

CAPACIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA NÃO ESTÁ ASSOCIADA À FUNÇÃO COGNITIVA DE IDOSOS FISICAMENTE ATIVOS

CARDIORESPIRATORY CAPACITY IS NOT ASSOCIATED TO THE COGNITIVE FUNCTION OF PHYSICALLY ACTIVE ELDERLY

Porto¹ M, Almeida² ML, Miyasaki², AHL, Lacchini² R, Bueno Junior³ CR, Papoti³ M. Capacidade cardiorrespiratória não está associada à função cognitiva de idosos fisicamente ativos. R. bras. Ci. e Mov 2020;28(3):17-29.

RESUMO:

O objetivo do presente estudo foi avaliar a associação da aptidão física, especificamente a capacidade cardiorrespiratória, com parâmetros fisiológicos e neuropsicológicos indicadores de função cognitiva de idosos fisicamente ativos. Participaram do presente estudo 14 idosos (5 homens e 9 mulheres), com faixa etária de $66,8 \pm 3,9$ anos, nível de escolaridade média de $11,9 \pm 3,7$ anos, fisicamente ativos (≥ 150 minutos por semana). Todos os participantes foram submetidos a avaliações do consumo pico de oxigênio (VO_{2pico} - análise de gases) por meio de testes incrementais em esteira rolante e, função cognitiva (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised - ACE-R). Dentre os parâmetros neuropsicológicos avaliados, apenas a dimensão visuo-espacial apresentou correlação positiva significativa ($r=0,576$; $p=0,03$) com a capacidade cardiorrespiratória. Considerando os resultados encontrados, a capacidade cardiorrespiratória representada pelo consumo pico de oxigênio por si, não apresentou-se como um bom parâmetro para representar os possíveis efeitos crônicos positivos, do treinamento físico sobre o desempenho cognitivo em idosos fisicamente ativos.

Palavras-chave: Envelhecimento; Capacidade cardiorrespiratória; Função cognitiva.

ABSTRACT

The objective of the research was to evaluate the association of physical fitness, specifically cardiorespiratory capacity, with physiological and neuropsychological parameters indicative of physically active elderly cognitive function. The study consisted of 14 elderly people (5 males and 9 females), 66.8 ± 3.9 years of age, 11.9 ± 3.7 education level, physically active (≥ 150 minutes per week). All participants were submitted to assessments of peak oxygen consumption (VO_{2peak} - gas analysis) through incremental tests on a treadmill and cognitive function (Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised - ACE-R). Among the neuropsychological parameters evaluated, only the visual-spatial dimension had a significant positive correlation ($r = 0.576$, $p = 0.03$) with the cardiorespiratory capacity. As a result of this study, the cardiorespiratory capacity represented by the peak oxygen consumption, did not present as a good parameter in representing the possible positive chronic effects of physical training on cognitive performance in physically active elderly.

Key words: Aging; Cardiorespiratory fitness; Cognitive function

Marcelo Porto¹
Mariana Luciano Almeida²
Anderson Heiji Lima Miyasaki²..
Riccardo Lacchini²
Carlos Roberto Bueno Junior³
Marcelo Papoti³

¹Centro Universitário UNIFAFIBE

²UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – Escola de enfermagem de Ribeirão Preto – SP

³UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO – Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto

Recebido: 28/06/2019

Aceito: 22/08/2020

Introdução

O avanço da idade é acompanhado por diversas alterações morfofisiológicas, que marcam o declínio nos sistemas orgânicos, acarretando diminuição da funcionalidade¹. Estima-se que até 2050 a população mundial de idosos atingirá 1,5 bilhão de pessoas, aumentando exponencialmente os gastos públicos destinados à saúde². Nos últimos dez anos a mortalidade por doenças cardiovasculares e metabólicas sofreram declínio. Por outro lado, as mortes relacionadas às doenças neurodegenerativas, particularmente as demências aumentaram significativamente³.

O processo natural de envelhecimento resulta em diminuição da capacidade funcional e cognitiva, que inicia-se por volta da terceira década de vida⁴. Estudos têm sugerido que a atividade física desempenha efeito protetor contra o declínio cognitivo⁵⁻⁷. Em especial, evidências têm demonstrado que o aumento da capacidade cardiorrespiratória (CCR) está associado à melhora de diversos parâmetros indicadores de desempenho cognitivo^{4,7-9} e que baixos níveis de CCR aceleram significativamente a evolução das demências e quadros de comprometimento cognitivo leve^{10,11}.

A CCR caracterizada pelo VO₂pico (maior valor de consumo de oxigênio obtido em teste com cargas incrementais) ou VO₂máx (determinado pelo atingimento de diversos parâmetros de indicadores de esforço máximo em teste incremental), provém uma acurada informação sobre a capacidade de realização de esforço físico, por meio de monitoramento direto de parâmetros fisiológicos, e tem sido amplamente utilizada como referencial para comparação entre capacidade física e desempenho cognitivo¹². Estes estudos têm demonstrando que a elevação da CCR está diretamente relacionada ao menor declínio cognitivo da eficiência neural, constatado pelo aumento do desempenho em variados protocolos de avaliação neuropsicológica^{4,7-9,13}.

Diversas pesquisas têm sido desenvolvidas para avaliar a relação entre CCR e função cognitiva de idosos, encontrando resultados variados, com estudos demonstrando efeito positivo sobre a melhora ou manutenção da capacidade cognitiva, enquanto outras não apresentaram diferença entre grupos exercício e controle¹³⁻²⁰. Nesse sentido, o presente estudo visa contribuir com informações acerca da sensibilidade de testes e parâmetros fisiológicos de mensuração de aptidão física e, sua relação com a capacidade cognitiva de idosos, propiciando melhoria do entendimento do efeito do exercício físico na prevenção e atenuação das demências associadas ao envelhecimento. Livingston et al.²¹ sugerem que estudar fatores modificáveis na prevenção de demências é a maneira mais eficiente de diminuir a incidência dessas síndromes.

Diante das evidências apresentadas, o objetivo do presente estudo foi avaliar a associação da capacidade cardiorrespiratória com a função cognitiva de idosos fisicamente ativos.

Método

Participaram voluntariamente do presente estudo 14 idosos (cinco homens e nove mulheres), com faixa etária de $66,8 \pm 3,9$ anos, nível de escolaridade $11,9 \pm 3,7$ anos, fisicamente ativos e participantes de um programa de exercícios físicos (>150 minutos de atividade física moderada por semana, por um período mínimo de seis meses). A amostra foi recrutada por meio de contato pessoal com os participantes do Programa de Educação Física para Idosos da Escola de Educação Física e Esporte de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (EEFERP-USP). Foram adotados como critérios de inclusão: i) possuir idade superior a 65 anos; ii) prática >150 minutos de atividade física moderada por semana. Foram excluídos da amostra os participantes que apresentaram os seguintes critérios, avaliados por meio de entrevista: i) limitação para a prática de exercícios físicos; ii) diagnóstico de doenças cardiovasculares, metabólicas ou neurodegenerativas; iii) fazer uso de medicamentos com ação sobre o sistema nervoso. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido após submissão e aceite pelo Comitê de Ética em Pesquisa da EEFERP-USP, conforme a Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde em pesquisa com seres humanos (Parecer: 2.807.110).

Estimativa do consumo máximo de oxigênio (VO_{2pico})

Foi realizada análise do consumo de oxigênio (TEEM 100, Aerosport 3526, W Liberty suite 100) e aplicação de um protocolo adaptado de corrida em esteira rolante²², com cargas incrementais, com velocidade inicial de seis km/hora e incrementos de um km em estágios de dois minutos.

Os critérios para consideração do teste como máximo foram a exaustão voluntária, atingimento de 90% da frequência cardíaca máxima prevista para a idade, por meio da equação $220 - \text{idade}$ e percepção subjetiva do esforço igual ou superior a 18 em escala de Borg de seis a 20. O VO_{2pico} foi considerado como a maior média do VO_2 durante os últimos 20 segundos do exercício²³. Todas as avaliações foram realizadas pelos condutores do estudo, no mesmo horário pela manhã em ambiente com temperatura controlada (26°C) e os valores de referência utilizados foram extraídos do mesmo estudo.

Avaliação Neuropsicológica

Os parâmetros neuropsicológicos atenção e orientação, memória, fluência verbal, linguagem e habilidade visuo-espacial foram avaliados por meio das dimensões do ACE-R24 - os valores de referência utilizados foram extraídos do mesmo estudo. Além das dimensões avaliadas é possível extrair a pontuação do Miniexame de Estado Mental (MEEM), avaliação cognitiva padrão ouro no

estudo das síndromes demenciais, e sua possível correlação com a capacidade cardiorrespiratória. O instrumento foi aplicado no período da manhã, sempre no mesmo horário, em momento prévio à avaliação física, em sala individual com temperatura controlada.

Análise Estatística

A normalidade dos dados foi verificada por meio do teste de Kolmogorov–Smirnov. Para os dados que apresentaram normalidade, foi aplicado o teste Pearson para o cálculo da correlação (r) entre VO2pico, e e parâmetros da avaliação neuropsicológica e, o teste não paramétrico de Spearman para os dados que não apresentaram normalidade. O teste de Qui-quadrado foi aplicado para determinação da associação entre VO2pico e avaliação neuropsicológica, categorizada pelas dimensões do instrumento aplicado, a partir da utilização do programa SPSS 20 - o mesmo programa foi utilizado para a análise descritiva dos dados (média e desvio padrão).

Para comparação das médias de desempenho com as pontuações de referência, foi aplicado o teste t para dados pareados. O nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

Resultados

A classificação da composição corporal em sobrepeso I demonstrou a presença moderada de obesidade no grupo (tabela 1). Já os resultados observados na avaliação da cardiorrespiratória permitiram a classificação em nível médio da aptidão física, confirmando a caracterização da amostra de indivíduos ativos e também o bom estado de saúde física dos participantes do estudo (tabela 1).

Tabela 1. Características dos participantes do estudo.

Variável	Média (DP)	Classificação
Idade (anos)	66,8 ± 3,77	Idoso*
Massa corporal (kg)	73,2 ± 12,8	-
Estatura (m)	1,62 ± 0,10	-
IMC (kg.m ⁻²)	27,2 ± 27,2	Sobrepeso I*
Escolaridade (anos)	11,9 ± 3,77	-
VO ₂ pico (ml.kg. ⁻¹ min. ⁻¹)	24,4 ± 5,56	Média**

*Gogniat et al. 2018²⁵ **Golding, Meyers and Sinning, 1989²⁶ Os idosos foram questionados em relação à idade e ao número de anos no ensino formal (escolaridade) - o índice de massa corporal foi determinado pela razão entre a massa corporal (kg) e a estatura (m) ao quadrado.

A avaliação neuropsicológica aplicada para mensurar a função cognitiva demonstrou bom desempenho dos participantes do estudo. Os dados foram classificados de acordo com a nota de corte de cada dimensão, cujo desempenho abaixo representa indicador significativo de risco de desenvolvimento de demências. Os resultados demonstraram variação positiva, acima da nota de corte, em cinco das sete dimensões de avaliação cognitiva (tabela 2).

Tabela 2. Valores médios, desvios-padrão e notas de corte das dimensões de avaliação do desempenho cognitivo.

Variável	Pontuação	Nota de corte
MEEM (ACE-R)	28,07 ± 1,14	25
ACE-R	85,14 ± 7,10	78
Atenção e orientação	17,21 ± 1,05	17
Memória	19,43 ± 3,61	15
Fluência verbal	10,93 ± 2,13	8
Linguagem	24,36 ± 1,60	22
Visuo-espacial	13,50 ± 1,99	13

MEEM: Minixame do Estado Mental; ACE-R: Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised²⁴.

Dentre os parâmetros neuropsicológicos avaliados, apenas a dimensão visuo-espacial apresentou correlação positiva significativa com a CCR ($r=0,576$; $p=0,03$). Demais correlações não

foram significativas: dimensão atenção e orientação ($r=0,287$; $p=0,32$), ACE-R ($r=0,264$; $p=0,36$), dimensão fluência verbal ($r=0,196$; $p=0,50$), MEEM ($r=0,054$; $p=0,85$), linguagem ($r=0,032$; $p=0,91$) e memória ($r=0,016$; $p=0,95$).

Discussão

O principal objetivo do presente estudo foi avaliar a associação da capacidade cardiorrespiratória com a função cognitiva de idosos fisicamente ativos. Estudos têm demonstrado sistematicamente que a atividade física desempenha efeito protetor contra o declínio cognitivo^{1,5,6,9}, evidenciando relação inversa entre prática regular de atividade física e risco de desenvolvimento de demências²⁷. Adicionalmente, esses estudos também têm proposto que o efeito do exercício físico sobre a capacidade cognitiva é dependente de melhoria da CCR¹⁷.

Por outro lado, estudos têm questionado a sensibilidade do principal indicador de CCR ($VO_{2máx}/VO_{2pico}$), considerado como “padrão ouro” para mensurar o efeito positivo da aptidão física sobre a melhora de parâmetros cognitivos^{17,18,28}.

Diversos estudos falharam em demonstrar a eficiência da CCR como indicador sensível do efeito do exercício físico sobre a função cognitiva em todas as suas dimensões^{4,7-9,13}. Esses questionamentos estão presentes na literatura desde meados da década de 80, quando Dustman et al¹⁴ realizaram pesquisa envolvendo idosos de 55-75 anos e observaram que o aumento da capacidade cardiorrespiratória resultou em melhora de desempenho em dimensões de testes neuropsicológicos, mas não exerceu efeito positivo sobre outros parâmetros como acuidade visual e limiar sensorial.

Na mesma linha, Erickson et al.²⁹ também encontraram associação entre CCR e alterações neurais morfológicas que apresentaram associação positiva com a função cognitiva, melhorando o desempenho apenas em testes de avaliação da dimensão memória espacial. Posteriormente, essa limitação também foi observada em estudo realizado por Bugg, et al.³⁰, que observaram associação positiva entre a CCR e função executiva ($r=0,34$; $p=0,008$), mas não verificaram melhora sobre outros parâmetros cognitivos (habilidade espacial: $r=0,29$; $p=0,08$, memória: $r=0,40$; $p=0,08$ e familiaridade: $r=0,17$; $p=0,09$) de idosos obesos. Recentemente Kawagoe, Onoda e Yamagushi⁹, utilizando diagnóstico por imagem (tomografia), observaram correlação positiva entre CCR e desempenho função executiva ($r=0,36$; $p<0,05$), sem associação com melhora em áreas envolvidas com funções específicas do córtex frontal.

Outro aspecto importante que cabe destaque, são evidências que também têm demonstrado que a sensibilidade da CCR está condicionada à reserva cognitiva (resistência neural à queda na cognição associada ao avanço da idade), indicando que indivíduos com baixa reserva cognitiva são mais responsivos ao efeito positivo da CCR sobre o desempenho neural ou ainda, que algumas dimensões neuropsicológicas são mais sensíveis aos benefícios da CCR^{17,31}.

Essas evidências podem explicar parcialmente nossos resultados que demonstraram que a aptidão física classificada em nível médio correlacionou-se fracamente apenas com a dimensão visuo-espacial ($r=0,57$; $p=0,03$). Também é possível constatar o desempenho significativamente

superior às notas de corte na maioria das dimensões cognitivas avaliadas (MEEM, ACE-R, memória, fluência verbal e visuo-espacial) como possível efeito de preservação da capacidade e reserva cognitiva, provavelmente influenciada pela aptidão física e escolaridade dos participantes (tabela 2).

Considerando que o exercício físico exerce efeito positivo sobre a função cognitiva por meio de melhoria de diversos mecanismos, como aumento da secreção de fatores neurotróficos (serotonina e dopamina), angiogênese, sinaptogênese, neurogênese e aumento da perfusão sanguínea^{20,32,33}, este último mecanismo parece estar relacionado ao aumento da oferta de oxigênio para o cérebro e portanto a CCR, ou seja, o VO_{2pico} , seria um bom indicador de melhora desse parâmetro.

Nesse sentido, estudos tem postulado hipóteses para explicar a possível baixa sensibilidade da CCR em correlacionar-se positivamente com o com todas as dimensões do desempenho cognitivo. A primeira hipótese refere-se ao fato de que a medida do VO_2 por meio da análise de gases não é específica para avaliar o aumento da demanda de oxigênio para o cérebro, restringindo a extrapolação de um paralelismo de aumento do VO_2 para os tecidos muscular e neural, e consequente relação direta entre o aumento do VO_{2pico} e parâmetros neuropsicológicos¹⁴.

Assumindo que aumento da aptidão aeróbia pode ser o primeiro de uma série de eventos em cascata que resulta em associação positiva com o desempenho cognitivo, mudanças na aptidão aeróbia podem ser necessárias para que ocorram mudanças no desempenho cognitivo. Desse modo, o condicionamento aeróbio em si pode não ser um indicador sensível dos benefícios cognitivos que podem ser obtidos por meio da prática do exercício físico¹⁷.

Etnier et al.¹⁷, em metanálise, observaram que é possível que a aptidão aeróbia, possa mediar a relação entre atividade física e desempenho cognitivo, mas classifica-a como uma medida muito “grosseira” das mudanças fisiológicas que ocorrem em resposta à atividade física crônica e, portanto, não representa uma medida muito sensível. Uma possível alternativa no intuito de melhorar a sensibilidade do efeito do exercício físico sobre a função cognitiva seria a mensuração de parâmetros hemodinâmicos cerebrais, como a avaliação da perfusão sanguínea cerebral¹.

É preciso considerar algumas limitações deste trabalho, como a não randomização da amostra selecionada, que foi recrutada por conveniência, assim como as demais atividades de vida diária e hábitos de vida, que são possíveis variáveis de interferência. Recomenda-se para os próximos estudos um controle maior quanto ao recrutamento e seleção dos idosos, e se possível, com um número de participantes mais expressivo. O desenho caso-controle ou pré-pós intervenção com treinamento físico pode também auxiliar a desvendar outros aspectos relacionados à associação entre CCR e bom estado de funções mentais. Por outro lado, um dos pontos fortes a ser destacado, é que o trabalho foi realizado com idosos ativos fisicamente, o que tem sido uma tendência em

trabalhos que visam investigar fatores relacionados à prevenção de demências. Essa característica torna a amostra estudada mais homogênea e capaz de refletir a relação entre CCR e aptidão mental em indivíduos treinados.

.

Conclusão

Em conclusão, a CCR, da forma que foi avaliada no presente estudo não foi associada ao desempenho cognitivo em idosos fisicamente ativos. Dessa forma, recomenda-se o desenvolvimento de mais estudos dessa natureza, para elucidar a importância da CCR na representação dos benefícios do exercício físico sobre a saúde mental, aplicando métodos mais sensíveis ao aumento do consumo de oxigênio para o tecido neural e, sua proporcionalidade em relação ao aumento da demanda dos tecidos periféricos. Sugere-se ainda, verificar os efeitos agudos/crônicos de intervenções com treinamento físico para avaliar efeitos a curto, médio e longo prazo em treinados e não treinados.

Os autores declararam não haver conflito de interesses.

.

Referências

1. Barnes JN. Exercise, cognitive function, and aging. *Adv Physiol Educ.* 2015;39(2):55-62.
2. Tsai CL, Chen FC, Pan CY, Wang CH, Huang TH, Chen TC. Impact of acute aerobic exercise and cardiorespiratory fitness on visuospatial attention performance and serum BDNF levels. *Psychoneuroendocrinology.* 2014;41:121-31.
3. Gomes-Osman J, Cabral DF, Morris TP, McInerney K, Cahalin LP, Rundek T, et al. Exercise for cognitive brain health in aging: A systematic review for an evaluation of dose. *Neurol Clin Pract.* 2018;8(3):257-265.
4. Morris TP, Gomes-Osman J, Pascual-Leone A. Author Response: Exercise for cognitive brain health in aging: A systematic review for an evaluation of dose. *Neurol Clin Pract.* 2018;8(5):366-368.
5. Dougherty RJ, Boots EA, Lindheimer JB, Stegner AJ, Van Riper S, Edwards DF, et al. Fitness, independent of physical activity is associated with cerebral blood flow in adults at risk for Alzheimer's disease. *Brain Imaging Behav.* 2019 (3): 9.
6. Bangsbo J, Blackwell J, Boraxbekk CJ, Caserotti P, Dela F, Evans AB. Copenhagen Consensus statement 2019: physical activity and ageing. *Br J Sports Med.* 2019 (2) 21.
7. Hayes SM, Forman DE, Verfaellie M. Cardiorespiratory Fitness Is Associated With Cognitive Performance in Older But Not Younger Adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2016;71(3):474-82.
8. Reiter K, Nielson KA, Smith TJ, Weiss LR, Alfini AJ, Smith JC. Improved Cardiorespiratory Fitness Is Associated with Increased Cortical Thickness in Mild Cognitive Impairment. *J Int Neuropsychol Soc.* 2015;21(10):757-67.
9. Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S. Associations among executive function, cardiorespiratory fitness, and brain network properties in older adults. *Sci Rep.* 2017;7:40107.
10. Voss MW, Soto C, Yoo S, Sodoma M, Vivar C, van Praag H. Exercise and Hippocampal Memory Systems. *Trends Cogn Sci.* 2019;23(4):318-333.
11. Zhu N, Jacobs DR, Jr., Schreiner PJ, Yaffe K, Bryan N, Launer LJ, et al. Cardiorespiratory fitness and cognitive function in middle age: the CARDIA study. *Neurology.* 2014;82(15):1339-46.
12. Colcombe SJ, Erickson KI, Raz N, Webb AG, Cohen NJ, McAuley E, et al. Aerobic fitness reduces brain tissue loss in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003;58(2):176-80.
13. Barnes DE, Yaffe K, Satariano WA, Tager IB. A longitudinal study of cardiorespiratory fitness and cognitive function in healthy older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(4):459-65.

14. Dustman RE, Ruhling RO, Russell EM, Shearer DE, Bonekat HW, Shigeoka JW, et al. Aerobic exercise training and improved neuropsychological function of older individuals. *Neurobiology of aging*. 1984;5(1):35-42.
15. Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *EMBO J*. 2017;36(11):1474-1492.
16. Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, Scalf P, McAuley E, Cohen NJ, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101(9):3316-21.
17. Etner JL, Nowell PM, Landers DM, Sibley BA. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev*. 2006;52(1):119-30.
18. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, Aleman A, Vanhees L. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):05381.
19. Brickman AM, Khan UA, Provenzano FA, Yeung LK, Suzuki W, Schroeter H, et al. Enhancing dentate gyrus function with dietary flavanols improves cognition in older adults. *Nat Rev Neurosci*. 2014;17(12):1798-803.
20. Yang TT, Lo CP, Tsai PS, Wu SY, Wang TF, Chen YW, et al. Aging and Exercise Affect Hippocampal Neurogenesis via Different Mechanisms. *PloS one*. 2015;10(7):e0132152.
21. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, Costafreda SG, Huntley J, Ames D, et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 2017;390:2673-734.
22. Hollenberg M, Ngo LH, Turner D, Tager IB. Treadmill exercise testing in an epidemiologic study of elderly subjects. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 1998;53(4):B259-67.
23. Howley ET, Bassett DR, Jr., Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(9):1292-301.
24. Amaral-Carvalho V, Caramelli P. Normative data for healthy middle-aged and elderly performance on the Addenbrooke Cognitive Examination-Revised. *Cognitive and behavioral neurology*. *Cogn Behav Neurol*. 2012 ;25(2):72-6.
25. Gogniat MA, Robinson TL, Mewborn CM, Jean KR, Miller LS. Body mass index and its relation to neuropsychological functioning and brain volume in healthy older adults. *Behav Brain Res*. 2018;1(348):235-240.
26. Golding LA, Myers CR, Sinning WE. Y's way to physical fitness the complete guide to fitness testing and instruction, 3rd ed. Champaign, IL Published for YMCA of the USA by Human Kinetics Publishers 1989.p.191.
27. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychol Med*. 2009;39(1):3-11.

28. Pentikäinen H, Ngandu T, Liu Y, Savonen K, Komulainen P, Hallikainen M. Cardiorespiratory fitness and brain volumes in men and women in the FINGER study. *Age Ageing*. 2017;46(2):310-313..
29. Erickson KI, Raji CA, Lopez OL, Becker JT, Rosano C, Newman AB, et al. Physical activity predicts gray matter volume in late adulthood: the Cardiovascular Health Study. *Neurology*. 2010;75(16):1415-22.
30. Bugg JM, Shah K, Villareal DT, Head D. Cognitive and neural correlates of aerobic fitness in obese older adults. *Exp Aging Res*. 2012;38(2):131-45.
31. Chodzko-Zajko WJ, Schuler P, Solomon J, Heisl B, Ellis NR. The influence of physical fitness on automatic and effortful memory changes in aging. *Int J Aging Hum Dev*. 1992;35(4):265-85.
32. Lustig C, Shah P, Seidler R, Reuter-Lorenz PA. Aging, training, and the brain: a review and future directions. *Neuropsychol Rev*. 2009;19(4):504-22.
33. Deng W, Aimone JB, Gage FH. New neurons and new memories: how does adult hippocampal neurogenesis affect learning and memory? *Nat Rev Neurosci*. 2010;11(5):339-50.