

Pengaruh *resistance training* terhadap fungsi kognitif pada pasien *mild cognitive impairment*

Effect of resistance training in mild cognitive impairment

Ari Astuti*, Astuti Prodjohardjono**, Indarwati Setyaningsih**

*SMF Saraf RSI Klaten, Jawa Tengah

**Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran, Kesehatan Masyarakat, dan Keperawatan, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Abstract

Keywords:
resistance training,
mild cognitive
impairment,
MCI,
cognitive function

The prevalence of mild cognitive impairment (MCI) is quite high and increases with age at a rate of 21.5-71.3/1000 elderly and can experience conversion to dementia with a progression of 10-20% each year. According to the American Academy of Neurology (AAN) recommendation, resistance training (RT) type exercise is useful for improving cognitive function in MCI patients. However, the mechanisms, method, and effectivity are still unclear. The aim of this study is to assess the effect of RT on cognitive function in MCI patients, to know how and effective tools are used in RT for MCI patients. A systematic review was performed by searching the literature from October 2015 to October 2020 using the PRISMA reporting guidelines. Search for articles through Cochrane, PUBMED, EBSCO, Science Direct, and hand searching. From 13 journals, 3 journals were selected according to the inclusion and exclusion criteria, which were then assessed. All studies showed significant cognitive function improvements in the MMSE, MoCA, and ADAS-Cog scores. Low-strength elastic bands (HSPT/high-speed power training) are more effective than high-strength elastic bands (LSST/low-speed power training), and exercises that increase the strength of the inferior extremities are more effective at improving the cognitive domain than exercises on the superior limbs, and it decreases hippocampal volume retardation for up to 12 months after discontinuation of the intervention. HSPT in MCI patients that focuses on lower limb muscle strength effectively improves cognitive function and can slow the decrease in hippocampal volume for up to one year after exercise.

Abstrak

Kata kunci:
resistance training,
mild cognitive
impairment,
MCI,
fungsi kognitif

Prevalensi mild cognitive impairment (MCI) cukup tinggi dan meningkat seiring bertambahnya usia dengan laju 21,5-71,3/1000 kelompok lanjut usia dan dapat mengalami konversi menjadi demensia dengan progresi 10-20% setiap tahunnya. Menurut rekomendasi American Academy of Neurology (AAN), olahraga jenis resistance training (RT) bermanfaat untuk memperbaiki fungsi kognitif pada pasien MCI. Namun demikian mekanisme yang mempengaruhi, cara, dan alat yang efektif digunakan masih belum jelas. Tujuan tinjauan sistematis ini adalah untuk mengkaji pengaruh RT terhadap fungsi kognitif pada pasien MCI serta mengetahui cara dan alat yang efektif digunakan pada RT bagi pasien MCI. Tinjauan sistematis dilakukan dengan penelusuran kepustakaan dari Oktober 2015 hingga Oktober 2020 menggunakan pedoman pelaporan PRISMA. Penelusuran artikel melalui Cochrane, PUBMED, EBSCO, Science Direct, dan pencarian hand searching. Dari 13 jurnal, terpilih 3 jurnal sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang kemudian dilakukan penilaian. Seluruh penelitian menunjukkan perbaikan fungsi kognitif signifikan pada skor MMSE, MoCA, dan ADAS-Cog. Pita elastis kekuatan rendah (HSPT/high-speed power training) lebih efektif dibanding pita elastis kekuatan tinggi (LSST/low-speed power training), dan latihan yang meningkatkan kekuatan ekstremitas inferior lebih efektif memperbaiki domain kognitif dibanding latihan pada ekstremitas superior, serta terjadi perlambatan volume hipokampus hingga 12 bulan walaupun intervensi telah dihentikan. RT pada pasien MCI dengan jenis HSPT yang berfokus pada kekuatan otot ekstremitas bawah efektif meningkatkan fungsi kognitif dan dapat memperlambat penurunan volume hipokampus hingga satu tahun pascalatihan.

Correspondence:
ria.artophilialia@gmail.com

PENDAHULUAN

Mild cognitive impairment (MCI) adalah stadium pertengahan antara perubahan kognitif pasien normal dan demensia dengan karakteristik penurunan kognitif tanpa disertai gangguan aktivitas sehari-hari. Prevalensi MCI sekitar 6,7% pada usia 60-64 tahun; 8,4% pada usia 65-69 tahun; 10,1% pada usia 70-74 tahun; dan 25,2% pada usia 80-84 tahun.¹ Pasien usia lanjut dengan MCI dapat mengalami konversi menjadi demensia dengan laju progresi antara 10-20% per tahun dibandingkan dengan 1-2% orang normal pada usia yang sama. Saat ini kurang lebih terdapat 47 juta jiwa penderita demensia di seluruh dunia dengan rata-rata 10 juta kasus baru terdiagnosis setiap tahun. Angka tersebut memproyeksikan perkiraan di tahun 2050 menjadi 130 juta jiwa. Gangguan MCI berkontribusi pada penurunan kualitas hidup, disabilitas, dan meningkatkan pembiayaan kesehatan sehingga menjadi salah satu masalah penting di seluruh dunia.²

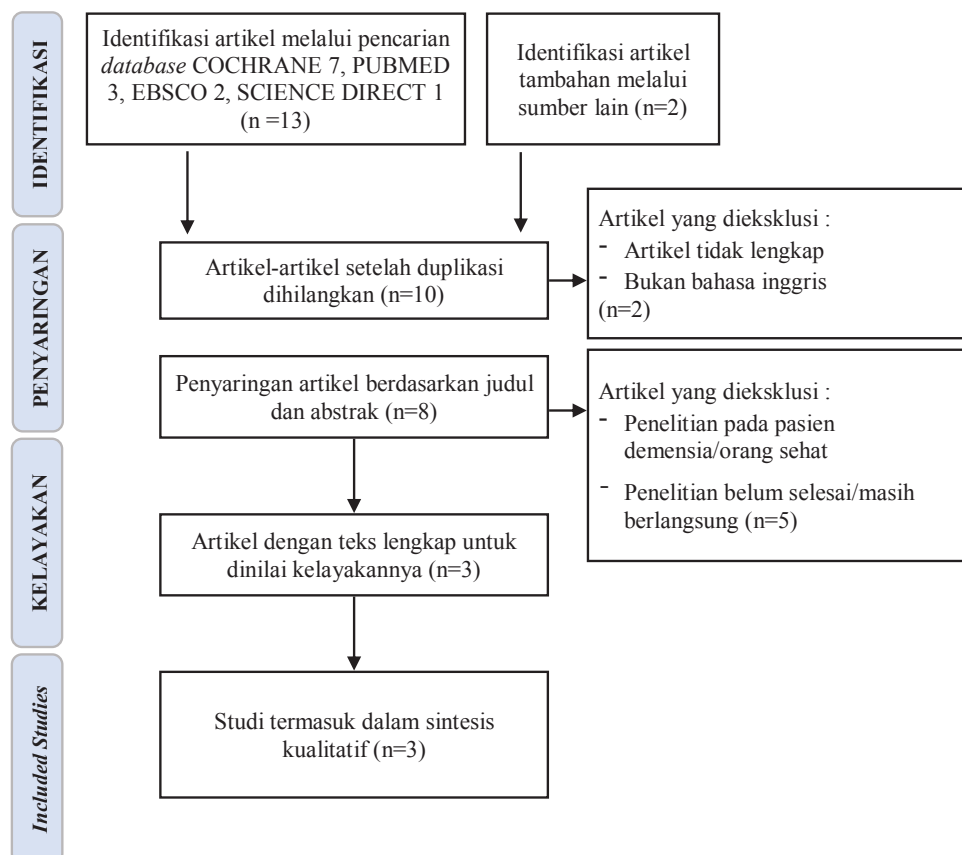
Hingga saat ini belum terdapat obat yang disetujui FDA (*Food and Drug Administration*) untuk manajemen MCI serta belum terdapat studi jangka panjang kualitas tinggi yang mengidentifikasi terapi farmakologis dan manajemen diet makanan untuk meningkatkan kognitif pasien MCI. Peningkatan prevalensi MCI, tingginya beban biaya, dampak sosial, dan tidak adanya terapi farmakologis khusus untuk menangani

MCI menyebabkan sistem kesehatan berinisiasi untuk mengembangkan aktivitas fisik atau olahraga pada pasien MCI.³

Konsensus *American Association of Neurology* (AAN) merekomendasikan latihan fisik dua kali/minggu selama 6 bulan karena dapat memberikan efek positif untuk pasien MCI. Latihan fisik juga memperbaiki kualitas kesehatan secara umum dan menurunkan risiko MCI, tetapi AAN belum menjelaskan secara khusus jenis olahraga yang direkomendasikan. Penelitian di Kanada menunjukkan bahwa latihan ketahanan (*resistance training/RT*) memberikan skor tes Stroop yang lebih baik dibanding latihan aerobik (*aerobic training/AT*) maupun latihan keseimbangan dan tonus (*balance and tone training/BAT*),⁴ dengan pembiayaan yang lebih murah dibanding kedua jenis olahraga tersebut.⁵ Manfaat olahraga jenis *resistance training* bagi pasien MCI inilah yang menjadi dasar penting disusunnya karya ilmiah ini.

TUJUAN

Tinjauan sistematis ini berujuan untuk mengkaji pengaruh *Resistance Training* terhadap fungsi kognitif pada pasien MCI dan mengetahui cara dan alat yang efektif digunakan pada *Resistance Training* bagi pasien MCI.



Gambar 1. Diagram alur studi terinklusi.

METODE

Kami melakukan penelusuran kepustakaan dari Oktober 2015 hingga Oktober 2020 menggunakan pedoman pelaporan PRISMA (*Preffered Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Pencarian jurnal dilakukan melalui *Cochrane*, PUBMED, EBSCO, *Science Direct*, dan pencarian secara *hand searching*. Kami menghapus artikel yang tidak dapat diakses penuh dan hanya mengikutsertakan penelitian yang bertujuan mengetahui pengaruh *resistance training* terhadap pasien *mild cognitive impairment*. Kata kunci yang kami gunakan adalah : “*resistance training*” atau “*resistance exercise*” dan “*mild cognitive impairment*” atau “MCI”.

Seleksi artikel dilakukan oleh dua ahli saraf konsultan *neurobehavior* dan trauma. Kriteria inklusi: 1) penelitian uji terkontrol acak (RCT) dalam 5 tahun terakhir (Oktober 2015-Oktober 2020), 2) melibatkan subjek usia >18 tahun, terdiagnosis MCI, 3) menggunakan intervensi RT, 4) pembandingan berupa RT dengan *elastic-band* jenis HSPT (*high-speed power training*) dan LSST (*low-speed strength training*), latihan kognitif (*cognitive training/CT*), dan plasebo (*sham*), 5) penilaian *outcome* dengan parameter fungsi kognitif (MMSE, MoCA, ADAS-Cog, BVRT), aktivitas fungsional (SPPB, TUG), komposisi badan, kekuatan otot, ketahanan aerobik (VO_{2peak}), hasil fMRI (ketebalan korteks dan girus singulatus posterior, serta volume hipokampus). Penelitian bukan pada manusia kami eksklusikan.

Pengumpulan data dilakukan secara manual menggunakan formulir ekstraksi data yang meliputi: jenis artikel, nama jurnal atau konferensi, tahun, topik, judul, peserta, kata kunci, negara, metodologi penelitian, parameter yang digunakan sebelum dan setelah intervensi olahraga, dan kontrol. Artikel yang berpotensi relevan dilakukan penilaian dengan membaca teks lengkap dan mengekstraksi data-data yang ditinjau.

Kualitas studi pada tinjauan sistematis ini kami nilai menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tools*.

HASIL

Didapatkan 15 artikel yang sesuai dengan kata kunci yang kami gunakan. Dari jumlah tersebut, 5 jurnal dieksklusikan karena duplikasi, 2 jurnal dieksklusikan berdasarkan bahasa dan kelengkapan artikel sehingga didapatkan 3 artikel lengkap untuk dinilai kelayakannya dan dapat dilakukan analisis lebih lanjut.

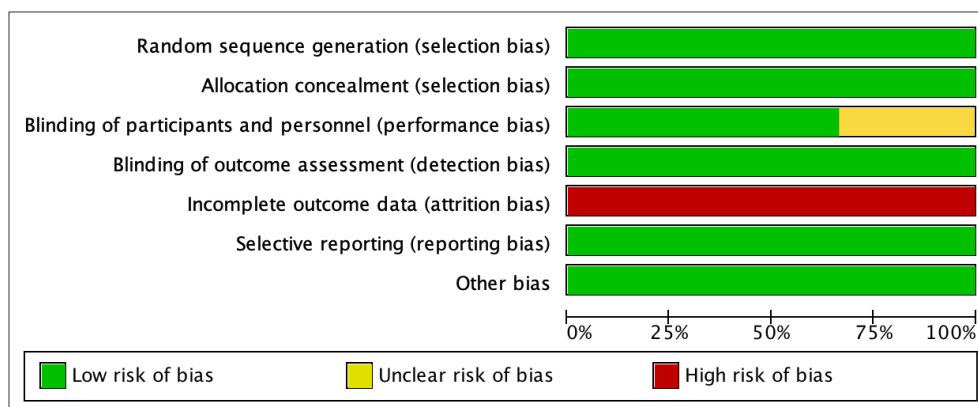
Informasi yang diambil dari setiap artikel terdiri dari data demografi (usia, jenis kelamin, dan lama intervensi), data skor parameter yang digunakan sebelum dan setelah intervensi olahraga sebagai indikator efektivitas RT, serta efek samping olahraga dalam rentang waktu intervensi pada pasien MCI (tabel 1).

DISKUSI

Tinjauan sistematis ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh *resistance training* (RT) terhadap *Mild Cognitive Impairment* (MCI). Didapatkan tiga jurnal penelitian RCT yang memenuhi kriteria inklusi. Satu penelitian dilakukan di Korea dan dua penelitian dilakukan di Australia. Manfaat RT pada ketiga studi diukur dengan parameter primer yaitu kognitif melalui beberapa alat uji berupa MMSE, MoCA, ADAS-Cog, dan hasil fMRI, serta parameter sekunder, yaitu komposisi badan, kekuatan otot, dan aktivitas fungsional. Semua studi menunjukkan hasil signifikan pada parameter primer dan sekunder dibanding *baseline* dan kontrol.

Penelitian pertama menunjukkan perbaikan fungsi kognitif signifikan yang serupa pada MMSE-K, yaitu HSPT 21%; ES 2,99 dan LSST 14%; ES 1,29, sedangkan pada MoCA-K, yaitu HSPT 33%; ES 2,22 dan LSST 12%; ES 0,39, dengan kesimpulan

Risiko Bias



Gambar 2. Ringkasan risiko bias: tinjauan penilaian item risiko bias untuk setiap studi yang disertakan.

Tabel 1. Karakteristik masing masing studi

No.	Peneliti	Tujuan Penelitian	Jumlah Sampel	Metode/Tempat	Alat Ukur	Demografik	Kesimpulan	Kualitas Studi (OCEBM)
1	Yoon et al., 2016	Mengetahui efektivitas <i>Resistance Training</i> dengan <i>elastic band-based high-speed power training (HIPST)</i> dan <i>low-speed strength training (LSST)</i> terhadap fungsi kognitif, performa fisik, dan kekuatan otot pada wanita dengan MCI	58	<i>Randomized Controlled Trial</i> /Korea	Kognitif (MMSE-K, MOCA-K) Aktivitas fungsional (komposisi badan, SPPB, TUG, leg strength, grip strength)	<p>1. Intervensi 1 (HSPT) Jenis kelamin L : P = 0 : 1 Usia 75 ± 3.46 Intervensi = 12 minggu</p> <p>2. Intervensi 2 (LSST) Jenis kelamin L : P = 0 : 1 Usia 76 ± 3.94 Intervensi = 12 minggu</p> <p>3. Kontrol (static dynamic stretching) Jenis kelamin L : P = 0 : 1 Usia 78 ± 2.77 Intervensi = 12 minggu</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resistance training dengan <i>elastic band HSPT (very low tension)</i> dan LSST (<i>high tension</i>) secara signifikan meningkatkan level fungsi kognitif, fisik, dan kekuatan otot dibanding kontrol pasca 3 bulan latihan dengan waktu 60 menit tiap sesi dalam 2x/minggu. Resistance training dengan <i>elastic band HSPT</i> lebih efisien dibanding menggunakan <i>elastic band LSST</i>. 	2
2	Mavros et al., 2017	Mengetahui manfaat <i>Resistance Training</i> terhadap fungsi kognitif, performa fisik, kapasitas aerobik (VO_{2peak}) dan kekuatan otot pada pasien MCI	100	<i>Randomized, Double Blind, Double Sham, Controlled Trial</i> /Australia	Kognitif (ADAS-Cog, WAIS-III, COWAT, BVRT), Aktivitas fungsional (<i>whole body strength</i>), VO_{2peak}	<p>1. Intervensi 1 (PRT+CT) Jenis kelamin L : P = 1 : 2 Usia ≥55 Intervensi = 6 bulan</p> <p>2. Intervensi 2 (PRT+Sham Cog) Jenis kelamin L : P = 1 : 2 Usia ≥55 Intervensi = 6 bulan</p> <p>3. Intervensi 3 (CT+Sham Ex) Jenis kelamin L : P = 1 : 2 Usia ≥55 Intervensi = 6 bulan</p> <p>4. Kontrol (Sham Cog+Sham Ex) Jenis kelamin L : P = 1 : 2 Usia ≥55 Intervensi = 6 bulan</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resistance training secara signifikan meningkatkan fungsi kognitif, kekuatan otot, dan kapasitas aerobik pasca 6 bulan latihan dengan waktu 60-100 menit tiap sesi dalam 2-3x/minggu. 	2
3	Broadhouse et al., 2020	Mengetahui manfaat <i>Resistance Training</i> terhadap plastisitas hipokampus pada pasien MCI	100	<i>Randomized, Double Blind, Double Sham, Controlled Trial</i> /Australia	Kognitif (ADAS-Cog, WAIS-III), ketebalan korteks dan girus singulatus posterior, volume hipokampus	<p>1. Intervensi 1 (PRT+CT) Jenis kelamin L : P = 1 : 2 Usia ≥55 Intervensi = 6 bulan</p> <p>2. Intervensi 2 (PRT+Sham Cog) Jenis kelamin L : P = 1 : 2 Usia ≥55 Intervensi = 6 bulan</p> <p>3. Intervensi 3 (CT+Sham Ex) Jenis kelamin L : P = 1 : 2 Usia ≥55 Intervensi = 6 bulan</p> <p>4. Kontrol (Sham Cog+Sham Ex) Jenis kelamin L : P = 1 : 2 Usia ≥55 Intervensi = 6 bulan</p>	<ul style="list-style-type: none"> Resistance training yang dilakukan secara progresif selama 6 bulan tidak hanya memberikan perbaikan kognitif namun juga mencegah degenerasi hipokampus hingga 12 bulan pasca intervensi pada pasien MCI. 	2

	Yoon et al., 2016	Mavros et al., 2017	Broadhouse et al., 2020	
	+	+	+	Random sequence generation (selection bias)
	+	+	+	Allocation concealment (selection bias)
	?	+	+	Blinding of participants and personnel (performance bias)
	+	+	+	Blinding of outcome assessment (detection bias)
	-	-	-	Incomplete outcome data (attrition bias)
	+	+	+	Selective reporting (reporting bias)
	+	+	+	Other bias

Gambar 3. Ringkasan risiko bias: tinjauan penilaian item bias.
Keterangan: (+) = risiko bias rendah; (-) = risiko bias tinggi; (?) risiko bias tidak jelas.

kelompok kontrol justru mengalami penurunan fungsi kognitif.⁶ Penelitian kedua menunjukkan perbaikan hasil ADAS-Cog dan domain global secara signifikan pada ekstremitas superior, inferior, dan seluruh badan, tetapi hasil menunjukkan RT yang meningkatkan kekuatan ekstremitas inferior lebih efektif dibanding yang lain.⁷ Penelitian ketiga menunjukkan bahwa RT tidak hanya berpengaruh terhadap fungsi kognitif (dinilai dengan ADAS-Cog dan *Wechsler Adult Intelligence Scale III*), tetapi juga melindungi area hipokampus yang rentan penyakit Alzheimer hingga 12 bulan pascaintervensi.⁸

Mekanisme yang mendasari adanya pengaruh intervensi gaya hidup terhadap fungsi kognitif dan bagaimana dampak jangka panjangnya belum dipahami secara pasti, tetapi terdapat beberapa teori yang dimungkinkan mempengaruhi. Defisiensi pada *Insulin-like Growth Factor 1* (IGF-1) dilaporkan berhubungan pada disfungsi kognitif dan insidensi demensia pada usia lanjut. Program RT yang dilakukan selama 24 minggu menunjukkan peningkatan IGF-1 yang bersamaan dengan peningkatan fungsi kognitif.⁹

Mekanisme lain yang mungkin mempengaruhi adalah peningkatan BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) pascaolahraga. Peningkatan BDNF pada subjek pasca intervensi berjalan kaki yang dilakukan selama 12 bulan yang diikuti perbaikan kognitif¹⁰ konsisten dengan penelitian sebelumnya pada hewan bahwa terdapat hubungan antara aktivitas fisik, BDNF, dan neuroplastisitas.¹¹

Fungsi BDNF adalah berikatan dengan reseptor *tropomyosin-related kinase B* (TrkB) yang terekspresi cukup banyak di hipokampus. Selama berikatan, kompleks BDNF-TrkB kemudian masuk ke dalam neuron dan berperan utama pada berbagai sinyal kaskade, kaskade fosforilasi protein, maupun sistem sinyal sekunder. Pada jalur ini, BDNF dapat menggunakan kontrol regulasi berbagai segi pada fungsi neuron dan mempengaruhi hipokampus secara keseluruhan. Dengan adanya mekanisme ekspresi berlebih yang terjadi secara bersamaan, terdapat hubungan yang pasti antara BDNF dan neurogenesis karena BDNF juga mempromosikan kelangsungan hidup saraf dan meningkatkan transmisi saraf melalui potensiasi jangka panjang. Kombinasi neurogenesis dan fungsi saraf yang dioptimalkan ini secara signifikan meningkatkan kinerja kognitif dan mencegah penyakit degeneratif.¹²

Mekanisme lain yang juga disepakati meningkatkan kognitif pasien MCI adalah terkait peningkatan massa otot. Peningkatan massa otot akan meningkatkan miokin, merupakan jenis sitokin yang berfungsi meningkatkan adaptasi metabolik, regenerasi jaringan, imunomodulator, *cell signalling*, serta ekspresi dan diferensiasi gen.¹³ *Exercise-induced myokines* dapat melewati sawar darah otak dan memediasi peningkatan plastisitas otak.¹⁴

Tingkat kortisol yang tinggi juga berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif dan volume otak yang lebih kecil pada subjek dewasa tanpa demensia serta

terdapat gangguan memori dan atrofi hipokampus.^{15,16} Mekanisme lain yang dimungkinkan adalah penurunan level homosistein, sensitivitas insulin, dan inflamasi sistemik.^{17,18,19} Penurunan fungsi kognitif juga berhubungan dengan penurunan kekuatan yang secara potensial menurunkan fungsi kognitif dan disabilitas aktivitas harian.²⁰

Rekomendasi RT yang dilakukan meliputi beberapa komponen. Latihan direkomendasikan melibatkan delapan hingga sepuluh sendi (multipel) yang menargetkan tujuh kelompok otot mayor, yaitu otot bagian tangan, bahu, dada, perut, punggung, pinggul, dan kaki. Frekuensi dilakukan 2-3 hari/minggu yang tidak berurutan, dengan 8-12 repetisi dengan set latihan 2-4 set pada masing-masing otot mayor. Masing-masing repetisi harus dilakukan dengan postur yang terkontrol, *inhale* saat penurunan aksi dan *exhale* saat peningkatan aksi.²¹

Salah satu kekhawatiran pada olahraga adalah nyeri yang ditimbulkan oleh gerakan eksentrik, yaitu gerakan yang menyebabkan otot memanjang sehingga terjadi *exercise-induced muscle damage* (EIMD) dan menginisiasi hipertrofi bila diameter ketebalan otot mencapai ≥ 5 mm. Kerusakan dapat spesifik pada jaringan makromolekul atau robekan besar pada sarkolema, lamina basal, dan jaringan ikat suportif sehingga menginduksi elemen otot untuk berkontraksi pada sitoskeleton. Namun demikian, aktivitas fisik yang bersifat konsentrik dan isometrik seperti RT tidak akan memberikan efek nyeri pada pasien.²²

Model neuroproteksi Broadhouse membantu menjelaskan manfaat kognitif jangka panjang, secara ruang dan waktu (spasiotemporal) membedakan dari plastisitas PC (*posterior cingulate*) yang memediasi perbaikan kognitif hanya selama latihan. Proteksi struktural ini berhubungan dengan regulasi interkoneksi fungsional jangka panjang selama RT. Penelitian menunjukkan bahwa plastisitas hipokampus bukan merupakan proses yang sederhana sehingga RT dapat mendukung secara efektif pada kognitif umum dengan melindungi secara langsung area hipokampus dari degenerasi penyakit Alzheimer. Peneliti menemukan bukti yang kuat terdapat plastisitas asimetris pada korteks dan hipokampus.⁸

Studi longitudinal secara konsisten menunjukkan bahwa terdapat hilangnya volume asimetris pada MCI dan AD dengan tingginya level atrofi pada hipokampus kiri.²³ Lebih spesifik, kondisi asimetris ini berada pada area anterior hipokampus dan asimetrisitas ini meningkat sejalan dengan progresi penyakit.²⁴ Intervensi yang melindungi hilangnya volume area hipokampus secara efektif merupakan strategi potensial untuk memperlambat transisi MCI menjadi demensia.

SIMPULAN

Resistance training dengan jenis HSPT yang berfokus pada kekuatan otot ekstremitas bawah efektif meningkatkan fungsi kognitif.

DAFTAR PUSTAKA

1. Petersen RC, Oscar L, Melissa JA, Thomas SDG, Mary G, David G, et al. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment. Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *J of Neurology*. 2018;Vol 90:126-135.
2. Zheng G, Huang M, Li S, Li M, Xia R, Zhou W, et al. Effect of Baduanjin exercise on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: study protocol for a randomised controlled trial. *BMJ open*. 2016;6(4):e010602.
3. Untari I, Subijanto AA, Mirawati DK, Probandari AN, Sanusi R. A combination of cognitive training and physical exercise for elderly with the mild cognitive impairment: A systematic review. *Journal of Health Research*. 2019;33(6):504-516.
4. Nagamatsu LS, Chan A, Davis JC, Beattie BL, Graf P, Voss MW, et al. Physical activity improves verbal and spatial memory in older adults with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomized controlled trial. *Journal of Aging Research*. 2013;2013:1-10.
5. Davis JC, Bryan S, Marra CA, Sharma D, Chan A, Beattie BL, et al. An economic evaluation of resistance training and aerobic training versus balance and toning exercises in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS ONE*. 2013;8(5): e63031.
6. Yoon DH, Kang D, Kim HJ, Kim JS, Song HS, Song W. Effect of elastic band-based high-speed power training on cognitive function, physical performance and muscle strength in older women with mild cognitive impairment. *Geriatrics & gerontology international*. 2017;17(5):765-772.
7. Mavros Y, Gates N, Wilson GC, Jain N, Meiklejohn J, Brodaty H, et al. Mediation of cognitive function improvements by strength gains after resistance training in older adults with mild cognitive impairment: outcomes of the study of mental and resistance training. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(3):550-559.
8. Broadhouse KM, Singh MF, Suo C, Gates N, Wen W. Hippocampal Plasticity Underpins Long-Term Cognitive Gains from Resistance Exercise in MCI. *NeuroImage: Clinical Journal*. 2020;25:102-182.
9. Toth P, Tarantini S, Ashpole NM, Tucsek Z, Milne GL, Valcarcel-Ares NM, et al. IGF-1 deficiency impairs neurovascular coupling in mice: implications for cerebrovascular aging. *Aging Cell*. 2015;14(6):1034-1044.
10. Leckie RL, Oberlin LE, Voss MW, Prakash RS, Szabo-Reed A, Chaddock-Heyman L, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014;8:985.
11. Gómez-Pinilla F, Feng C. Molecular Mechanisms for the Ability of Exercise Supporting Cognitive Abilities and Counteracting Neurological Disorders. In: Boecker H, Hillman CH, Scheef L, Strüder HK, editor. *Functional Neuroimaging in Exercise and Sport Sciences*. New York, NY: Springer New York; 2012. pp 25-43.
12. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Frontiers in Neuroscience*. 2018;12:52.
13. Pedersen BK, Akerström TC, Nielsen AR, Fischer CP. Role of myokines in exercise and metabolism. *Journal of Applied Physiology*. 2007;103(3):1093-8.

14. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism*. 2013;18(5):649-659.
15. Geerlings MI, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, Garcia ME, Harris TB, Gudnason V, et al. Salivary cortisol, brain volumes, and cognition in community-dwelling elderly without dementia. *Neurology*. 2015;85(11):976-983.
16. Lupien SJ, De Leon M, De Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nature Neuroscience*. 1998;1(1):69-73.
17. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *New England journal of medicine*. 2002;346(7):476-483.
18. Vincent KR, Braith RW, Bottiglieri T, Vincent HK, Lowenthal DT. Homocysteine and lipoprotein levels following resistance training in older adults. *Preventive Cardiology*. 2003;6(4):97-203.
19. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, et al. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004;292(18):2237-2242.
20. Raji MA, Kuo YF, Snih SA, Markides KS, Kristen-Peek M, Ottenbacher KJ. Cognitive status, muscle strength, and subsequent disability in older Mexican Americans. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(9):1462-1468.
21. American College of Sports Medicine. *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 8th ed. Philadelphia (PA): J. Lippincott, Williams & Wilkins; 2010.
22. Owens DJ, Twist C, Cobley JN, Howatson G, Close GL. Exercise-induced muscle damage: What is it, what causes it and what are the nutritional solutions?. *European Journal of Sport Science*. 2019;19(1):71-85.
23. Shi F, Liu B, Zhou Y, Yu C, Jiang T. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus* 1. 2009;11;1055-1064.
24. Maruszak A, Thuret S. Why looking at the whole hippocampus is not enough-a critical role for anteroposterior axis, subfield and activation analyses to enhance predictive value of hippocampal changes for Alzheimer's disease diagnosis. *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2014; 8;90-95.