

## **Los factores de riesgo modificables individualmente para mejorar el envejecimiento cognitivo: una revisión sistemática y meta-análisis**

*P. Leher, P. Villaseca<sup>\*</sup>, E. Hogervorst<sup>†</sup>, P. M. Maki<sup>‡</sup> y V. W. Henderson<sup>\*\*</sup>*

Facultad de Economía de la Universidad Católica de Lovaina (UCL Mons), Mons, Bélgica y el Departamento de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Melbourne, Australia; <sup>\*</sup> Departamento de Endocrinología de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; <sup>†</sup> Cognitiva Aplicada Investigación, Escuela de Deporte, Ejercicio y Ciencias de la Salud de la Universidad de Loughborough, Loughborough, Leicestershire, Reino Unido; <sup>‡</sup> Departamentos de Psiquiatría y Psicología de la Universidad de Illinois en Chicago, Chicago, Illinois; EE.UU.; <sup>\*\*</sup> Departamentos de Investigación y Políticas (Epidemiología) Salud y de Neurología y Ciencias Neurológicas de la Universidad de Stanford, Stanford, California, EE.UU.

Palabras clave: COGNICIÓN, LA ACTIVIDAD COGNITIVA, ENVEJECIMIENTO COGNITIVO, DEHIDROEPIANDROSTERONA, ÁCIDO FÓLICO, GINKGO BILOBA, MENOPAUSIA TERAPIA HORMONAL, ISOFLAVONAS, DIETA MEDITERRÁNEA, MEMORIA, META-ANÁLISIS, MINDFULNESS, OMEGA-3 LOS ÁCIDOS GRASOS, EL EJERCICIO FÍSICO, EL COMPROMISO SOCIAL, REVISIÓN SISTEMÁTICA, TAI CHI, VITAMINA B12, VITAMINA D

Correspondencia: Profesor V. W. Henderson, de la Universidad de Stanford, 259 Campus Drive, MC 5405, Stanford, CA 94305 a 5405, EE.UU.; correo electrónico: [vhenderson@stanford.edu](mailto:vhenderson@stanford.edu)

Este artículo fue publicado en la edición de octubre 2015 de *Climacteric: Climacteric* 2015;18:678–89

(c) 2015 International Menopause Society

## **ABSTRACTO**

Un número de factores de salud y estilo de vida se cree que contribuyen a la disminución cognitiva asociada con la edad, pero no puede ser fácilmente modificado por el paciente individual. Se identificaron 12 intervenciones modificables individualmente que pueden ser implementadas durante la mediana edad o más tarde con el potencial para mejorar el envejecimiento cognitivo. Para diez de ellos, hemos utilizado las bases de datos PubMed para una revisión sistemática de larga duración (al menos 6 meses), los ensayos aleatorizados y controlados en la mediana edad y adultos mayores sin demencia o deterioro cognitivo leve con medidas objetivas de rendimiento neuropsicológico. El uso de la red de meta-análisis, se realizó una síntesis cuantitativa de la cognición global (resultado primario) y la memoria episódica (resultado secundario). De 1.038 publicaciones identificadas mediante la estrategia de búsqueda, se incluyeron 24 ensayos elegibles en el meta-análisis de redes. Los resultados sugieren que la dieta mediterránea suplementada con aceite de oliva y el ejercicio de tai chi puede mejorar la cognición global, y la dieta mediterránea además de suplementos de aceite de oliva y de isoflavonas de soja puede mejorar la memoria. Los tamaños del efecto no eran más que pequeñas diferencias de medias estandarizadas (0,11 a 0,22). El entrenamiento cognitivo puede tener un beneficio cognitivo. La mayor parte de forma individual factores de riesgo modificables aún no se han estudiado adecuadamente. Llegamos a la conclusión de que algunas intervenciones que pueden ser auto-iniciados por mitad de la vida sana y los adultos mayores pueden mejorar el envejecimiento cognitivo.

---

## **INTRODUCCIÓN**

Cada uno de nosotros es responsable de nuestra propia salud, y muchos aspectos del envejecimiento saludable se encuentran bajo nuestro control directo. Con razón, se nos amonesta a dejar de fumar, hacer ejercicio regularmente y utilizar protector solar. La preocupación con la memoria y las habilidades cognitivas son cada vez más comunes en la mediana edad y la edad adulta mayor. Para envejecimiento cognitivo, consejos abundan, pero es menos seguro de lo que el individuo puede hacer para mantener o mejorar las capacidades mentales. El propósito de esta revisión sistemática es evaluar la evidencia sobre (a) los factores de riesgo comunes, modificables para (b) el envejecimiento cognitivo que se (c) en gran parte bajo el control personal del individuo y (d) se puede implementar en la mediana edad o posteriormente.

No nos centramos directamente en factores relacionados con el riesgo de demencia. Las intervenciones que podrían impedir el envejecimiento cognitivo no son necesariamente idénticas a los que podrían reducir el riesgo de la enfermedad de Alzheimer u otra demencia. Hay factores de riesgo, sin embargo, compartidos. Por otra parte, una intervención que mejora el envejecimiento cognitivo se esperaría que al mismo tiempo para reducir la probabilidad de demencia mediante el aumento de la reserva cognitiva, la mejora de la salud del cerebro, o ambos<sup>1</sup>. Reserva cognitiva se ve reforzada por el aumento de la capacidad, la eficiencia o la redundancia de las áreas del cerebro y las vías neurales se utiliza cuando una tarea cognitiva es ejecutada<sup>2</sup>. El nivel educativo, por ejemplo, se asocia con un menor riesgo de demencia<sup>3</sup>. La salud del cerebro podría ser impulsado por la mejora de la microcirculación, reduce el estrés oxidativo, el despacho glymphatic mejorada de metabolitos tóxicos, y otros mecanismos.

### **Envejecimiento cognitivo, deterioro cognitivo leve y demencia**

Las capacidades cognitivas cambian con el tiempo de vida, y actuaciones en muchos – pero no todos – cognitiva tareas muestran descenso durante la mediana edad y la edad adulta mayor. La forma más grave de deterioro cognitivo es la demencia, también referido como importante deterioro neurocognitivo. La demencia es causada por patologías específicas del cerebro, tales como las placas neuríticas y ovillos neurofibrilares de la enfermedad de miocardio o cerebral característica de la demencia Alzheimer debido a la enfermedad vascular cerebral. En la mayoría de casos, la demencia está precedida por una etapa de declive más suave (deterioro cognitivo leve, o MCI)<sup>4</sup>, donde la carga patológica general es menos grave que en la demencia.

Envejecimiento cognitivo representa disminución en ausencia de patologías específicas de demencia. Los procesos fisiológicos subyacentes no están bien caracterizados, pero no se cree que eventuate en la demencia, coexistentes patologías demencia ausentes. Envejecimiento cognitivo y MCI, sin embargo, no siempre son fáciles de distinguir, y por la décima década de la vida algún grado de patología demencia es casi universal.

### **La mediana edad y más allá**

Nuestro análisis se centran en las intervenciones que se pueden implementar en la mediana edad o temprano, un momento en que se acentúan las preocupaciones cognitivas, y, presumiblemente, antes de que haya evidencia de deterioro patológico indicativo de MCI o

demencia. Incluimos hombres como a las mujeres, porque – además de las exposiciones hormonales – muchos factores de riesgo modificables pertenecen a ambos sexos, y muchos ensayos clínicos todavía no reportan resultados separados para mujeres y hombres.

Para las mujeres, la mediana edad se conceptualiza a comenzar con la transición a la menopausia, como la fase reproductiva de la vida de una mujer llega a su fin. La menopausia natural, definida con carácter retroactivo a los 12 meses de amenorrea<sup>5</sup>, se produce a una edad promedio de 51 años, y el ciclo menstrual irregularidad característica de la transición a la menopausia comienza en promedio unos 4 años antes. Para los hombres, en las reducciones en la testosterona gonadal ocurren gradualmente a lo largo vida<sup>6</sup> adulto, la mediana edad podría decirse algo arbitrariamente para comenzar a los 50 años para las mujeres y los hombres, la mediana edad continúa hasta los 65 años, el umbral tradicional para la edad adulta mayor.

### **Factores de riesgo modificables individualmente**

En su informe exhaustivo sobre la prevención de la enfermedad de Alzheimer, MCI y el deterioro cognitivo, Williams y colegas<sup>7</sup> abordaron una amplia gama de exposiciones e intervenciones. Un número de factores identificados en sus análisis son de importación de salud pública aún no ofrecen oportunidades significativas para los individuos en riesgo en la mediana edad o más.

Este dilema es especialmente cierto para las condiciones médicas. Trastornos importantes considerados por Williams y sus colegas, como la diabetes mellitus, la hipertensión, la hiperlipidemia y la depresión, requieren un tratamiento independientemente de cómo la enfermedad podría – o tal vez no – impactar envejecimiento cognitivo. Para la mayoría de los medicamentos con receta, las opciones para los pacientes individuales son igualmente limitados. Perfiles de efectos secundarios y las preferencias personales pueden ayudar a la selección de guía, pero la decisión de si debe o no tratar por lo general no está abierto a discusión. El hábito de fumar se puede ver de forma análoga. Este factor de forma de vida está fuertemente asociado con la enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, cáncer de pulmón, y la mortalidad general. Exhortaciones de salud pública para dejar de fumar serán en gran parte no afectada por consideraciones cognitivas. El fumador persona ya sabe que debe parar.

Williams y colegas<sup>7</sup> también discuten los factores sociales asociados con la salud cognitiva. Algunos, sin embargo, no puede ser abordado por la mediana edad y adultos mayores. Uno de

entorno de la primera infancia no es modificable en la edad adulta. Las decisiones más importantes en materia de educación o la ocupación se hacen mucho antes de la mediana edad. Estado civil puede cambiar a cualquier edad, pero parece difícil de modificar en función de las preocupaciones cognitivas.

La mitad de la vida o más adultos, sin embargo, tiene un control directo sobre muchas de las prácticas de estilo de vida y factores nutricionales. Además, la terapia hormonal para la menopausia (MHT) es una notable excepción a la naturaleza no discrecional de los medicamentos recetados. Por su indicación más común – el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos – su uso es a menudo visto como discrecional. Hay formas alternativas de terapias<sup>8</sup> farmacológico y no farmacológico, que a menudo se recomiendan en preferencia a MHT. Decisión informada de la mujer es cada vez más el factor crítico en si MHT se prescribe.

### **Selección factor de riesgo**

Sobre la base de estas consideraciones, se identificaron 12 factores modificables individualmente. Para diez de ellos, se realizó una revisión sistemática y síntesis cuantitativa. Para otros dos, que se basó en los metanálisis recientemente publicados (Tabla 1). Cada intervención seleccionada puede ser implementado durante o después de la mediana edad. Para cada uno, la pregunta clave era: "¿Cuáles son los efectos cognitivos de la intervención? ". Debido al azar, ensayos controlados proporcionan la evidencia más fuerte de la causalidad, las recomendaciones sistemáticas y síntesis se basaron en los resultados de los ensayos clínicos. Utilizamos otras pruebas, incluyendo los resultados de la observación longitudinal y revisiones sistemáticas previas, para enmarcar los temas y discutir nuestros resultados.

## **MÉTODOS**

### *Enfoque*

Se da nuestra aproximación por debajo y se resume en la Tabla 2.

### *Evidencia*

Búsquedas sistemáticas se basaron en estudios aleatorizados, controlados con una sola intervención activa y un placebo o comparador presumiblemente inactiva. Cuando el cegamiento era factible – por ejemplo, cuando la intervención fue un medicamento recetado o

**Tabla 1** Personalmente modificable, la mediana edad y las intervenciones de la vida de más edad con el potencial para mejorar el envejecimiento cognitivo

<i>Factor</i>	<i>Clasificación</i>
Los suplementos de vitamina B*	Suplemento nutricional
Dehidroepiandrosterona	Suplemento nutricional por medicamentos recetados <sup>†</sup>
Estraccto de Ginkgo biloba	Suplemento nutricional
Dieta mediterránea	Factores de dieta
Terapia hormonal para la menopausia <sup>‡</sup>	Medicamentos recetados
Atención plena	Lifestyle
Los ácidos grasos omega-3 poliinsaturados	Factor de dieta o de suplementos nutricionales
El compromiso social	Estilo de vida
Isoflavonas de soja**	Factor de la dieta o de suplementos nutricionales
Los suplementos de vitamina D <sup>††</sup>	Suplemento nutricional
La actividad cognitiva y ejercicio	Lifestyle
La actividad física (ejercicio aeróbico)	Lifestyle

\*, Ácido fólico, vitamina B12, y/o vitamina B6, no parte de un suplemento nutricional o multivitamínico en sentido amplio; †, suplemento dietético en los EE.UU., control de fármacos en la mayoría de los otros países; ‡, oral, transdérmica o parenteral, excluye (vaginales) formulaciones tópicas; \*\*, productos alimenticios de soja o suplementos de isoflavonas de soja; ††, no parte de un suplemento nutricional o multivitamínico en sentido amplio

nutricional – buscamos la confirmación de que estaban cegados participantes y evaluadores. Dónde participante cegamiento no fue posible – por ejemplo, el ejercicio de tai chi o la dieta mediterránea – necesitábamos cegados evaluación de resultados. Para reducir publicaciones parciales<sup>9</sup>, requerimos evaluables resultados de al menos 50 participantes en el ensayo. Porque estábamos interesados en largo plazo, beneficio cognitivo sostenido, requerimos por lo menos 6 meses entre la iniciación de intervención y la evaluación de resultados.

### *Características de los participantes*

Los participantes de los ensayos elegibles fueron la mediana edad o mayores, reclutados de una población sana en general, y sin MCI, demencia o un trastorno médico específico. Permitimos las poblaciones en riesgo (por ejemplo, concentraciones séricas elevadas de

---

**Tabla 2** Criterios de inclusión y exclusión para la revisión sistemática

---

<i>Categoría</i>	<i>Criterios</i>
Estudio de las poblaciones	De mediana edad y adultos mayores mujeres o los; extraída de una población general sana en general; sin demencia o deterioro cognitivo leve
Tamaño de la muestra	Al menos 50 participantes con resultados evaluables
Intervenciones	Ver texto y la Tabla 1
Duración	6 meses o más
Evaluación de resultados	Cambio en la cognición, con base en pruebas neuropsicológicas objetivas, cuantitativas*
Resultado cognitivo primario	Cognición global: sobre la base de todas las pruebas neuropsicológicas disponibles, incluyendo las pruebas de memoria episódica, la inteligencia general, y la cognición cribado
Resultado secundario cognitivo	Memoria episódica: basado en pruebas de aprendizaje verbal o no verbal y la memoria (inmediata y retardada, recuerdo de la información supraspan, incluyendo el reconocimiento y el recuerdo incidental) <sup>†</sup>

---

\* , Pruebas de inteligencia "premórbido", excluidos como las pruebas de vocabulario o la pronunciación de las palabras ortográficamente irregulares y tareas conceptualizado principalmente como no cognitivas, tales como los dedos tocando; <sup>†</sup>, ejemplos son la prueba de retención visual de Benton, California Verbal Learning Test, Hopkins Verbal Learning Test, y-pares asociados de aprendizaje. La inteligencia general abarcó pruebas de memoria de trabajo, la función ejecutiva, la memoria semántica, la velocidad de percepción, y visuoconstruction. Ejemplos de pruebas de detección cognitivas (cognición cribado) son el Mini Examen del Estado Mental y la Entrevista de teléfono de Estado Cognitivo

---

homocisteína) sin enfermedad de órganos diana (por ejemplo, derrame cerebral). Para muestras con los adultos más jóvenes, la media de edad tuvo que ser por lo menos 50 años. Se consideraron los estudios de las mujeres, los hombres, y de ambos sexos combinados. La mayoría de los ensayos incluyeron hombres y mujeres; muy pocos proporcionado los datos de resultado cognitivo sexo-específicas que permitirían un examen de las posibles interacciones de sexo. Para las intervenciones hormonales, estábamos interesados en la posibilidad de que la edad de una mujer o la proximidad temporal de la menopausia podrían modificar los efectos

de la intervención. Pocos ensayos proporcionaron estos datos, sin embargo, y no fueron capaces de abordar los problemas de sincronización de una manera sistemática.

#### *Estrategia de búsqueda y extracción de datos*

Se realizaron búsquedas en las bases de datos PubMed hasta mayo de 2015 para identificar ensayos elegibles en cualquier idioma, siempre y cuando un resumen en idioma Inglés estaba disponible. Para identificar otros ensayos clínicos, se examinaron las listas de referencias de los ensayos adquiridos y los recientes meta-análisis. Medical Subject Heading (MeSH) los términos de búsqueda y palabras clave para las búsquedas están en la Tabla Suplementaria S1, que se pueden encontrar en línea en <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>.

Usando preespecificados de inclusión y exclusión de criterios, los títulos y resúmenes fueron examinados para su posible relevancia. Las pruebas neuropsicológicas se clasificaron como las pruebas de memoria o inteligencia general o como pruebas de detección cognitivos (Tabla 2). Pruebas de memoria fueron conceptualizados como representando funciones cognitivas mediadas por el hipocampo y áreas del lóbulo temporal medial adyacentes, y las pruebas de inteligencia generales como representación de las funciones mediadas por neocortical corteza de asociación. Revisión pruebas cognitivas eran instrumentos relativamente cortas que incorporan tanto la memoria y elementos de inteligencia general. Los datos de los informes publicados se resumieron en tablas de evidencia por un revisor y verificados por un segundo. Otros estudios se revisaron cualitativamente.

#### **Síntesis de los datos**

Nos centramos en las medidas continuas de la función cognitiva. Clasificaciones categóricas sobre la base de puntos de corte son a menudo arbitraria, de incierta relevancia clínica, y no toman ventaja de la gama completa de la información contenida dentro de una medida continua. Aunque clasificaciones categóricas como la transición a MCI son clínicamente significativa, por lo general implican la evaluación de los procesos cognitivos y no cognitivos. La transición también implica procesos patológicos específicos, como los vinculados a la enfermedad<sup>10</sup> de Alzheimer. Estábamos interesados en declive cognitivo independiente del cambio no cognitivo y sin vínculos implícitos a patologías inferidos. Nuestro objetivo primario fue la cognición global derivado de todos los resultados de las pruebas



neuropsicológicas. Nuestro resultado fue la memoria secundaria basa tanto en pruebas verbalmente mediados de la memoria episódica y en pruebas menos susceptibles a las estrategias de codificación y recuperación verbales. Reconocemos que algunas intervenciones podrían haber relativamente aislado, los efectos específicos de dominio, o que algunos efectos pueden ser positivos dentro de un dominio cognitivo y neutral o negativo en otro. Sin embargo, nos preocupa especialmente con el beneficio neto o daño de una intervención en el funcionamiento cognitivo general y, en segundo lugar, en las habilidades generales de memoria.

### **Métodos de estadística**

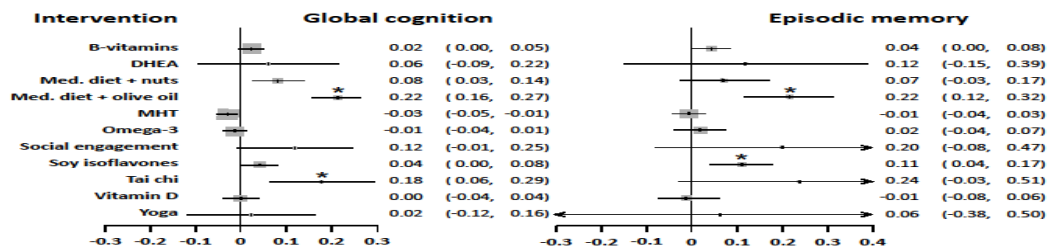
Llevamos a cabo una red de meta-análisis para examinar los efectos de los factores de riesgo modificables de forma individual en los resultados cognitivos. Este enfoque combina información de múltiples ensayos que comparan dos o más intervenciones para un trastorno dado y ofrece comparaciones indirectas entre las intervenciones en diferentes estudios<sup>11</sup>, se identificaron<sup>12</sup>. Las pruebas neuropsicológicas como proporcionar memoria (resultado secundario), la inteligencia general o cribado de los resultados de las pruebas cognitivas (ver Tabla 2 para los ejemplos). Nuestro resultado primario (cognición global) utilizó los resultados de todas las pruebas. Dentro de cada estudio, las diferencias del tamaño del efecto se ajustaron para tener en cuenta múltiples comparaciones y los puntos finales. Para cada intervención-control activo, se calcularon las diferencias de medias estandarizadas (tamaño del efecto) y los errores estandarizados ajustados. Los tamaños del efecto de al menos 0,2 pero menos de 0.5 se describen generalmente como "pequeño". Presentamos ( $p$  de dos colas  $< 0,05$ ) las diferencias de medias estandarizadas nominalmente importantes  $\geq 0,1$  con potencial relevancia clínica, y describimos estas diferencias como muy pequeña (0,1 a  $<0,2$ ) o pequeño (0,2 a  $<0,5$ ). Nuestro enfoque inicial utilizado modelos de efectos fijos, bajo el supuesto de que las intervenciones tendrían efectos comparables sobre los resultados cognitivos en otras poblaciones de mediana edad sanos y poblaciones mayores. Se utilizó un modelo de efectos aleatorios en análisis de<sup>13</sup> sensibilidad. Los análisis estadísticos se realizaron mediante paquetes estadísticos R (liberar 3.2.0) y la Netmeta<sup>14</sup> meta-biblioteca.

## RESULTADOS

De las 1038 publicaciones identificadas mediante la estrategia de búsqueda (véase el cuadro complementario S1, que se encuentra en línea en <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>), 24 ensayos clínicos elegibles fueron incluidos en el meta-red análisis, con 490 brazos de tratamiento para tres grupos de variables de evaluación cognitivas (memoria, inteligencia general, la tamización en cognición).

Un gráfico en embudo del efecto del tratamiento en comparación con el error estándar del efecto del tratamiento mostró una distribución equilibrada, como prueba de la ausencia de sesgo de publicación. Los resultados de los modelos de efectos fijos para la memoria, la inteligencia general y cribado cognición no indicaron heterogeneidad entre los estudios (Cochran Q:  $p = 0,21$  a  $0,91$ ;  $I^2 = 0,0$  a  $8,4\%$ ,  $\tau^2 < 0,001$  a  $0,0012$ ); los resultados fueron similares para la cognición global (Cochran Q:  $p = 0,31$ ;  $I^2 = 4\%$ ,  $\tau^2 = 0,0004$ ). Hallazgos similares para la memoria, la inteligencia general y la cognición cribado justifican una puesta en común general de la red (Kendall coeficiente de correlación =  $0,91$ ; buena consistencia interna ( $\alpha$  de Cronbach =  $0,89$ ); el 73% de la varianza explicada por el primer componente principal en un análisis de componentes principales). Los resultados de los modelos de efectos aleatorios eran prácticamente idénticas a las de los modelos de efectos fijos (ver cuadros suplementarios S2 y S3, que se encuentran en línea en <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>). Algunas de las conclusiones de las dos dietas mediterráneas y dos intervenciones de atención plena (tai chi y yoga) diferían significativamente entre sí y se describen por separado.

La mayoría de las intervenciones no tuvieron un efecto significativo sobre cualquier resultado cognitivo (resultados para la cognición global y la memoria se muestran en la Figura 1). Dos tenían importantes efectos positivos sobre la cognición global que eran pequeñas (dieta mediterránea + aceite de oliva: diferencia de medias estandarizada  $0,22$ ; IC del 95%:  $0,16$  a  $0,27$ ) o muy pequeños (ejercicios de tai chi: diferencia de medias estandarizada  $0,18$ ; IC del 95%:  $0,06$  hasta  $0,29$ ). Dos intervenciones tuvieron pequeña (dieta + aceite de oliva del Mediterráneo: diferencia de medias estandarizada  $0,22$ ; IC del 95% desde  $0,12$  hasta  $0,32$ ) o muy pequeños (los suplementos de isoflavonas de soja: diferencia de medias estandarizada  $0,11$ ; IC del 95%,  $0,04$ – $0,17$ ) efectos positivos en la memoria. Nominalmente se observaron diferencias significativas en la cognición global por debajo de nuestro umbral de potencial



**Figura 1** Los resultados del meta-análisis de redes. Modelo de efectos fijos. Diferencias tabuladas medias estandarizadas y los intervalos de confianza del 95% por la intervención de (cognición global) primario y (memoria episódica) los resultados secundarios. Los asteriscos (\*) indican intervenciones con nominalmente significativa-tamaño del efecto estima  $\geq 0,1$ . DHEA, dehidroepiandrosterona; Med. dieta, la dieta mediterránea; MHT, la terapia hormonal para la menopausia; Omega-3, omega-3 los ácidos grasos

relevancia clínica de MHT (negativo: diferencia de medias estandarizada -0,03; IC del 95%: -0,05 a -0,01), las isoflavonas de soja (positivo: diferencia de medias estandarizada 0,04; IC del 95%: 0,002–0,08) y la dieta + frutos secos mediterráneos (positivas: diferencia de medias estan).

## DISCUSIÓN

### Vitaminas B

Existe una relación interesante entre la homocisteína, vitaminas del grupo B, y el deterioro cognitivo. La homocisteína es un aminoácido que contiene azufre derivado de la metionina. Los niveles circulantes aumentan con la edad, y los niveles más altos de homocisteína están asociados con varios trastornos importantes, incluyendo la enfermedad coronaria y la enfermedad de Alzheimer. La vitamina B12 (cobalamina), ácido fólico (vitamina B9), y vitamina B6 (piridoxina) son cofactores en la conversión de metionina a homocisteína. Niveles sanguíneos más bajos de ácido fólico y vitamina B12 se asocian con enfermedad<sup>15</sup> de Alzheimer, y los suplementos de vitamina B reducen niveles de<sup>16</sup> homocisteína.

A pesar de algunos resultados alentadores – por ejemplo, menos atrofia cerebral en pacientes con DCL tratados con ácido fólico y vitamina B12<sup>17</sup> – puntos finales cognitivos en los ensayos aleatorios han sido a menudo nula, tanto para los pacientes con demencia y para adultos con cognición<sup>18</sup> normal.

Cuatro ensayos clínicos cumplieron con los criterios de búsqueda, llevadas a cabo en períodos de 2 o 3 años<sup>19-22</sup>. A cada uno se limita a los adultos mayores; participantes en tres ensayos fueron preseleccionadas sobre la base de la homocisteína en plasma elevada. Las intervenciones activas eran folato (400–2000 mg; cuatro ensayos) y vitamina B12 (400 o 500 mg, tres ensayos) y vitamina B6 (10 o 25 mg, dos ensayos). Las intervenciones de vitamina B bajaron efectivamente los niveles de homocisteína. Un ensayo informó mejora de la memoria y otras habilidades cognitivas con suplencia de<sup>19</sup> folato, y tres reportó ningún efecto cognitivo con el uso de de vitamina B<sup>20-22</sup>. Nuestra meta-análisis indicó ningún beneficio para la cognición global o la memoria.

### **La dehidroepiandrosterona**

La dehidroepiandrosterona (DHEA) es un esteroide débilmente androgénica secretada por la corteza adrenal. Pequeñas cantidades también se producen dentro del cerebro. Es un intermediario en la biosíntesis de andrógenos y estrógenos. DHEA o su ester sulfato ha sido promocionado como una super-hormona y como una hormona anti-envejecimiento. Es el esteroide más abundante en circulación, y los niveles en las mujeres y los hombres disminuyen drásticamente con la edad. El interés en la DHEA tiene especial interés en los EE.UU., donde se clasifica como un suplemento dietético y se pueden comprar sin receta médica. En la mayoría de los países, está disponible sólo con receta médica, incluyendo el Reino Unido, donde se regula como una droga de Clase C.

Una revisión Cochrane concluyó que la evidencia no apoya un efecto beneficioso de la suplementación de DHEA sobre la función cognitiva de mediana edad o adultos mayores sin demencia<sup>23</sup>. Un ensayo clínico cumplieron con los criterios de búsqueda. En este 12 meses estudio en Estados Unidos, los hombres y mujeres de mediana edad y mayores 225 fueron asignados al azar a la DHEA 50 mg al día o placebo<sup>24</sup>. De acuerdo con la interpretación de los autores del estudio, hemos identificado ningún beneficio cognitivo.

## **Ginkgo biloba**

Ginkgo biloba se extrae de las hojas del árbol *Ginkgo biloba*, que se describe como un fósil viviente sin relación con otras especies de árboles existentes. El extracto se comercializa como un suplemento dietético, a menudo con afirmaciones de que aumenta la memoria. Se ha probado en pacientes con MCI y demencia, así como el envejecimiento cognitivo. Ensayos más pequeños encontraron extracto de Ginkgo biloba prometiendo estabilizar o reducir el deterioro en los pacientes con deterioro cognitivo con síntomas<sup>25</sup> neuropsiquiátricos. Sin embargo, muy grandes ensayos clínicos en los EE.UU. y Francia no encontraron evidencia de que el Ginkgo biloba reduzca la incidencia de demencia en un periodo<sup>26,27</sup> de 5 o 6 años.

Menos estudios han evaluado los efectos de Ginkgo biloba sobre el envejecimiento cognitivo. El deterioro cognitivo se evaluó como un resultado secundario en la Evaluación de Ginkgo estudio de<sup>27</sup> memoria. El estudio incluyó a más de 3.000 adultos residentes en la comunidad de entre 72 años y mayores. La cohorte de estudio incluyó a pacientes con deterioro cognitivo leve, así como participantes cognitivamente normales. En comparación con el placebo, extracto de Ginkgo biloba más de 6 años no redujo la disminución de la memoria u otras funciones<sup>28</sup> cognitivas. Un ensayo clínico habría conocido de otra manera con los criterios de elegibilidad, salvo que los datos no se encontraban en una forma que podríamos extraer para el análisis cuantitativo. Este estudio estadounidense de 42 meses de 118 participantes cognitivamente normales más de 84 años de edad no encontró diferencias significativas en el declive de la memoria entre los participantes asignados a Ginkgo biloba o placebo<sup>29</sup>.

## **Dieta mediterránea**

La dieta mediterránea es una promesa como un enfoque aceptable para la remediación de envejecimiento cognitivo. No hay una dieta mediterránea específica. Más bien, la dieta refleja los patrones tradicionales de consumo de alimentos en Grecia, sur de Italia, España y Portugal. Las características incluyen relativamente grandes proporciones de peces y relativamente bajas proporciones de carne; ácidos grasos insaturados tales como los encontrados en aceite de oliva; legumbres, frutas, verduras, granos y cereales en estado bruto; cantidades moderadas de queso, yogur y otros productos lácteos; y cantidades moderadas de vino. La investigación observacional sugiere que una mayor adherencia a la dieta mediterránea se asocia con un menor riesgo de MCI y enfermedad de Alzheimer<sup>30</sup>. En el Estudio de Salud de Enfermeras, la

adherencia a largo plazo a una dieta mediterránea se asoció con moderadamente mejor conocimiento pero no estaba relacionado con cambio<sup>31</sup> cognitivo.

Un ensayo clínico cumplieron con los criterios de búsqueda. Este fue un estudio multicéntrico de más de 1000 participantes españoles de entre 55 a 80 años con diabetes u otros factores de riesgo cardiovascular. Los participantes fueron asignados al azar a uno de dos versiones de la dieta mediterránea (suplementada con aceite de oliva virgen extra (dieta mediterránea + aceite de oliva) o frutos secos (dieta mediterránea + frutos secos)) o a una dieta baja en grasas control de la dieta. En el sitio de estudio Navarra, la función cognitiva se proyectó 6,5 años después de la aleatorización<sup>32</sup>, con pruebas detalladas en un subconjunto de los participantes<sup>33</sup>. En el sitio de Barcelona, se administraron pruebas neuropsicológicas al inicio y unos 4 años después<sup>34</sup>. Un número considerable de participantes se perdieron durante el seguimiento o excluidos. En comparación con la dieta baja en grasa, se reportaron dos dietas mediterráneas para mejorar aspectos de la función cognitiva. Nuestra meta-análisis sugiere la cognición global y una mejor memoria con la dieta mediterránea + aceite de oliva.

### **La terapia hormonal para la menopausia**

Después de la menopausia, el agotamiento de los folículos ováricos conduce a reducciones permanentes en los niveles de estrógenos y progesterona en circulación, aunque pequeñas cantidades se siguen realizando en el cerebro. Estos cambios hormonales pueden afectar a los procesos neuronales relacionadas con la cognición y procesos patológicos relacionados con la enfermedad de Alzheimer.

Quejas cognitivas son comunes durante la mediana edad, y la transición a la menopausia puede representar un momento de vulnerabilidad<sup>35</sup> cognitivo. Es controvertido si MHT, un estrógeno sistémico con o sin un agente progestacional, beneficios o daños en las habilidades<sup>36</sup> cognitivas. Una controversia relacionada concierne efectos MHT sobre la enfermedad de Alzheimer. Pruebas de ensayos clínicos de la Mujer Iniciativa de Salud (WHI) indica que MHT aumenta el riesgo de demencia en las mujeres después de los 65 años, mientras que el uso observacional MHT enlace de datos a edades más tempranas a la reducción riesgo<sup>37-39</sup> Alzheimer.

Se identificaron seis ensayos elegibles para su revisión y síntesis cuantitativa. Todas las mujeres que participan mayores de 60 años y más. La formulación MHT en la mayoría de los ensayos fue estrógenos conjugados 0.625 mg/día, con o sin acetato de medroxiprogesterona<sup>40-</sup>

<sup>45</sup>; otras formulaciones eran bajas dosis de estradiol transdérmico 0,014 mg/día<sup>46</sup> y oral de estradiol 1 mg/día y norethindrone<sup>47</sup>. La mayoría de las comparaciones con placebo fueron nulas. En los estudios individuales, las diferencias a favor de placebo en un test<sup>40</sup> cognitiva cribado y una prueba de memoria<sup>42</sup> verbal y favorecieron MHT en una test<sup>42</sup> memoria no verbal. El metanálisis de los seis ensayos sugirió un efecto clínicamente significativo de MHT en comparación con placebo en la cognición global o la memoria, con efectos nominales sobre la cognición global (diferencia de medias estandarizada -0,03) que favoreció el placebo.

Pocos ensayos clínicos de MHT han incluido mujeres postmenopáusicas más jóvenes, y ninguno reunió los criterios de inclusión. Ensayos clínicos pequeños en las mujeres con menopausia quirúrgica sugieren beneficio cognitivo a corto plazo de MHT cuando se inicia en el momento de ooforectomía<sup>36</sup>. Un gran ensayo de 4 meses de las mujeres recientemente menopáusicas con las quejas cognitivas no encontró beneficio cognitivo de estrógenos conjugados 0.625 mg/día más acetato de medroxiprogesterona en mujeres de 45 a 55 años<sup>48</sup>. Un ensayo de tres brazos publicada demasiado tarde para ser incluida en la revisión sistemática proporciona resultados de 693 mujeres posmenopáusicas más jóvenes, con una edad media de 53 años. Las mujeres se asignaron a los estrógenos conjugados 0,45 mg/día y progesterona micronizada oral, transdérmica de estradiol 0,05 mg/día y la progesterona micronizada, o placebo<sup>49</sup>. Resultados cognitivos en casi 3 años no difirieron significativamente entre los grupos de tratamiento. La hipótesis del tiempo se examina de manera más directa en un ensayo aleatorio grande, recientemente terminado, que incluye tanto a mujeres postmenopáusicas más jóvenes y mayores aleatorios para estradiol oral con o sin progesterona micronizada gel vaginal o placebo<sup>50</sup>; estos hallazgos aún no se publican.

### **Atención plena**

La atención plena es un estado mental que se caracteriza por el foco de atención en el momento presente. El foco de atención a menudo incluye sensaciones corporales – por ejemplo, sensaciones propioceptivas relacionadas con la respiración o la postura – así como los estímulos que surge desde el entorno externo. La atención plena es intencional, no analítico, y sin prejuicios. Es un componente importante de las prácticas de meditación y la mente-cuerpo como el yoga, el tai chi y qi gong. Mindfulness intervenciones han sido más estudiado en relación con el estrés psicológico, la ansiedad y la depresión. Algunos

investigadores han examinado los resultados cognitivos también. Un reciente meta-análisis de ensayos de tai chi concluyó que el tai chi mejora la función<sup>51</sup> cognitiva ejecutiva.

Nuestra búsqueda sistemática se centró en la meditación, el yoga, el tai chi y qi gong. Se identificaron tres ensayos elegibles. Un ensayo de 6 meses de Hatha yoga no encontró beneficio cognitivo en comparación con lista de espera de los controles<sup>52</sup>. En contraste, los ejercicios de tai chi realizaron durante 6 meses (USA)<sup>53</sup> o 40 semanas (Shanghai, China)<sup>54</sup> mejoradas varias medidas neuropsicológicas. Los investigadores de Shanghai informaron un aumento significativo en el volumen cerebral en el grupo de tai chi en comparación con el grupo control<sup>54</sup> no-intervención. Nuestra meta-análisis indica que el ejercicio de tai chi mejora la cognición global.

### **Los ácidos grasos omega-3 poliinsaturados**

Las bajas tasas de enfermedades cardiovasculares entre los inuit de Groenlandia están asociados con altas ingestas alimentarias de los peces. Esta observación llevó a los estudios sobre efectos en la salud de los ácidos grasos omega-3. Estos son n-3 ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, donde n-3 se refiere a la ubicación del último doble enlace carbono-carbono, tres carbonos desde el extremo de la columna vertebral del ácido graso. Dos, el ácido docosahexaenoico (DHA) y ácido eicosapentaenoico (EPA), se obtienen principalmente de ciertos pescados grasos y sus aceites. El cerebro contiene grandes cantidades de DHA, un componente importante de las membranas de las células nerviosas. Una revisión Cochrane no encontró papel claro para los ácidos grasos omega-3 en modificar el riesgo de demencia y ningún beneficio claro de la administración de suplementos de omega-3 en las habilidades cognitivas en adultos<sup>55</sup> mayores sanos.

Tres ensayos clínicos cumplieron con los criterios de búsqueda. Intervenciones activas eran suplementos de la cápsula de la EPA-DHA o etil-ésteres de n-3 ácidos<sup>56-58</sup> grasos poliinsaturados. El más grande – un ensayo multinacional de focalización de la mediana edad y adultos mayores con diabetes leve, los niveles anormales de glucosa en ayunas o intolerancia a la glucosa – siguieron varios miles de participantes durante una mediana de 6,2 años<sup>56</sup>. Ninguno de los estudios informó beneficio cognitivo en comparación con el placebo, y nuestra meta-análisis confirmó la ausencia de efecto cognitivo.



## **El compromiso social**

El compromiso social se postula para reducir el riesgo de envejecimiento cognitivo y la demencia. El compromiso social se ha evaluado diversas – por lo general por su propio informe – del estado civil, número de personas dentro de una casa, el tamaño de la red social, o la participación en actividades sociales. Hallazgos observacionales sobre el compromiso social y la cognición son inconsistentes<sup>7</sup>.

Los ensayos clínicos que evalúan el compromiso social utilizan típicamente un diseño que introduce otras actividades al mismo tiempo. Por ejemplo, una prueba piloto del servicio voluntario en las escuelas elementales proporcionó a los participantes no sólo las nuevas redes sociales, sino también con nuevos retos cognitivos y mejorado la actividad<sup>59</sup> física. Este enfoque multimodal es bastante razonable, pero hace que sea difícil discernir la contribución de compromiso social per se.

Un ensayo cumplió con los criterios de búsqueda, el ensayo clínico de 40 semanas realizado en Shanghai, China, antes mencionadas, que incluían un brazo de la interacción social y un control<sup>54</sup> no-intervención. La interacción social se produjo dentro de un "muy animado" grupo de discusión que se reunió durante 1 hora, tres veces por semana bajo la dirección de un líder de grupo. No se encontró un efecto significativo de la participación social en los resultados cognitivos.

## **Las isoflavonas de soja**

Las isoflavonas son compuestos difenólicos derivados de plantas estructuralmente similares a los estrógenos. A veces se clasifican como moduladores selectivos de receptores estrogénicos, ya que los efectos biológicos pueden ser estrogénica o antiestrogénica en el cerebro y en otros tejidos. La soja, la principal fuente dietética de isoflavonas, es un elemento básico de la dieta tradicional en algunos países asiáticos. Las isoflavonas de soja han sido investigados en relación con el cáncer de mama, cáncer de próstata, enfermedad cardiovascular, los síntomas vasomotores de la menopausia, osteoporosis, y otros resultados de salud. Los estudios observacionales en países donde la soja el consumo de la dieta es relativamente baja en general reportan ninguna asociación con la cognición. Algunas investigaciones en poblaciones con altos niveles de consumo se reportan más asociación de efectos adversos<sup>60,61</sup>. Diferentes productos de soja pueden diferir en sus efectos<sup>61</sup>.

Cuatro ensayos clínicos, todos con participación de las mujeres posmenopáusicas sanas, cumplieron con los criterios de búsqueda: dos de US<sup>62,63</sup>, uno de Hong Kong<sup>64</sup>, y uno de Holanda<sup>65</sup>. Los tamaños de muestra variaron desde 53 hasta 313 pacientes, con períodos de seguimiento de 6 a 30 meses. Las intervenciones activas eran 80 a 110 mg diarios de suplementos de isoflavonas derivados de la soja. Cuando se especifican los suplementos contienen genisteína, daidzeína y glycitein en la relación aproximada encontrado en la soja. La mayoría de las comparaciones entre los grupos de tratamiento no fue diferente. Un ensayo informó una mejor categoría de fluidez en el group<sup>62</sup> isoflavona y un ensayo informó un peor rendimiento en una tarea de memoria de trabajo y un mejor rendimiento en un test de<sup>63</sup> memoria visual. El más grande, juicio más largo no encontró efecto del tratamiento sobre una medida neuropsicológica compuesta de la cognición global, pero un mejor rendimiento en el grupo de isoflavonas en una medida compuesta de memoria<sup>63</sup> visual. En este ensayo, las comparaciones del grupo de tratamiento en las medidas neuropsicológicas compuestas no fueron diferentes entre las mujeres de menos de 60 años de edad en comparación con las mujeres de 60 años y más. En los análisis secundarios, hubo una asociación inversa entre el nivel de exposición endógena (medida por isoflavonoides urinario) y el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de inteligencia general (pero no de memoria)<sup>66</sup>. Nuestra meta-análisis indica que los suplementos de isoflavonas de soja para mejorar la memoria, pero no tienen efecto sobre la cognición global.

## **Vitamina D**

La vitamina D se refiere a varios derivados de esteroides liposolubles relacionados, incluyendo la vitamina D3 (1,25-dihidroxicolecalciferol, o 1,25-dihidroxitamina D) y la vitamina D2 (ergocalciferol). Pocos alimentos contienen vitamina D, y la deficiencia de vitamina D es común en muchas áreas del mundo<sup>67</sup>. Vitamina D3 en la dieta se obtiene a partir de aceites de pescado y productos lácteos fortificados. La fuente natural importante proviene de la conversión de 7-hidroxicolesterol al colecalciferol en la piel en la presencia de luz solar (ultravioleta B). El colecalciferol se transforma en el hígado a 25-hidroxitamina D, que a su vez se convierte en los riñones a la vitamina D3, la forma biológicamente activa. La vitamina D3 cruza la barrera sangre-cerebro y se sintetiza localmente en el cerebro de 25-hidroxitamina D. La regulación celular específica de genes se produce a través de interacciones con el receptor de la vitamina D, un miembro de la superfamilia de receptores de

hormonas esteroides/tiroides. El receptor se encuentra ampliamente distribuida en el cerebro y otros tejidos.

Los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D son más bajos en los pacientes con enfermedad de Alzheimer que adultos<sup>68</sup> mayores sanos, y los niveles más bajos se asocian con la función cognitiva más pobre y el aumento de riesgo de<sup>69</sup> Alzheimer. Un informe del Instituto de Medicina, sin embargo, encontró un apoyo insuficiente para el beneficio de la vitamina D más allá de las funciones reconocidas en el metabolismo del calcio y salud ósea<sup>70</sup>.

Un ensayo clínico encontró nuestro criterio de<sup>71</sup> búsqueda. Este fue un análisis secundario del ensayo WHI de calcio y vitamina D (400 UI de vitamina D3 al día) versus placebo. Muchos de los participantes se inscribieron de forma simultánea en el componente de estudio de la memoria del estudio WHI MHT. Durante un seguimiento medio de más de 7 años, los puntajes promedio en una prueba cognitiva cribado no difirieron entre los grupos de tratamiento, ni otros resultados de las pruebas neuropsicológicas en un subgrupo incluidos en un análisis<sup>71</sup> auxiliar. El metanálisis no mostró ningún efecto cognitivo de la vitamina D.

### **Actividades cognitivas y físicas**

No se realizó una revisión sistemática de la actividad cognitiva y la actividad física debido a que estas intervenciones de estilo de vida han sido ampliamente publicitado, y metanálisis recientes proporcionamos una base para la interpretación y conclusiones.

#### *La actividad cognitiva y entrenamiento cognitivo*

Utilice dependiente formas de plasticidad neural la base del aprendizaje, la memoria y la adquisición de habilidades. Participar en actividades cognitivamente estimulantes tiene el potencial de mejorar las capacidades cognitivas disminuidas por el envejecimiento. El entrenamiento cognitivo avanzado para el juicio (ACTIVO) Independiente y Vital Ancianos proporciona apoyo parcial para el mantra, "usarlo o perderlo". Este ensayo aleatorio a gran escala en los adultos mayores residentes en la comunidad utiliza intervenciones centradas en la memoria, el razonamiento, o procesar speed<sup>72</sup>. Las comparaciones fueron a un control sin intervención. Formación ocurrió en sesiones de grupo durante un período de aproximadamente 5 semanas, y sesiones de refuerzo se proporciona a un subgrupo de participantes. A los 2 años, cada intervención activa mejoró las habilidades cognitivas en el dominio de destino, pero no otra domains<sup>72</sup> cognitivo. Efectos de las intervenciones de velocidad de razonamiento y

procesamiento todavía se pudieron detectar 10 años mas tarde<sup>73</sup>. Formación no tuvo efecto en el funcionamiento diario a los 2 años, pero a los 10 años el funcionamiento de auto-reporte había disminuido menos en grupos de entrenamiento cognitivo en comparación con el grupo de<sup>72,73</sup> no-intervención.

Una reciente revisión sistemática identificó 31 ensayos aleatorios de entrenamiento cognitivo o la estimulación mental que implica adultos mayores sin deterioro cognitivo conocido<sup>74</sup> existente. En comparación con ninguna intervención, la formación cognitiva mejora significativamente el rendimiento en varias medidas de memoria (cara recordar el nombre, la memoria inmediata y pares asociados de aprendizaje, pero no recuerdo diferido). En comparación con controles activos, entrenamiento cognitivo mejoró el rendimiento en tareas que involucran la memoria (reconocimiento) y otras habilidades cognitivas (memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, y el funcionamiento cognitivo general). Resultados similares fueron reportados en un meta-analysis<sup>75</sup> anterior.

#### *Actividad física aeróbica*

El ejercicio aeróbico se piensa para mantener la salud del cerebro indirectamente a través de beneficio cardiovascular y directamente a través de efectos sobre el flujo cerebral, la neurogénesis, aumento de la producción del factor neurotrófico derivado del cerebro, y otros mecanismos. A la literatura animales robusto apoya un papel para la actividad aeróbica en el mantenimiento de la función cognitiva y la reducción de la patología cerebral en modelos animales de la enfermedad de Alzheimer. La literatura de observación se extiende estos hallazgos para los seres humanos, mostrando asociaciones inversas entre el ejercicio físico regular y el deterioro cognitivo, MCI y enfermedad<sup>7,76,77</sup> de Alzheimer. El ejercicio aeróbico (caminar) en comparación con ejercicios de estiramiento se divulga para aumentar el tamaño del hipocampo<sup>78</sup> anterior.

Una revisión Cochrane Collaboration evaluaron los efectos cognitivos de ejercicio aeróbico en 12 ensayos clínicos<sup>79</sup> aleatorizados. Los participantes tenían entre 55 años o más. Ninguna intervención supera los 6 meses. Hubo tres ensayos de 6 meses, dos con al menos 50 participantes<sup>52,80</sup>. El primer ensayo asignó al azar sedentarios adultos mayores sanos a una aeróbico (caminar) o anaerobio (tonificación y estiramiento) la intervención, con clases estructuradas que se reunió tres veces por semana<sup>80</sup>. Procesos de control ejecutivo mejoraron en el grupo de caminantes. El segundo era un ensayo de tres brazos que incluía caminar (una

clase semanal, más ejercicio en el hogar) y una lista de espera control<sup>52</sup>. La función cognitiva en la finalización del ensayo no fue diferente entre los grupos. En un ensayo de 40 semanas, no incluidos en la revisión Cochrane, los resultados cognitivos no difirieron entre los participantes en un grupo de caminata tres veces por semana y un grupo<sup>54</sup> comparación no-intervención. El metaanálisis Cochrane informó que no hubo evidencia de beneficio cognitivo cuando el ejercicio aeróbico se comparó con una intervención activa (ocho ensayos con 506 participantes) o con ninguna intervención (seis ensayos, 296 participantes)<sup>79</sup>. Mejora de la capacidad cardiorrespiratoria no se asoció con una mejoría cognitiva. Los autores concluyeron que el ejercicio aeróbico, incluidas las actividades que mejoran la condición cardiovascular, proporciona ningún beneficio cognitivo en adultos mayores sanos.

### **Discusión general**

Una serie de factores bajo control de un individuo podría mejorar el envejecimiento cognitivo y – aunque no es un objetivo de esta revisión – al mismo tiempo, reducir el riesgo de demencia a través de una mayor reserva cognitiva y la salud del cerebro. Desafortunadamente, la evidencia en muchas áreas sigue siendo insuficiente. Esto es cierto no sólo para los trastornos médicos y psiquiátricos, la mayoría de los medicamentos con receta, y exposuras<sup>7</sup> primeros años de vida, sino también para los factores modificables individualmente considerados en esta revisión. Sólo cuatro intervenciones en nuestro meta-análisis incluyó datos de tres o más ensayos clínicos (vitaminas B, ácidos grasos omega-3 los ácidos grasos poliinsaturados, MHT, y las isoflavonas de soja). Amplios intervalos de confianza para algunos efectos del tratamiento (Figura 1) reflejan el escaso número de ensayos y relativamente pequeños tamaños de muestra.

La mayoría de las intervenciones consideradas en nuestro meta-análisis no mostraron efectos clínicamente significativos sobre la cognición global o la memoria, y ninguno mostró efectos que podrían caracterizarse como grande, o incluso medio. Eficacia cognitiva de la dieta mediterránea fue apoyado por una sola prueba, con datos de dos sitios de estudio. Es difícil saber qué componentes de esta intervención nutricional multifacético contribuyeron al beneficio observado. Debido a los beneficios en este ensayo dietético fue más evidente en el brazo de recibir suplementos de aceite de oliva, los resultados no pueden generalizar a otras versiones de la dieta mediterránea.

Ejercicios de tai chi también surgió como una intervención que puede beneficiar el envejecimiento cognitivo. Se identificaron sólo dos ensayos elegibles. Clasificamos tai chi como una intervención consciente, pero este ejercicio del este también implica el aprendizaje de habilidades y la actividad aeróbica de intensidad leve a moderada, se enseña en un ambiente de grupo socialmente atractiva. Los efectos beneficiosos de los suplementos de isoflavonas de soja sobre la memoria (pero no la cognición global) y los efectos de entrenamiento cognitivo son otras vías prometedoras para la investigación adicional. Cabe señalar que los ensayos de isoflavonas que participan sólo mujeres. Dosis de isoflavonas de alta en estos ensayos niveles aproximados de consumo en la dieta de varios países asiáticos, pero en gran medida exceden los niveles encontrados en dietas<sup>81</sup> occidentales. Nuestra MHT resulta recomendaciones soporte únicamente que MHT no debe utilizarse para mejorar deterioro<sup>82,83</sup> cognitivo. Sin embargo, es importante reconocer que pocos ensayos clínicos de MHT han incluido mujeres postmenopáusicas más jóvenes y ninguno se ha centrado específicamente en el mayor grupo de mujeres para las que está indicado MHT, a saber, las mujeres con síntomas de moderados a graves vasomotores.

Existen limitaciones a nuestras conclusiones. No fue posible considerar todos los factores de riesgo modificables de forma individual, y nuestra estrategia de búsqueda no hayamos identificado todos los ensayos elegibles para los factores que tuvo en cuenta. Una intervención podría reducir el riesgo de demencia sin mejorar necesariamente el envejecimiento cognitivo. Exclusión de los ensayos pequeños para reducir el sesgo de publicación podría introducir otros sesgos, y no evaluó formalmente la calidad del ensayo. El enfoque en las intervenciones individuales pueden subestimar los efectos de aproximación<sup>84</sup> multimodal o combinado. Envejecimiento cognitivo no comienza a mitad de la vida<sup>85</sup>, y los efectos de algunas intervenciones modificables individualmente puede ser mayor si se aplican a una edad temprana.

Llegamos a la conclusión de que las elecciones individuales pueden y de hecho afectar el envejecimiento cognitivo. Los efectos beneficiosos, cuando está presente, es probable que sean modesto pero son, sin embargo, potencialmente importante. Sin embargo, no hacemos recomendaciones específicas en ausencia de pruebas más sólidas de la eficacia significativa. Adicional a la investigación, en particular sobre los factores dietéticos, la actividad cognitiva, y las actividades de ocio multimodales como el ejercicio de tai chi parecen especialmente justificada.

## **AGRADECIMIENTOS**

Damos las gracias a Rachael Smith y Barbara C. Henderson para obtener ayuda con la verificación de datos.

*Conflicto de intereses* Philippe Lehert, Eef Hogervorst y Victor Henderson declaran no tener ningún conflicto de interés para este estudio. Paulina Villaseca ha recibido honorarios por conferencias y por actuar como miembro de un Consejo Asesor de Glaxo Smith & Kline. Pauline Maki ha servido como consultor para Noven, Abbott y Pfizer.

*Fuente de financiación* Con el apoyo de los Institutos Nacionales de Salud subvenciones R01AG034639 y P50AG047366.

## **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. Krejckamp-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