

Fattori individuali di rischio modificabili per migliorare l'invecchiamento cognitivo: revisione e meta-analisi sistematiche

P. Leher, P. Villaseca¹, E. Hogervorst², P. M. Maki³ e V. W. Henderson⁴

Facoltà di Economia, Università Cattolica di Lovanio (UCL Mons), Mons, Belgio e Dipartimento di Psichiatria, Facoltà di Medicina, Università di Melbourne, Australia; ¹Dipartimento di Endocrinologia, Facoltà di Medicina, Pontificia Università Cattolica del Cile; ²Ricerca Cognitiva Applicata, Scuola dello Sport, Scienze dell'Esercizio e della Salute, Università di Loughborough, Loughborough, Leicestershire, Regno Unito; ³Dipartimento di Psichiatria e Psicologia, Università dell'Illinois a Chicago, Chicago, Illinois, USA; ⁴Dipartimenti di Ricerca e Sistema Sanitario (Epidemiologia) e di Neurologia e Scienze Neurologiche, Università di Stanford, Stanford, California, USA

Parole chiave: COGNIZIONE, ATTIVITA' COGNITIVA, INVECCHIAMENTO COGNITIVO, DIIDROEPIANDROSTENEDIONE, FOLATI, GINGKO BILOBA, TERAPIA ORMONALE SOSTITUTIVA DELLA MENOPAUSA, ISOFLAVONI, DIETA MEDITERRANEA, MEMORIA, META-ANALISI, MINDFULNESS, ACIDI GRASSI OMEGA-3, ESERCIZIO FISICO, COINVOLGIMENTO SOCIALE, REVISIONE SISTEMATICA, TAI CHI, VITAMINA B12, VITAMINA D

Corrispondenza: Prof. V. W. Henderson, Università di Stanford, 259 Campus Drive, MC 5405, Stanford, CA 94305-5405, USA; email: vhenderson@stanford.edu

Questo lavoro è stato pubblicato nel numero di Ottobre 2015 di *Climacteric*: *Climacteric* 2015;18:681–92

ABSTRACT

Si pensa che esistano diversi fattori legati alla salute e allo stile di vita coinvolti nel declino cognitivo associato all'età, ma non possono essere modificati così facilmente dal singolo paziente. Abbiamo individuato 12 interventi individuali modificabili che possono essere intrapresi durante la mezza età o successivamente per migliorare l'invecchiamento cognitivo. Per 10 di questi interventi abbiamo utilizzato PubMed per una revisione sistematica di trial della durata di almeno 6 mesi, randomizzati e controllati in soggetti di età media o più anziani senza demenza o con lieve riduzione cognitiva attraverso misurazioni oggettive delle performance neuropsicologiche. Utilizzando una meta-analisi a rete abbiamo sintetizzato in maniera quantitativa i dati per la cognizione globale (obiettivo primario) e la memoria episodica (obiettivo secondario). A partire da 1038 pubblicazioni abbiamo individuato e incluso nella meta-analisi a rete 24 trial che rispettavano i criteri di inclusione nel lavoro.

I risultati suggeriscono che la dieta Mediterranea, in associazione al consumo di olio d'oliva e al tai chi, può migliorare la cognizione globale; inoltre la stessa dieta, con l'aggiunta di olio d'oliva e di integratori alimentari contenenti isoflavoni contenuti nella soia può migliorare la memoria. La portata degli effetti in questo caso era ridotta (differenza media standardizzata 0,11–0,22). L'allenamento cognitivo potrebbe avere un beneficio per la cognizione. Diversi fattori di rischio modificabili non sono stati ancora adeguatamente studiati. La nostra conclusione è che alcuni interventi possono essere intrapresi dagli individui di mezza età e da quelli più anziani per migliorare l'invecchiamento cognitivo.

INTRODUZIONE

Ognuno di noi è responsabile della propria salute e diversi aspetti legati ad un sano invecchiamento sono sotto il nostro diretto controllo. A buona ragione abbiamo sempre consigliato di smettere di fumare, di svolgere regolare attività fisica e di sfruttare protezioni solari; per l'invecchiamento cognitivo esistono delle evidenze, ma è meno certo cosa possa fare l'individuo per mantenere o migliorare le proprie abilità mentali. Lo scopo di questa revisione sistematica è quello di evidenziare: (a) fattori di rischio comuni per (b) l'invecchiamento cognitivo che sono (c) facilmente controllabili da ogni persona e (d) che possono essere modificati nella mezza età o successivamente.

Non ci siamo concentrati su fattori connessi al rischio di sviluppare demenza. Gli interventi che possono prevenire l'invecchiamento cognitivo non necessariamente sono gli stessi che riducono il rischio di malattia di Alzheimer o di altre forme di demenza, talvolta però si osserva questa associazione. Ci si aspetta che un fattore capace di migliorare l'invecchiamento cognitivo sia capace allo stesso tempo di ridurre il rischio di demenza con (a) un aumento della riserva cognitiva, (b) il sostegno alla salute

cerebrale o entrambi¹. La riserva cognitiva viene migliorata dalla capacità, dall'efficienza e dalla ridondanza di aree cerebrali e di vie nervose sfruttate quando viene eseguito un compito specifico²: non a caso il livello di istruzione è associato ad un ridotto rischio di demenza³. La salute cerebrale può essere favorita da un microcircolo aumentato, da un ridotto stress ossidativo, da una migliore clearance linfatica dei metaboliti tossici e da altri meccanismi.

Invecchiamento cognitivo, deterioramento cognitivo lieve e demenza

Le abilità cognitive cambiano nel corso della vita e le performance in diversi compiti cognitivi mostrano un graduale declino durante la mezza età e nell'età senile. La più severa forma di deterioramento cognitivo è la demenza, conosciuta anche come “deterioramento cognitivo maggiore”. La demenza è causata da specifici processi patologici cerebrali, come le placche amiloidee e i grovigli neurofibrillari tipici della malattia di Alzheimer o gli infarti cerebrali tipici della demenza legata alla malattia cerebrovascolare cronica. Nella maggior parte dei casi la demenza è preceduta da una fase di declino più lieve (deterioramento cognitivo lieve, in inglese mild cognitive impairment o MCI)⁴, dove la perdita neurologica nel complesso è inferiore rispetto alla demenza.

L'invecchiamento cognitivo rappresenta invece il declino (cognitivo) in assenza di una qualsiasi patologia demenziale specifica. I processi fisiologici che ne sono alla base non sono stati ben identificati, ma non sembrano sfociare nella demenza in assenza di comorbidità demenziali. L'invecchiamento cognitivo e l'MCI comunque non vengono sempre distinti facilmente, inoltre a partire dalla decima decade di vita un certo grado di patologia demenziale è pressoché universale e colpisce tutti.

La mezza età e oltre

Le nostre analisi si concentrano sui possibili interventi da intraprendere durante la mezza età e oltre, quando gli interessi cognitivi sono amplificati e inizia ad esserci l'evidenza di un MCI o di una demenza. Nell'analisi abbiamo incluso sia uomini che donne perché, a parte l'esposizione ormonale, molti fattori di rischio modificabili interessano entrambi i sessi e molti trial clinici non hanno ancora evidenziato risultati o conclusioni differenti per gli uomini e per le donne.

Nelle donne la mezza età è idealmente rappresentata dalla transizione menopausale, quando sta per concludersi l'età riproduttiva della donna. La menopausa naturale, definita retrospettivamente come un periodo di 12 mesi di amenorrea⁵, giunge mediamente a 51 anni e le irregolarità del ciclo mestruale (tipiche della transizione menopausale) hanno inizio in media 4 anni prima. Negli uomini la mezza età può essere fatta partire arbitrariamente intorno ai 50 anni, questo perché la riduzione delle concentrazioni

di testosterone avvengono più gradualmente negli anni successivi⁶. Sia per gli uomini che per le donne la mezza età prosegue fino ai 65 anni, classico limite individuato per l'età senile.

Fattori di rischio individuali modificabili

Nel loro rapporto sulla prevenzione della malattia di Alzheimer, dell'MCI e dell'invecchiamento cognitivo Williams et al.⁷ hanno misurato un'ampia gamma di possibili interventi. Un certo numero di fattori identificati nelle loro analisi, fondamentali per la salute, non offrono ancora opportunità degne di nota per individui di mezza età e oltre.

Questo dilemma è particolarmente vero per alcune condizioni: importanti malattie prese in esame da Williams et al., come il diabete mellito, l'ipertensione, l'iperlipidemia, la depressione, richiedono trattamenti indipendentemente dall'effetto che la malattia può avere sull'invecchiamento cognitivo; per molti farmaci, le opzioni personalizzate sono ugualmente limitate. Il profilo degli effetti collaterali e le preferenze personali possono indirizzare la scelta, ma la decisione sul trattare o meno non viene discussa minimamente; allo stesso modo si può analizzare il fumo di sigaretta. Questo fattore legato allo stile di vita infatti è associato fortemente al rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, ictus, tumore al polmone e all'aumento della mortalità complessiva. Gli inviti pubblici a smettere di fumare non verrebbero comunque influenzati da possibili considerazioni sulla cognizione: il fumatore sa già che dovrebbe smettere.

Williams et al. inoltre hanno discusso l'impatto di fattori sociali sulla salute cognitiva, ma alcuni di questi non possono essere sfruttati sugli individui di mezza età e sugli anziani. Uno è lo sviluppo durante l'infanzia, sul quale non si può intervenire successivamente: molte decisioni che riguardano l'educazione o l'attività lavorativa vengono prese ben prima della mezza età. Lo stato civile può cambiare a qualsiasi età ma diventa difficile pensare di cambiarlo per preservare la salute cognitiva.

L'individuo di mezza età o l'anziano controllano direttamente diversi aspetti del proprio stile di vita come l'alimentazione, in più (nel caso della donna) può decidere se intraprendere la terapia ormonale sostitutiva della menopausa (MHT) per il controllo dei sintomi vasomotori, vista l'esistenza di altre possibili soluzioni, farmacologiche e non, che possono essere utilizzate in alternativa: in questo l'MHT rappresenta una grossa eccezione rispetto alla maggior parte delle terapie farmacologiche. La scelta di intraprendere l'MHT è determinata dal consenso informato della paziente.

Selezione dei fattori di rischio

Sulla base di queste considerazioni abbiamo individuato 12 fattori di rischio modificabili; per 10 di questi abbiamo eseguito una revisione sistematica e una sintesi quantitativa, per altri 2 ci siamo basati su meta-analisi recentemente pubblicate (Tabella 1). Si può intervenire su ognuno di questi fattori durante la mezza età o nella senilità e la domanda è se ci sono degli effetti cognitivi legati agli interventi intrapresi dai pazienti. Visto che i trial controllati e randomizzati danno risultati di maggior risalto, grazie alla modalità di distribuzione dei partecipanti (che è casuale), le nostre ricerche sistematiche e le nostre sintesi si sono basate sui risultati dei vari trial clinici. Infine abbiamo utilizzato altri dati, compresi i risultati provenienti da studi longitudinali, per inquadrare i vari quesiti e per poter discutere i nostri risultati

Tabella 1 Interventi modificabili personali, intrapresi in età avanzata, che possono migliorare l'invecchiamento cognitivo

<i>Fattore</i>	<i>Classificazione</i>
Integratori di vitamina B*	Integratore alimentare
Diidroepiandrosterone	Integratore alimentare o farmaco prescrivibile†
Estratti di <i>Ginkgo biloba</i>	Integratore alimentare
Dieta Mediterranea	Tipo di dieta
Terapia ormonale della menopausa‡	Farmaco prescrivibile
Consapevolezza	Stile di vita
Acidi grassi polinsaturi omega-3	Tipo di dieta o integratore alimentare
Coivolgimento sociale	Stile di vita
Isoflavonoidi della soia**	Tipo di dieta o integratore alimentare
Integratori di Vitamina D††	Integratore alimentare
Attività e allenamento cognitivo	Stile di vita
Attività fisica (esercizio aerobico)	Stile di vita

*, Acido folico, vitamina B12, e/o vitamina B6, non componenti di integratori multivitaminici; †, supplemento nutrizionale negli USA, farmaco regolato in molte altre nazioni; ‡, per via orale, transdermica o parenterale, sono escluse le formulazioni per via topica (vaginale); **, prodotti a base di soia o integratori contenenti isoflavoni contenuti nella soia; ††, non componenti di integratori multivitaminici

METODI

Approccio

Il nostro approccio è fornito successivamente ed è riassunto nella Tabella 2

Tabella 2 Criteri di inclusione e di esclusione nella ricerca sistematica

<i>Categoria</i>	<i>Criteri</i>
Studi di popolazione	Uomini e donne di mezza età o anziani; presi da una popolazione sana; senza alcuna forma di demenza o MCI
Dimensioni dei campioni	Almeno 50 partecipanti con parametri valutabili
Interventi	Guardare il testo e la Tabella 1
Durata	6 mesi o più
Parametri di valutazione	Variazioni della cognizione, basate su test neuropsicologici oggettivi e quantitativi*
Parametro cognitivo primario	Cognizione globale: basata su tutti i test neuropsicologici disponibili, compresi i test di memoria episodica, di intelligenza generale e di valutazione della cognizione
Parametro cognitivo secondario	Memoria episodica: basata su test di apprendimento e richiamo verbale e non verbale (richiamo immediato e differito di informazioni, incluso il riconoscimento e il richiamo incidentale)†

*, Esclusi i test di intelligenza in “premorbidità”, come test di vocabolario o la pronuncia di parole irregolari per ortografia o l'esecuzione di compiti non cognitivi come il tapping; †, gli esempi sono il Benton Visual Retention Test, il California Verbal Learning Test, l'Hopkins Verbal Learning Test, e i test Paired Associated Learning. L'intelligenza generale comprendeva test di memoria di lavoro, di funzionamento esecutivo, memoria semantica, velocità di percezione e di costruzione visiva. Esempi di test di valutazione cognitiva sono il Mini-Mental State examination e il Telephone Interview of Cognitive Status

Dimostrazione

Le ricerche sistematiche sono state basate su trial controllati e randomizzati che mettono a confronto un trattamento attivo *versus* un placebo o un confronto inattivo. Quando è stato possibile eseguire studi in cieco (per esempio quando l'intervento consisteva nella prescrizione e somministrazione di un farmaco o di un integratore alimentare) abbiamo chiesto conferma che sia i partecipanti che i valutanti dei test

non conoscessero l'allocazione nei gruppi. Quando ciò non è stato possibile (come nel caso del tai chi o della dieta Mediterranea) abbiamo invece richiesto che la valutazione dei risultati avvenisse in cieco. Per ridurre il rischio di un bias di pubblicazione⁹ abbiamo richiesto risultati di studi comprendenti almeno 50 partecipanti, in più abbiamo stabilito un periodo minimo di 6 mesi tra l'inizio dell'intervento e la valutazione dei risultati: questo poiché siamo interessati al possibile beneficio a lungo termine.

Caratteristiche dei partecipanti

I partecipanti dei trial presi in considerazione erano tutti individui di mezza età o più anziani, in buona salute e senza alcun MCI, demenza o patologia medica specifica; abbiamo incluso anche soggetti con fattori di rischio (come elevate concentrazioni di omocisteina), ma senza alcun danno d'organo (come l'ictus). L'età media richiesta nei campioni con i soggetti più giovani doveva essere di almeno 50 anni e abbiamo preso in considerazione studi condotti su uomini, donne e su entrambi: la maggioranza dei trial infatti comprendeva sia uomini che donne ed erano ben pochi i dati emersi che potevano suggerire una possibile influenza legata al sesso. Quando abbiamo considerato l'assetto ormonale e l'assunzione di ormoni, eravamo incuriositi dalla possibilità che ci fossero effetti diversi a seconda che l'HRT venisse intrapresa ad un'età prossima o ad una lontana dalla transizione menopausale, ma ben pochi studi hanno fornito dati di questo genere, per questo non possiamo indicare un'età ideale per iniziare questo tipo di terapia.

Modalità di ricerca ed estrazione dei dati

Abbiamo controllato i lavori contenuti su PubMed fino a Maggio 2015 per poter individuare i trial da prendere in considerazione, qualsiasi fosse la lingua di pubblicazione (fin quando era disponibile un sommario in Inglese); invece per identificare altri trial clinici abbiamo sfruttato le citazioni dai trial acquisiti e dalle più recenti meta-analisi. I termini di ricerca MeSH (Medical Subject Heading) e le parole chiave usate per le ricerche sono disponibili nella Tabella supplementare S1 e sono disponibili all'indirizzo: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>.

Una volta raccolti, i titoli e gli abstract sono stati selezionati sulla base della potenziale rilevanza ai fini del lavoro: in questo sono stati sfruttati criteri di inclusione e di esclusione determinati in precedenza. I test neuropsicologici sono stati forniti come test di memoria o di intelligenza generale o come test di valutazione cognitiva (Tabella 2). Si è stabilito inoltre che i test di memoria rappresentassero il livello delle funzioni cognitive originanti dall'ippocampo e dalle adiacenti aree mediali del lobo temporale, invece i test sull'intelligenza generale le funzioni mediate dalle aree associative localizzate sulla

neocortex. I test di valutazione cognitiva erano in genere brevi questionari comprendenti domande di memoria e di intelligenza generale. I dati ricavati dai lavori pubblicati sono stati inseriti in tabelle di raccolta da un controllore e verificati da un secondo, mentre tutti gli altri studi sono stati rivisti qualitativamente.

Sintesi dei dati

Ci siamo soffermati sulle misure della funzione cognitiva, che hanno una distribuzione continua. In genere i punteggi basati su score ben definiti sono spesso assegnati in maniera arbitraria o hanno rilevanza clinica incerta, non riuscendo a dare un vantaggio come quello che si ha con un ampio spettro di dati contenuto in un range continuo. Per quanto siano clinicamente importanti i sistemi di valutazioni per categorie (come la transizione verso l'MCI) in genere richiedono la valutazione di processi sia cognitivi che non; inoltre questa transizione coinvolge processi patologici ben specifici, come quelli legati alla Malattia di Alzheimer¹⁰. Il nostro interesse era principalmente indirizzato verso il declino cognitivo non legato a processi non cognitivi né collegato alle patologie indicate. L'obiettivo primario è stato il livello cognitivo globale derivato dai risultati dei test neuropsicologici, quello secondario era la memoria, misurata sia con test verbali su quella episodica sia con test meno direttamente riconducibili alla codifica verbale e alle strategie di recupero dei ricordi. Possiamo riconoscere che alcuni tipi di intervento possono avere degli effetti, per quanto limitati e molto specifici per campo di interesse, e che alcuni di questi effetti possono svolgere un'azione positiva in alcuni domini cognitivi e negativa in altri. Siamo particolarmente interessati ai possibili vantaggi (o danni) derivati da ogni tipo di intervento sia sul funzionamento cognitivo nel complesso, sia successivamente sulle capacità mnemoniche complessive.

Metodo statistico

Abbiamo eseguito una meta-analisi a rete per esaminare gli effetti di diversi fattori di rischio modificabili sui risultati cognitivi; questo approccio combina le informazioni provenienti da diversi trial che confrontano 2 o più interventi per una patologia data e fornisce confronti indiretti sugli interventi eseguiti in diversi studi^{11,12}. I test neuropsicologici sono stati identificati sotto forma di risultati dei test di memoria (obiettivo secondario), intelligenza generale o valutazione cognitiva (controllare la Tabella 2 per gli esempi); per l'obiettivo primario (cognizione globale) abbiamo utilizzato i dati provenienti da tutti i test. In ogni studio sono state corrette tutte le varianze per i vari confronti e per tutti i risultati finali; per ogni intervento attivo abbiamo corretto l'errore standard della media e l'errore standard. Gli effetti con misura compresa tra 0,2 e 0,5 sono stati definiti come "lievi". Nel test (a due code con $p < 0,05$) abbiamo

definito le deviazioni standard maggiori o uguali a 0,1 come di potenziale rilevanza clinica: di queste, vi sono quelle molto lievi (da 0,1 a < 0,2) e quelle lievi (da 0,2 a 0,5). Il nostro approccio iniziale è stato quello di un modello a effetto fisso, basato sull'assunto che gli interventi eseguiti avrebbero prodotto gli stessi effetti sui risultati cognitivi in altre popolazioni di soggetti di mezza età e anziani sani. Nelle analisi di sensibilità invece abbiamo usato un modello a effetto casuale¹³. Le indagini statistiche sono state eseguite usando pacchetti statistici R (versione 3.2.0) e la meta-libreria Netmeta¹⁴.

RISULTATI

Dalle 1038 pubblicazioni identificate con le nostre modalità di ricerca (controllare la Tabella Supplementare S1, consultabile online sul sito <http://informahealthcare.com/abi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>), sono state scelte e incluse nella nostra meta-analisi di rete 24 trial clinici, con 140 bracci di trattamento per ottenere 3 gruppi di risultati finali (memoria, intelligenza generale, valutazione della cognizione).

Un'attenta disamina dell'effetto del trattamento confrontandolo con il proprio errore standard ha permesso di dimostrare una distribuzione dei dati bilanciata, a prova dell'assenza di bias di pubblicazione. I risultati del modello a effetto fisso per la memoria, l'intelligenza e la valutazione della cognizione non mostrano eterogeneità tra gli studi considerati (Cochran Q: $p = 0,21-0,91$, $I^2 = 0,0-8,4\%$, $\tau^2 < 0,001-0,0012$), i risultati sono simili anche per la cognizione globale (Cochran Q: $p = 0,31$, $I^2 = 4\%$, $\tau^2 = 0,0004$). La somiglianza dei risultati ottenuti per la memoria, l'intelligenza generale e la valutazione della cognizione confermano la presenza di correlazioni (coefficiente di correlazione dei ranghi di Kendall = 0,91); una buona consistenza interna dei dati (Cronbach $\alpha = 0,89$); 73% di varianza spiegata dal primo componente principale in un'analisi dei principali costituenti). I risultati del modello a effetto casuale sono pressoché identici a quelli del modello a effetto fisso (controllare la Tabella Supplementare S2 e S3, consultabili online all'indirizzo <http://informahealthcare.com/abi/abs/10.3109/13697137.2015.1078106>). Alcuni risultati per le due diete mediterranee e per due interventi importanti (tai chi e yoga) al contrario presentano differenze significative l'uno dall'altro e verranno descritti separatamente.

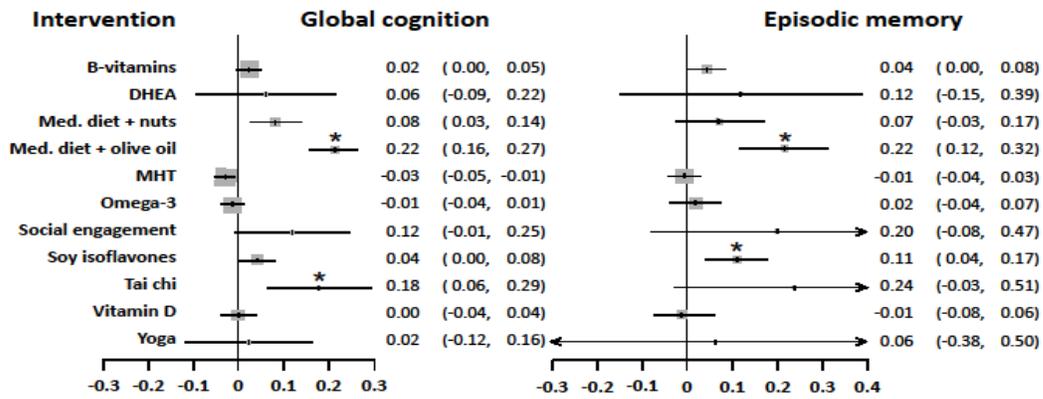


Figura 1 Risultati della metanalisi a rete. Il modello è a effetto fisso. Differenza media standardizzata pesata e intervallo di confidenza al 95% degli interventi per quanto riguarda il risultato primario (cognizione globale) e quello secondario (memoria episodica). Gli asterischi (*) indicano gli interventi con un effetto nominalmente significativo di dimensioni maggiori a 0.1. DHEA: diidroepiandrosterone; Med. Diet: Dieta Mediterranea; MHT: terapia ormonale della menopausa; Omega -3: acidi grassi omega-3

La maggior parte degli interventi messi in atto non comporta alcun effetto significativo su nessuno degli outcome cognitivi (i risultati della cognizione globale e della memoria sono mostrati nella Figura 1). Due invece hanno effetti positivi sulla cognizione globale ridotti (dieta Mediterranea + olio d'oliva: differenza media standardizzata 0,22, 95% CI 0,16–0,27) o molto ridotti (tai chi: differenza media standardizzata 0,18, 95% CI 0,06–0,29), sulla memoria gli effetti sono ridotti (dieta Mediterranea + olio d'oliva: differenza media standardizzata 0,22, 95% CI 0,12–0,32) o molto ridotti (assunzione di integratori contenenti isoflavoni della soia: differenza media standardizzata 0,11, 95% CI 0,04–0,17). Altre differenze, definibili come significative ma al di sotto dei parametri per avere rilevanza clinica sono state osservate per la MHT (effetto negativo: differenza media standardizzata -0,03, 95% CI da -0,05 a -0,01), isoflavoni della soia (effetto positivo: differenza media standardizzata 0,04, 95% CI 0,002–0,08) e per la

dieta Mediterranea + noci (effetto positivo: differenza media standardizzata 0,08, 95% CI 0,03–0,14).

DISCUSSIONE

Vitamina B

Sembra esserci una correlazione molto interessante tra i livelli di omocisteina, di vitamina B e il livello cognitivo. L'omocisteina è un aminoacido derivato dalla metionina che contiene un gruppo sulfurico; i suoi livelli sierici aumentano con l'età ed elevate concentrazioni sono associate con importanti patologie come le coronaropatie e la malattia di Alzheimer. La vitamina B12 (o cobalamina), la B9 (acido folico) e la B6 (piridossina) sono cofattori fondamentali per la conversione della metionina in omocisteina; livelli ridotti di B9 e B12 sono associati con la malattia di Alzheimer¹⁵ e l'assunzione d'integratori di vitamina B riduce i livelli di omocisteina¹⁶.

Nonostante alcune scoperte incoraggianti, come la ridotta atrofia cerebrale dei pazienti con MCI trattati con folati o vitamina B12, nei trials eseguiti i risultati non hanno dato indicazioni favorevoli, sia nei pazienti con demenza che in quelli sani¹⁸.

Quattro trial clinici rispettavano appieno i nostri criteri di inclusione, tutti della durata di 2–3 anni¹⁹⁻²²; ognuno di questi studi comprendeva solo pazienti anziani, in tre trial inoltre c'è stata una preselezione di pazienti che presentavano livelli elevati di omocisteina. I trattamenti eseguiti consistevano in somministrazioni di folati (400–200 µg, tutti e 4 i trial) più vitamina B12 (400 o 500 µg in 3 studi) e vitamina B6 (10 o 25 µg in 2 studi). Come previsto i livelli di omocisteina erano effettivamente ridotti a seguito del trattamento, mentre per quanto riguarda il miglioramento della memoria e degli altri aspetti cognitivi uno studio riportava risultati positivi conseguenti la somministrazione di folati¹⁹, tre al contrario non riportavano effetti di questo tipo²⁰⁻²². La nostra meta-analisi non indica alcun beneficio sulla cognizione globale o sulla memoria.

Diidroepiandrosterone

Il diidroepiandrosterone (DHEA) è un androgeno di debole potenza escreto dalla corteccia surrenalica; piccole quantità ne vengono prodotte anche a livello cerebrale. Si tratta di un prodotto intermedio della biosintesi degli androgeni e degli estrogeni. Sia il DHEA che la sua forma estere sulfurico sono stati descritti come "superormoni" capaci anche di azioni che combattono l'invecchiamento, infatti dall'essere lo steroide più rappresentato, le sue concentrazioni calano drammaticamente con l'età sia negli uomini che nelle donne. L'interesse per questo ormone è notevole negli USA, dove viene considerato un vero e proprio integratore dietetico e può essere acquistato; mentre in altre nazioni può essere assunto solo sotto

prescrizione medica, come nel Regno Unito, dove è considerato un farmaco di classe C.

Una revisione sistematica (Cochrane) ha evidenziato come non ci siano possibili benefici sulla funzione cognitiva nella mezza età o nella senilità derivate dall'assunzione di DHEA in pazienti senza alcuna forma di demenza²³. Un trial clinico ha rispettato i nostri criteri di ricerca; in questo studio della durata di un anno, sono stati suddivisi in maniera casuale 225 pazienti di mezza età o anziani in due bracci di trattamento, uno con somministrazioni giornaliere di 50 mg di DHEA, l'altro con il placebo²⁴. In accordo con l'interpretazione dei risultati fornita riteniamo che non ci siano benefici cognitivi.

Ginkgo biloba

Il ginkgo biloba è una sostanza estratta dalle foglie dell'albero Ginkgo Biloba, una pianta "fossile", non correlata ad altre specie vegetali viventi. L'estratto viene spesso commercializzato come un integratore dietetico, sostenendo che migliori la memoria. Per questo è stato testato su pazienti con MCI e patologie demenziali, così come con invecchiamento cognitivo. Alcuni trial, di dimensioni ridotte, sembravano mostrare la capacità degli estratti di stabilizzare o rallentare il declino cognitivo in pazienti che avevano ridotta cognizione e sintomi neuropsichiatrici²⁵. Tuttavia, studi di dimensioni maggiori condotti negli USA e in Francia non hanno evidenziato la capacità del ginkgo biloba di ridurre l'incidenza di demenza in un periodo di 5–6 anni^{26,27}.

Un numero più contenuto di studi ha valutato gli effetti del ginkgo biloba sull'invecchiamento cognitivo, che rappresentava l'obiettivo secondario del Ginkgo Evaluation of Memory trial²⁷. Lo studio ha incluso oltre 3000 anziani di 72 anni e più, dimoranti in comunità; lo studio di coorte comprendeva sia pazienti con MCI che con una cognizione normale. Quando l'estratto di Ginkgo Biloba veniva confrontato con il placebo, si vedeva che l'estratto non rallentava il declino della memoria e delle altre funzioni cognitive²⁸. Uno studio clinico avrebbe potuto essere incluso nei nostri criteri di ricerca, se non per il fatto che non era stato eseguito in una forma tale da permetterci di estrarre i dati per un'analisi quantitativa. In questo studio eseguito negli USA, della durata di 42 mesi, sono stati esaminati 118 pazienti, da 84 anni in su, con cognizione normale e non sono state riscontrate differenze tra il declino cognitivo di chi era stato trattato con il ginkgo biloba e quello di chi aveva ricevuto il placebo²⁹.

Dieta Mediterranea

La dieta mediterranea potrebbe essere un rimedio all'invecchiamento cognitivo. Non c'è una versione unica di questa dieta, ma con questa definizione ci si riferisce all'alimentazione che c'è nell'Italia

meridionale, in Grecia, in Spagna e in Portogallo: consumo relativamente alto di pesce e relativamente basso di carne, assunzione di acidi grassi insaturi (come quelli contenuti nell'olio d'oliva), di cereali non elaborati, di modiche quantità di formaggi, yogurt e altri latticini, nonché di vino. Studi osservazionali suggeriscono una correlazione tra l'assunzione regolare della dieta mediterranea e la riduzione del rischio di sviluppare MCI o malattia di Alzheimer³⁰. Nel Nurses's Health Study, un'aderenza duratura alla dieta mediterranea sembra essere associata ad una cognizione moderatamente migliore, senza essere riconducibile ad un miglioramento della cognizione stessa³¹.

Un trial clinico rispettava i nostri criteri di ricerca: si tratta di uno studio multicentrico eseguito in Spagna con oltre 1000 partecipanti di età compresa tra i 55 e gli 80 anni, con diabete mellito o altri fattori di rischio cardiovascolare. I partecipanti sono stati suddivisi in maniera casuale tra le due versioni della dieta mediterranea (con aggiunta di olio d'oliva oppure di frutta secca mista) o in una dieta a basso contenuto di grassi. Nel centro di studio della Navarra la funzione cognitiva è stata valutata 6 anni e 6 mesi dopo l'assegnazione³², eseguendo test dettagliati in un sottogruppo di partecipanti³³. Nel centro di studio di Barcellona sono stati fatti eseguire dei test neuropsicologici all'assegnazione e 4 anni dopo³⁴. Bisogna sottolineare che diversi pazienti sono stati esclusi dallo studio dopo il suo inizio o sono stati persi durante il follow-up. La dieta mediterranea, in confronto a quella a basso contenuto di grassi, è associata al miglioramento di diversi aspetti della funzione cognitiva; la nostra meta-analisi sembra dimostrare una cognizione globale e una memoria migliori con il binomio dieta mediterranea/olio d'oliva.

Terapia ormonale sostitutiva della menopausa

Dopo la menopausa la scomparsa dei follicoli ovarici provoca la riduzione dei livelli circolanti di estrogeni e progesterone, per quanto piccole quantità vengano ancora prodotte a livello cerebrale. Queste variazioni ormonali possono interessare anche i processi neuronali connessi con la cognizione e con i processi patologici legati alla malattia di Alzheimer.

I disturbi cognitivi diventano comuni durante la mezza età e la transizione menopausale rappresenta un periodo di vulnerabilità per la cognizione; non è chiaro se la MHT, che consiste nella somministrazione di estrogeni con o senza progestinici, dia benefici o danneggi le abilità cognitive. In questo discorso si inserisce una controversia sugli effetti della terapia sostitutiva sull'Alzheimer: un trial clinico eseguito dalla Women's Health Initiative sembra indicare un aumento del rischio di demenza associato alla MHT sopra i 65 anni, mentre in età più giovane il rischio è ridotto³⁷⁻³⁹.

Abbiamo identificato 6 studi compatibili con i nostri criteri di ricerca e di sintesi quantitativa: tutte le donne coinvolte avevano 60 anni e più, la dose usata nella MHT nella maggior parte dei trial era di 0,625

mg/giorno di estrogeni con o senza l'aggiunta di medrossiprogesterone acetato⁴⁰⁻⁴⁵; le altre formulazioni erano rappresentate da 0,014 mg/giorno di estradiolo per via transdermica⁴⁶, 1 mg/giorno di estradiolo per via orale e noretindrone⁴⁷. La maggior parte dei confronti con il placebo era nulla; prendendo singolarmente gli studi considerati si notava che le differenze erano a favore del placebo per quanto riguarda i test di valutazione cognitiva⁴⁰ e quelli di memoria verbale⁴², mentre erano a favore dell'MHT nel caso dei test di memoria non verbale⁴². La nostra metanalisi svolta su questi 6 studi sembra suggerire che non ci sono vantaggi clinici degni di nota dall'MHT in confronto al placebo sulla cognizione, con risultati sulla cognizione globale a favore del placebo (differenza media standardizzata -0,03).

Un numero ridotto di studi ha compreso donne nel postmenopausa più giovani, ma nessuno rientrava nei nostri criteri di inclusione; un piccolo gruppo di trial in donne con menopausa conseguente ad ovariectomia sembrano suggerire dei benefici a breve termine dalla MHT quando viene intrapresa subito dopo l'ovariectomia³⁶. Un grosso studio durato 4 mesi su donne da poco in menopausa con deficit cognitivi non ha rilevato benefici dall'assunzione di 0,625 mg/giorno di estrogeni più medrossiprogesterone acetato in donne di età compresa tra i 45 ed i 55 anni⁴⁸. Un altro studio, a tre bracci (non incluso nella nostra ricerca perché non ancora pubblicato al momento della raccolta di studi), ha raccolto i dati di 693 donne in menopausa da poco tempo, con età media sui 53 anni. Le partecipanti sono state inserite in 3 bracci di trattamento: uno con 0,45 mg/giorno di estrogeni e piccole dosi orali di progesterone, uno con 0,05 mg/giorno di estradiolo per via transdermica e piccole dosi di progesterone, uno con il placebo⁴⁹. A 3 anni di distanza i risultati sulla cognizione non avevano grosse differenze tra un gruppo e l'altro. L'ipotesi temporale della terapia sostitutiva è stata esaminata nel dettaglio in uno grosso studio randomizzato che include donne in menopausa giovani e meno giovani, suddivise tra l'estradiolo con o senza il progesterone a piccole dosi per via vaginale e il placebo⁵⁰; i risultati non sono ancora stati pubblicati.

Mindfulness

Il termine mindfulness (in italiano può essere reso con l'espressione “piena consapevolezza”) è riassumibile in uno stato mentale caratterizzato dal concentrare l'attenzione nell'immediato momento. L'innescarsi dell'attenzione include anche sensazioni corporee (quali la propriocezione legata alla postura o al respiro) o stimoli che provengono dall'ambiente esterno; la consapevolezza è legata all'intenzione, non analitica, non legata alla valutazione. La mindfulness è un importante componente nella meditazione e in diverse pratiche corpo-mente come lo yoga, il tai chi e il qi gong; inoltre gli interventi intrapresi su di essa sono stati esaminati in relazione allo stress psicologico, all'ansia e alla depressione. Alcuni

ricercatori hanno esaminato i risultati cognitivi e una recente metanalisi di un trial coinvolgente il tai chi ha concluso che questa pratica può migliorare le funzioni cognitive⁵¹.

La nostra ricerca sistematica si è incentrata sulla meditazione, sullo yoga, sul tai chi e sul qi gong e ha identificato tre trial: uno di questi ha fatto eseguire per 6 mesi yoga Hataha e non ha trovato differenze tra chi lo praticava e chi no⁵²; d'altra parte l'esecuzione di tai chi per sei mesi (USA)⁵³ o 40 settimane (Shangai, Cina)⁵⁴ migliorava diversi pattern neuropsicologici. Inoltre i ricercatori di Shangai hanno riportato aumenti significativi del volume cerebrale nei soggetti praticanti tai chi rispetto al gruppo di non intervento⁵⁴. La nostra meta-analisi ritiene che il tai chi possa far aumentare la cognizione globale.

Acidi grassi omega-3

La bassa incidenza di malattie cardiovascolari tra gli Inuit (Eschimesi) in Groenlandia sembra essere associata con l'assunzione di elevate quantità di pesce: questa osservazione ha dato inizio ad una serie di studi volti a comprendere l'effetto benefico degli acidi grassi omega-3. Questi acidi polinsaturi presentano una lunga catena di tipo n-3, dove n-3 si riferisce alla posizione dell'ultimo legame doppio C=C, posto a 3 atomi di C dall'estremità della catena dell'acido grasso. Due di questi acidi, l'acido docosaesaenoico (DHA) e l'acido eicosapentaenoico (EPA), sono contenuti principalmente nel grasso di alcuni pesci e nell'olio da essi ottenuto; inoltre grosse quantità di DHA sono contenute a livello cerebrale, dove svolgono l'importante funzione di componenti della membrana neuronale. Una revisione sistematica (Cochrane) non riconosce alcun ruolo agli omega-3 nel modificare il rischio di demenza e non ha riscontrato benefici netti sulle abilità cognitive negli anziani che assumevano tali molecole⁵⁵.

Su questo aspetto tre trial clinici rispettavano i nostri criteri di ricerca. In questi studi il trattamento attivo era rappresentato da capsule contenenti EPA+DHA o le forme etil-estere degli acidi grassi omega-3⁵⁶⁻⁵⁸. Il più grosso tra questi studi (una ricerca internazionale che analizzava anziani con diabete mellito clinicamente lieve, IGT o anomali livelli glicemici a digiuno) ha seguito migliaia di pazienti per un periodo medio di 6,2 anni⁵⁶. Nessuno di questi studi ha rilevato benefici cognitivi rispetto al placebo, la nostra meta-analisi è arrivata alle stesse conclusioni.

Coinvolgimento sociale

Il coinvolgimento sociale sembra ridurre il rischio di invecchiamento cognitivo e di demenza; è stato valutato in varie maniere, spesso sulla base di ciò che riferivano gli esaminati, come lo stato coniugale, il numero di persone in famiglia, il numero di contatti e di conoscenze, o sulla base della partecipazione ad attività sociali; i dati raccolti sull'impiego sociale e sulla cognizione sono però ridotti e mancano di

consistenza⁷.

I trial clinici che si occupano di valutare il coinvolgimento sociale sfruttano modalità che introducono contemporaneamente nuove attività; per esempio un trial pilota sull'attività volontarie nei programmi delle scuole elementari ha messo alla prova i partecipanti non solo con nuovi contatti sociali, ma pure con nuove sfide cognitive e ha promosso lo svolgimento di attività fisica⁵⁹. Questo approccio multi modale è ragionevole, ma rende difficile capire quale sia il contributo dell'impiego sociale slegato da altre influenze.

Uno dei trial rispettava i criteri di inclusione scelti e si tratta di uno studio della durata di 40 settimane condotto a Shanghai, in Cina, già citato in precedenza: questo lavoro distingueva due bracci di controllo, uno con interazioni sociali, l'altro senza alcun intervento⁵⁴. Quando si parla di interazione sociale si intende una discussione di 1 ora circa condotta in un gruppo di discussione "piuttosto vivo e interessato", per tre volte alla settimana sotto il controllo di capo gruppo. In conclusione non abbiamo riscontrato alcun effetto significativo del coinvolgimento sociale sui risultati cognitivi.

Isoflavoni della soia

Gli isoflavoni sono composti difenolici di origine vegetale simili agli estrogeni; inoltre possono essere considerati per alcuni aspetti come SERM (modulatori selettivi del recettore degli estrogeni), visto che possono svolgere attività estrogenica o antiestrogenica nel cervello o in altri tessuti. La soia, la principale fonte alimentare di isoflavoni, è l'alimento base nella dieta di diverse nazioni asiatiche e gli isoflavonoidi contenuti in essa sono stati studiati in relazione al tumore della mammella, al tumore della prostata, alla patologia cardiovascolare, ai sintomi vasomotori della menopausa, all'osteoporosi e ad altri indicatori di salute. Fin qui gli studi osservazionali eseguiti in quelle nazioni dove il consumo di soia è relativamente basso non rilevano associazioni con la cognizione, mentre alcune indagini su popolazioni con elevato consumo di soia riportano associazioni avverse^{60,61}. Gli effetti cognitivi legati all'assunzione di prodotti contenenti soia possono variare⁶¹.

Quattro trial clinici rispettano i nostri criteri di ricerca e tutti coinvolgono donne in menopausa sane: due sono stati eseguiti negli USA^{62,63}, uno a Hong Kong⁶⁴ e uno nei Paesi Bassi⁶⁵. I campioni andavano dai 53 ai 313 partecipanti, mentre il follow-up durava da 6 a 30 mesi; gli interventi consistevano nell'assunzione giornaliera di 80–110 mg di isoflavoni della soia; inoltre (dove veniva specificato), gli integratori contenevano pure genisteina, daidzeina e gliciteina nelle dosi contenute nella soia.

Nella maggior parte dei confronti tra i gruppi di trattamento non emergevano differenze di risultati, in un trial è emerso un beneficio nel gruppo di chi assumeva isoflavoni⁶² e in un altro sono state riportate

performance peggiori nei compiti di memoria di lavoro e migliori nei test di memoria visiva⁶³. Lo studio più ampio e duraturo non ha rilevato alcun effetto sulla misurazione neuropsicologica della cognizione globale, mentre sono stati osservati miglioramenti nella valutazione della memoria visiva nei pazienti del gruppo trattato con isoflavonoidi⁶³. In questo studio il confronto tra gruppi di trattamento non ha rilevato (secondo una composita scala di valutazione neuropsicologica della cognizione) alcuna differenza tra le donne con meno di 60 anni e quelle con 60 anni e più. Rianalizzando i dati si è vista una correlazione inversa tra i livelli endogeni di isoflavoni (misurati a livello urinario) e le performance nei test neuropsicologici sull'intelligenza generale (ma non sulla memoria)⁶⁶. La nostra meta-analisi indica che l'assunzione di isoflavoni della soia può migliorare la memoria ma non c'è effetto sulla cognizione globale.

Vitamina D

Quando si parla di vitamina D ci si riferisce ad una serie di molecole steroidee liposolubili che includono la vitamina D3 (1,25-diidrossicolecalciferolo o 1,25-diidrossivitamina D) e la vitamina D2 (ergocalciferolo). Sono pochi i cibi contenenti questa molecola e la carenza di vitamina D è presente in molte aree del mondo⁶⁷; la quota alimentare di vitamina D3 proviene principalmente dall'olio di pesce e da prodotti "fortificati", ossia arricchiti. La fonte principale di questa vitamina proviene dalla conversione a livello cutaneo del 7-idrossicolesterolo a colecalciferolo grazie ai raggi solari, e in particolare gli UVB. Successivamente il colecalciferolo viene convertito a livello renale in vitamina D3, che rappresenta la forma attiva biologicamente. A livello cerebrale la vitamina D3 riesce ad attraversare la barriera emato-encefalica e viene prodotta localmente a partire dalla 25-idrossivitamina D. L'ormone riesce a regolare l'espressione genica a livello cellulare grazie al suo specifico recettore, che è distribuito in maniera diffusa sia nel cervello sia in altri tessuti.

I livelli sierici di 25-idrossivitamina D nei pazienti con malattia di Alzheimer sono più bassi rispetto a quelli dei pazienti sani anziani⁶⁸, così come bassi livelli di questa vitamina sono associati ad una funzione cognitiva peggiore e ad un aumentato rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer⁶⁹. Tuttavia una ricerca dell'Institute of Medicine non ha evidenziato abbastanza elementi a supporto di altri vantaggi legati alla vitamina D oltre ai ruoli ricoperti nel metabolismo del calcio e della salute del tessuto osseo⁷⁰. Un trial clinico rispettava i nostri criteri di ricerca⁷¹: si tratta di un'analisi secondaria proveniente da un trial del WHI che confrontava calcio e vitamina D (400 UI di vitamina D3 assunte quotidianamente) con il placebo. Molti dei pazienti coinvolti erano contemporaneamente inclusi nello studio sulla memoria eseguito nel trial WHI MHT. Sulla base di più di 7 anni di follow-up, i risultati complessivi dei test

cognitivi non hanno evidenziato differenze tra i gruppi di trattamento, nemmeno nei test neuropsicologici svoltisi nell'ambito di un'analisi collegata⁷¹. La nostra meta-analisi non ha dimostrato effetti cognitivi della vitamina D.

Cognizione ed attività fisica

Non abbiamo eseguito revisioni sistematiche che riguardassero l'attività fisica e l'attività cognitiva perché questi stili di vita sono stati largamente pubblicizzati e sono disponibili meta-analisi recenti che sono una buona base per ottenere interpretazioni e conclusioni.

Attività cognitiva e allenamento cognitivo

La plasticità neurale uso-dipendente è alla base dell'apprendimento, della memoria e dell'acquisizione di nuovi compiti e capacità. Intraprendere delle attività che stimolino la cognizione può migliorare le abilità cognitive che si riducono con l'invecchiamento; il trial ACTIVE (Advanced Cognitive Training for Independent and Vital Elderly ha ottenuto risultati che supportano in parte il detto “usalo o lo perderai”). In questo studio randomizzato su larga scala sono stati eseguiti interventi mirati alla memoria, al ragionamento, alla velocità di acquisizione e processazione di dati in anziani di comunità⁷², confrontando questo gruppo con uno di non intervento. L'allenamento si è svolto in sessioni di gruppo per 5 settimane, con delle sessioni di potenziamento svoltesi per un sottogruppo di partecipanti. Dopo 2 anni si è visto che ogni intervento attivo migliorava le capacità incluse nel dominio cognitivo verso il quale era rivolto, ma non quelle degli altri domini⁷². Gli effetti sul ragionamento e sulla velocità di processazione potrebbero essere di nuovo valutati tra 10 anni⁷³. L'allenamento non ha effetti sul funzionamento quotidiano a 2 anni di distanza, ma il funzionamento cognitivo (riportato dagli stessi pazienti) si era ridotto meno nel gruppo di allenamento cognitivo rispetto al gruppo di non allenamento^{72,73}.

Una rivisitazione sistematica recente ha identificato 31 trial randomizzati sull'allenamento cognitivo o sulla stimolazione mentale in pazienti anziani senza alcuna patologia cognitiva nota⁷⁴: l'allenamento cognitivo migliora diverse performance nell'ambito della memoria (riconoscimento nome/volto, richiamo immediato e l'apprendimento associato, ma non il richiamo di ricordi a distanza di tempo). Confrontato con gli interventi attivi che possono essere intrapresi, l'allenamento cognitivo migliora le performance in compiti che coinvolgono la memoria (riconoscimento) ed altre attività cognitive (memoria di lavoro, velocità di processazione e il funzionamento cognitivo nel complesso). Risultati simili sono stati evidenziati da una meta-analisi precedente⁷⁵.

Attività fisica aerobica

Si pensa che l'esercizio fisico mantenga sano il cervello sia indirettamente (attraverso gli effetti cardiovascolari) sia direttamente con effetti sul flusso cerebrale e sulla neurogenesi, con l'aumentata produzione di fattori neurotrofici di origine nervosa e con altri meccanismi. La letteratura medica animale riporta dati consistenti che supportano il ruolo dell'esercizio aerobio nel conservare la funzione cognitiva e nel ridurre il danno patologico cerebrale nei modelli animali di malattia di Alzheimer^{7,76,77}. L'esercizio aerobico (il camminare) sembra aumentare le dimensioni dell'ippocampo anteriore in confronto allo stretching⁷⁸.

Una revisione sistematica (Cochrane) ha esaminato gli effetti cognitivi dell'esercizio aerobico in 12 trial randomizzati⁷⁹: i partecipanti avevano un'età di 55 anni e più, gli interventi attuati non superavano la durata di 6 mesi, dei trial inclusi tre erano della durata di 6 mesi, due avevano almeno 50 partecipanti^{52,80}. Il primo trial ha assegnato anziani sani e sedentari, in maniera casuale, tra l'esercizio aerobico (passeggiate) e anaerobico (stretching e tonificante), con gruppi strutturati che si incontravano 3 volte alla settimana⁸⁰: i processi di controllo dell'esecuzione miglioravano nel gruppo delle passeggiate. Il secondo trial era suddiviso in tre bracci di trattamento che includevano la passeggiata (uno dei bracci inoltre aveva esercizi fisici da eseguire a casa) e uno di "attesa"⁵². La differenza tra i due gruppi alla fine del trial era minima. In un trial della durata di 40 settimane non incluso nella rivisitazione alla Cochrane, gli outcome cognitivi non erano diversi tra i componenti del gruppo che eseguiva 3 passeggiate alla settimana e il gruppo di non intervento⁵⁴. La meta-analisi alla Cochrane non ha riportato benefici cognitivi dell'attività fisica aerobica in confronto ad un intervento attivo (otto trial con 506 partecipanti) e alla scelta di non mettere in atto alcun intervento (sei trial, con 296 partecipanti)⁷⁹. Gli autori hanno concluso che l'esercizio aerobico, comprese le attività miglioranti le performance cardiovascolari, non comportano benefici negli anziani sani.

Discussione generale

Alcuni fattori sotto il controllo individuale potrebbero migliorare l'invecchiamento e ridurre il rischio di demenza attraverso un aumento della riserva cognitiva e della salute cerebrale, anche se questi ultimi punti non sono stati esaminati in questo lavoro. Sfortunatamente le prove a conferma di tutto questo sono insufficienti. Tutto questo vale non solo per diverse patologie mediche e psichiatriche, per la maggior parte delle prescrizioni mediche e per la maggior parte dei fattori ai quali siamo sottoposti nei primi anni di vita⁷, ma anche per diversi fattori individuali modificabili. Nella nostra metanalisi siamo riusciti ad includere più di tre studi solo per 4 fattori di intervento, che sono la vitamina B, gli acidi grassi omega-3, l'MHT e gli isoflavoni contenuti nella soia. L'ampio intervallo di confidenza presente per alcuni effetti

del trattamento è legato al ridotto numero di trial considerati e alla dimensione ridotta dei campioni analizzati (Figura 1).

La maggior parte degli interventi considerati nella nostra meta-analisi non è collegata a importanti effetti clinici sulla cognizione globale e sulla memoria; nessuno inoltre mostra effetti di medio-larga portata. L'efficacia della dieta mediterranea sulla cognizione viene supportata solo in un trial, grazie ai dati provenienti da due studi: il beneficio diventa evidente nel braccio assumente anche olio d'oliva, questo non permette di estendere il beneficio di questo regime alimentare alle altre versioni della dieta mediterranea.

Il tai chi ultimamente sembra poter essere un fattore favorevole nei confronti dell'invecchiamento cognitivo; in questo caso abbiamo trovato solo due trial clinici rispettanti i nostri criteri di ricerca. Nel nostro lavoro abbiamo stabilito che il tai chi ha un impatto sulla mindfulness, ma questa pratica orientale coinvolge anche l'apprendimento di nuovi compiti e l'attività aerobica in maniera moderata, specie in un gruppo con un certo coinvolgimento sociale. Gli effetti benefici degli isoflavoni contenuti nella soia sulla memoria (ma non sulla cognizione globale) sembrano dare nuovi spunti per future ricerche; anche se potrebbe esser fatto osservare che questi trial coinvolgevano solo donne. Inoltre le dosi di isoflavoni assunte sono simili a quelle consumate nella dieta orientale, ma superano notevolmente quelle assunte in Occidente⁸¹. I nostri risultati sulla MHT sembrano supportare le indicazioni e le raccomandazioni di non intraprendere questa terapia per migliorare e attenuare l'invecchiamento cognitivo^{82,83}; tuttavia bisogna ricordare che in pochi trial sull'MHT sono state incluse donne in menopausa più giovani e che è stato poco studiato l'effetto della terapia sul gruppo per il quale c'è l'indicazione principale all'MHT, ossia le donne con sintomi vasomotori.

Nella nostra indagine ci sono dei limiti. Innanzitutto non abbiamo considerato tutti i possibili fattori di rischio modificabili e la nostra strategia di ricerca non ha incluso tutti gli studi potenzialmente adeguati per i fattori che abbiamo considerato. Inoltre un fattore può ridurre il rischio di demenza senza necessariamente migliorare l'aspetto cognitivo e l'esclusione degli studi più piccoli per ridurre il rischio di certi bias ne ha prodotti altri, senza considerare che non abbiamo potuto valutare la qualità degli studi considerati. L'attenzione su un singolo tipo di intervento potrebbe sottostimare gli effetti derivanti dalla combinazione di più fattori⁸⁴; inoltre l'invecchiamento cognitivo non inizia con la mezza età⁸⁵ e i benefici di molti interventi potrebbero essere maggiori se si intervenisse ad un'età più precoce.

In conclusione le scelte individuali possono influire sull'invecchiamento cognitivo: gli effetti benefici derivati, quando presenti, sono modesti ma non per questo di minore importanza per il potenziale rappresentato. In assenza di prove chiare non rilasciamo raccomandazioni specifiche a riguardo;

eventuali nuove ricerche sui fattori nutrizionali, sull'attività cognitiva, e su attività come il tai chi saranno tenuta in estrema considerazione.

RICONOSCIMENTI

Ringraziamo Rachel Smith e Barbara C. Henderson per l'aiuto fornito nella valutazione dei dati.

Conflitto di interessi Philippe Lambert, Eef Hogervorst e Victor Henderson dichiarano che non c'è alcun conflitto di interessi in questo lavoro. Paulina Villaseca ha ricevuto diversi riconoscimenti per le conferenze e per il ruolo svolto come membro dell'Advisory Board for Glaxo Smith & Kline, Pauline Maki ha lavorato come consulente per Noven, Abbott e Pfizer.

Fonti della ricerca. Ricerca sostenuta dall'NIH (National Institutes of Health) con i grants R01AG034639 e P50AG047366.

Bibliografia

1. Henderson VW. Three midlife strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric* 2014;17(Suppl 2):38–46
2. Stern Y. Cognitive reserve in aging and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11:1006–12
3. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PloS One* 2012;7:e38268
4. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, *et al.* Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1262–70
5. Harlow SD, Gass M, Hall JE, *et al.* Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105–14
6. Feldman HA, Longcope C, Derby CA, *et al.* Age trends in the level of serum testosterone and other hormones in middle-aged men: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:589–98
7. Williams JW, Plassman BL, Burke J, Holsinger T, Benjamin S. *Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline*. Evidence Report/Technology Assessment Number 193. AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD: Department of Health and Human Services, 2010
8. Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric* 2012;15:115–24
9. Song F, Parekh S, Hooper L, *et al.* Dissemination and publication of research findings: an updated review of related biases. *Health Technol Assess* 2010;14:1–193

10. Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, *et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging and Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimers Dement* 2011;7:270–9
11. Rucker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012;3:312–24
12. Krahn U, Binder H, König J. A graphical tool for locating inconsistency in network meta-analyses. *BMC Med Res Methodol* 2013;13:35
13. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002;21:2313–24
14. Rucker G, Schwarzer G, Krahn U, Jochem König J. Package 'netmeta', version 0.8-0, network meta-analysis using frequentist methods. R Library, Repository CRAN 2015-06-26 18:23:34
15. Shen L, Ji HF. Associations between homocysteine, folic acid, vitamin B12 and Alzheimer's disease: insights from meta-analyses. *J Alzheimers Dis* 2015 April 8. Epub ahead of print
16. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894–8
17. Douaud G, Refsum H, de Jager CA, *et al.* Preventing Alzheimer's disease-related gray matter atrophy by B-vitamin treatment. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:9523–8
18. Ford AH, Almeida OP. Effect of homocysteine lowering treatment on cognitive function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Alzheimers Dis* 2012;29:133–49
19. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, *et al.* Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older adults in the FACIT trial: a randomised, double blind, controlled trial. *Lancet* 2007;369:208–16
20. McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, Knight RG, Mann JI, Williams SM. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006;354:2764–72
21. van der Zwaluw NL, Dhonukshe-Rutten RA, van Wijngaarden JP, *et al.* Results of 2-year vitamin B treatment on cognitive performance: secondary data from an RCT. *Neurology* 2014;83:2158–66
22. Ford AH, Flicker L, Alfonso H, *et al.* Vitamins B(12), B(6), and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010;75:1540–7
23. Grimley Evans J, Malouf R, Huppert F, van Niekerk JK. Dehydroepiandrosterone (DHEA) supplementation for cognitive function in healthy elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD006221
24. Kritz-Silverstein D, von Muhlen D, Laughlin GA, Bettencourt R. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) Trial. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1292–8
25. Tan MS, Yu JT, Tan CC, *et al.* Efficacy and adverse effects of Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2015;43:589–603
26. Vellas B, Coley N, Ousset PJ, *et al.* Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851–9

27. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, *et al.* Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253–62
28. Snitz BE, O’Meara ES, Carlson MC, *et al.* Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:2663–70
29. Dodge HH, Zitzelberger T, Oken BS, Howieson D, Kaye J. A randomized placebo-controlled trial of Ginkgo biloba for the prevention of cognitive decline. *Neurology* 2008;70:1809–17
30. Singh B, Parsaik AK, Mielke MM, *et al.* Association of Mediterranean diet with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2014;39:271–82
31. Samieri C, Grodstein F, Rosner BA, *et al.* Mediterranean diet and cognitive function in older age. *Epidemiology* 2013;24:490–9
32. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, *et al.* Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:1318–25
33. Martinez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, *et al.* Virgin olive oil supplementation and long-term cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomized trial. *J Nutr Health Aging* 2013;17:544–52
34. Valls-Pedret C, Sala-Vila A, Serra-Mir M, *et al.* Mediterranean diet and age-related cognitive decline: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:1094–103
35. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:90–8
36. Hogervorst E, Bandelow S. Sex steroids to maintain cognitive function in women after the menopause: a meta-analysis of treatment trials. *Maturitas* 2010;66:56–71
37. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58
38. Henderson VW, Espeland MA, Hogan PE, *et al.* Prior use of hormone therapy and incident Alzheimer’s disease in the Women’s Health Initiative Memory Study [abstract]. *Neurology* 2007;68(Suppl 1):A205
39. Henderson VW. Alzheimer's disease: Review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:99–106
40. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, *et al.* The effect of estrogen with progestin treatment on global cognitive function in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2003;289:2663–72
41. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, *et al.* Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2959–68
42. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802–10
43. Resnick SM, Espeland MA, An Y, *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in

postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152–61

44. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Kohrt WM. Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 2001;38:137–46
45. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005;118:1232–9
46. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, *et al.* Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006;63:945–50
47. Tierney MC, Oh P, Moineddin R, *et al.* A randomized double-blind trial of the effects of hormone therapy on delayed verbal recall in older women. *Psychoneuroendocrinology* 2009;37:1065–74
48. Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322–30
49. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, *et al.* Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-cognitive and affective study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833
50. Henderson VW, St. John JA, Hodis HN, *et al.* Cognition, mood, and physiological concentrations of sex hormones in the early and late postmenopause. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:20290–5
51. Wayne PM, Walsh JN, Taylor-Piliae RE, *et al.* Effect of Tai Chi on cognitive performance in older adults: systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:25–39
52. Oken BS, Zajdel D, Kishiyama S, *et al.* Randomized, controlled, six-month trial of yoga in healthy seniors: effects on cognition and quality of life. *Altern Ther Health Med* 2006;12:40–7
53. Taylor-Piliae RE, Newell KA, Cherin R, Lee M, King AC, Haskell WL. Tai Chi versus Western exercise on physical and cognitive functioning in healthy community-dwelling older adults: a randomized clinical trial. *J Aging Phys Act* 2010;18:261–79
54. Mortimer JA, Ding D, Borenstein AR, *et al.* Changes in brain volume and cognition in a randomized trial of exercise and social interaction in a community-based sample of non-demented Chinese elders. *J Alzheimers Dis* 2012;30:757–66
55. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2012:CD005379
56. Cukierman-Yaffe T, Bosch J, Diaz R, *et al.* Effects of basal insulin glargine and omega-3 fatty acid on cognitive decline and probable cognitive impairment in people with dysglycaemia: a substudy of the ORIGIN trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:562–72
57. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ, *et al.* Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2008;71:430–8
58. Dangour AD, Allen E, Elbourne D, *et al.* Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin*

Nutr 2010;91:1725–32

59. Carlson MC, Saczynski JS, Rebok GW, *et al.* Exploring the effects of an "everyday" activity program on executive function and memory in older adults: Experience Corps. *Gerontologist* 2008;48:793–801
60. White LR, Petrovitch H, Ross GW, *et al.* Brain aging and midlife tofu consumption. *J Am Coll Nutr* 2000;19:242–55
61. Soni M, Rahardjo TB, Soekardi R, *et al.* Phytoestrogens and cognitive function: a review. *Maturitas* 2014;77:209–20
62. Kritz-Silverstein D, Von Muehlen D, Barrett-Connor E, Bressel MAB. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health in Aging (SOPHIA) Study. *Menopause* 2003;10:196–202
63. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, *et al.* Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;78:1841–8
64. Ho SC, Chan AS, Ho YP, *et al.* Effects of soy isoflavone supplementation on cognitive function in Chinese postmenopausal women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2007;14:489–99
65. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, *et al.* Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65–74
66. St John JA, Henderson VW, Hodis HN, *et al.* Associations between urine excretion of isoflavonoids and cognition in postmenopausal women in the Women's Isoflavone Soy Health clinical trial. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:629–35
67. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266–81
68. Annweiler C, Montero-Odasso M, Llewellyn DJ, Richard-Devantoy S, Duque G, Beauchet O. Meta-analysis of memory and executive dysfunctions in relation to vitamin D. *J Alzheimers Dis* 2013;37:147–71
69. Balion C, Griffith LE, Striffler L, *et al.* Vitamin D, cognition, and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2012;79:1397–405
70. Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington, DC: National Academies Press, 2011
71. Rossom RC, Espeland MA, Manson JE, *et al.* Calcium and vitamin D supplementation and cognitive impairment in the Women's Health Initiative. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:2197–205
72. Ball K, Berch DB, Helmers KF, *et al.* Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2271–81
73. Rebok GW, Ball K, Guey LT, *et al.* Ten-year effects of the advanced cognitive training for independent and vital elderly cognitive training trial on cognition and everyday functioning in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:16–24
74. Kelly ME, Loughrey D, Lawlor BA, Robertson IH, Walsh C, Brennan S. The impact of cognitive training and mental stimulation on cognitive and everyday functioning of healthy older adults: a systematic review and

meta-analysis. *Ageing Res Rev* 2014;15:28–43

75. Reijnders J, van Heugten C, van Boxtel M. Cognitive interventions in healthy older adults and people with mild cognitive impairment: a systematic review. *Ageing Res Rev* 2013;12:263–75
76. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, *et al.* Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107–17
77. Geda YE, Roberts RO, Knopman DS, *et al.* Physical exercise, aging, and mild cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol* 2010;67:80–6
78. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3017–22
79. Young J, Angevaren M, Rusted J, Tabet N. Aerobic exercise to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD005381
80. Kramer AF, Hahn S, McAuley E, *et al.* Exercise, aging and cognition: healthy body, healthy mind? In Fish AD, Rogers W, eds. *Human Factors Interventions for the Health Care of Older Adults*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, 2001:91–120
81. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006;55:1–12
82. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, *et al.* Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–37
83. Shifren JL, Gass ML, NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. *Menopause* 2014;21:1038–62
84. Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, *et al.* A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015;385:2255–63
85. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009;30:507–14