmenően aerobikus aktivitást, alacsony és közepes intenzitású készségek tanulását és társas együttlétet is biztosít az elsajátítása és gyakorlása során. A szója izoflavonoknak az emlékezőképességre (de nem az globális kognitív képességekre) gyakorolt hasznos hatása és a kognitív tréning hatása ígéretes kutatási útvonalak lehetnek. Ki kell emelni, hogy az izoflavon-kutatások során csak nőket vizsgáltak. A mért magas izoflavon szintek ezekben a pilot vizsgálatokban hasonlóak a számos ázsiai ország étrendjeiben megtalálható szintekhez, jóval magasabbak a nyugati étrend megszokott izoflavon-szinteknél⁸¹. Az MHT eredményei alátámasztják az ajánlásokat, melyek szerint az MHT nem képes javítani az idősödésből fakadó szellemi hanyatlás mértékét és annak mérséklésére nem ajánlott használni^{82,83}. Ugyanakkor fontos felismerni, hogy kevés MHT-s klinikai vizsgálat terjedt ki fiatalabb posztmenopauzális nőkre és egy sem fókuszált specifikusan a legnagyobb női csoportra, ahol az MHT indikált: a mérsékeltől súlyosig terjedő vazomotoros tünetekkel élő nőkre. Az eredményeinknek vannak korlátjai. Nem tudtuk figyelembe venni az összes egyedileg módosítható rizikófaktort és lehet, hogy a keresési stratégiánk nem talált rá az összes, kritériumainknak megfelelő kutatásra sem. Egy beavatkozás csökkentheti a demencia kockázatát anélkül, hogy specifikusan a kognitív funkcióknak a korosodással együttjáró hanyatlásán javítana. A kisebb kutatások kizárása annak érdekében, hogy a publikációs torzítást csökkentsük, más

torzításokat eredményezhetett és nem értékeltük ki formálisan a kutatásminőségeket. Lehetséges, hogy az egy beavatkozásra fókuszáló megközelítésünk nem veszi kellő mértékben figyelembe a multimodális vagy kombinált megközelítéseket⁸⁴. A kognitív képességek hanyatlása nem a középkorú embereknél kezdődik⁸⁵ és egyes egyénileg módosítható beavatkozások hatásai is nagyobbak lehetnek, ha korábbi életszakaszban kerül rájuk sor.

Arra a következtetésre jutottunk, hogy az egyéni választások tudják a legnagyobb mértékben csökkenteni a kognitív képességek életkorfüggő romlását. A jótékony hatások, ahol jelen vannak, valószínűleg szerények, azonban potenciálisan fontosak. Mindazonáltal nem teszünk specifikus ajánlásokat a jelentős hatékonyság egyértelmű bizonyítékainak hiányában. Bizonyos kutatások, különösen az étrendi faktorokra, a kognitív aktivitásra és a multimodális szabadidős tevékenységek, mint a tai chi gyakorlatok hatására irányuló vizsgálatok, a továbbiakban különösen indokoltak.

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönjük Rachael Smith-nek és Barbara C. Henderson-nak a segítségek az adatok ellenőrzésében.

Összeférhetetlenség: Philippe Lehert, Eef Hogervorst és Victor Henderson nem jelentenek be összeférhetetlenségi okokat a kutatással kapcsolatban. Paulina Villaseca tiszteletdíjat kapott a GlaxoSmithKline Tanácsadó Testületében végzett munkájáért és előadásokért. Pauline Maki konzulensként dolgozott a Novennél, az Abbottnál, és a Pfizernél.

Pénzügyi támogatás: National Institutes of Health R01AG034639 és P50AG047366 támogatásai.

References

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–

