



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

PEDRO TIAGO ROLO DE MATOS

**O impacto da prática de exercício físico na função cognitiva do idoso:
interação entre músculo esquelético e sistema nervoso**

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GERIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação do
Professor Doutor Manuel Teixeira Marques Veríssimo
e co-orientação do Doutor David Daniel Donaire

JANEIRO/2018

**O impacto da prática de exercício físico na função cognitiva do idoso: interação entre
músculo esquelético e sistema nervoso**

Pedro Tiago Rolo de Matos¹, David Daniel Donaire² e Manuel Teixeira Marques Veríssimo¹

1- Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

2- Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

Contactos

Morada: Pólo III da Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina, Azinhaga de Santa
Comba, Celas, 3000-548 Coimbra, Portugal.

Email: pedrus_matos@hotmail.com

Índice

Resumo	1
Abstract	3
Lista de Abreviaturas	5
1. Introdução	7
2. Metodologia	11
3. Resultados e Discussão	13
3.1. Alterações no músculo esquelético associadas ao envelhecimento	13
3.2. Alterações no sistema nervoso associadas ao envelhecimento	17
3.2.1. Neurogênese e neuroplasticidade	18
3.2.2. Alterações na perfusão vascular	20
3.2.3. Neuroinflamação	21
3.2.4. Alterações metabólicas	23
3.3. O papel protetor do exercício	26
3.4. Exercício físico e treino cognitivo	32
3.5. Mediadores dos efeitos neuroprotetores do exercício	34
3.5.1. Exercício e perfusão vascular cerebral	35
3.5.2. Exercício e neuroinflamação	36
3.5.3. Exercício e neurotrofinas	37
3.6. Benefícios da prática de exercício no músculo esquelético	40
3.6.1. Ação endócrina do músculo esquelético	42
3.6.1.1. O eixo PGC1 α /FNDC5/irisina	42
4. Conclusão	45
5. Agradecimentos	47
6. Referências bibliográficas	49

Resumo

O envelhecimento da população humana é inquestionável, com estimativas mundiais a prever que em 2050, mais de 2 bilhões de pessoas terão acima de 65 anos de idade. O envelhecimento normal caracteriza-se por alterações subtis na homeostase celular como por exemplo diminuição da capacidade antioxidante e acumulação de proteínas disfuncionais. Progressivamente, estas perturbações resultam em deterioração fisiológica, especialmente em tecidos com elevada dependência energética, como o cérebro e o músculo esquelético.

O exercício físico contribui para o envelhecimento saudável e reduz as taxas de morbidade de várias doenças relacionadas com a idade. Sendo um importante fator comportamental modificável, cada vez mais atividades de promoção de saúde em todas as idades, alertam para a importância da prática de exercício físico, de forma adequada e segura.

Foi feita uma pesquisa na base de dados da Medline (Pubmed) usando combinações dos termos *exercise, brain, muscle, aging* e *cognitive*, incluindo artigos dos últimos 5 anos, com o objetivo de: (i) descrever as alterações celulares e fisiológicas associadas ao envelhecimento no músculo esquelético e no sistema nervoso, (ii) evidenciar o efeito protetor da prática de exercício físico e (iii) discutir os possíveis mecanismos mediadores da ação endócrina do músculo esquelético sobre o sistema nervoso central.

Para além do efeito benéfico da prática de exercício físico, ao nível da capacidade motora e fragilidade, diversos estudos recentes têm revelado o impacto positivo da prática de exercício no envelhecimento ao nível do sistema nervoso, sendo evidente um fator de proteção contra o declínio cognitivo e demência. A estimulação da neurogênese e da plasticidade sináptica, assim como modificações estruturais da morfologia dendrítica, prevenção da neuroinflamação, normalização da perfusão vascular cerebral e estimulação do

metabolismo energético parecem ser vias essenciais para os efeitos do exercício físico na aprendizagem e memória.

Apesar da interação entre o sistema nervoso central e o músculo esquelético ser foco de investigação, não estão ainda claros os mecanismos que relacionam a fisiologia e a função do músculo esquelético com a neuroplasticidade cerebral. O músculo esquelético é um órgão endócrino, libertando fatores humorais em resposta às contrações musculares. Estudos recentes sugerem que em resposta ao exercício, miocinas como a irisina e o fator neurotrófico derivado do cérebro, atuam como mediadores sistêmicos que desencadeiam o processo de adaptação estrutural e funcional do cérebro ao exercício.

Palavras-chave: Cognição, envelhecimento, exercício físico, músculo esquelético, neurogênese, hipocampo, miocinas, neurotrofinas.

Abstract

The aging of the human population is unquestionable, with global estimates predicting that by 2050, more than 2 billion people will be over 65 years of age. Normal aging is characterized by subtle changes in cellular homeostasis such as decreased antioxidant capacity and accumulation of dysfunctional proteins. These disorders progressively result in physiological deterioration, especially in tissues with high energetic dependence, such as the brain and skeletal muscle.

Physical exercise contributes to healthy aging and reduces the morbidity rates of various age-related diseases. Being an important modifiable behavioral factor, more and more health promotion activities in all ages, alert to the importance of the practice of physical exercise, properly and safely.

A search was performed in the Medline (Pubmed) database using combinations of the terms exercise, brain, muscle, aging and cognitive, including articles from the last 5 years, with the objective of: (i) describing cellular and physiological changes associated with skeletal muscle and nervous system aging, (ii) to demonstrate the protective effect of physical exercise, and (iii) to discuss the possible mechanisms mediating the endocrine action of skeletal muscle on the central nervous system.

In addition to the beneficial effect of physical exercise on motor skills and fragility, several recent studies have revealed the positive impact of exercise practice on aging in the nervous system, being a protective factor against cognitive decline. Stimulation of neurogenesis and synaptic plasticity, as well as structural modifications of dendritic morphology, prevention of neuroinflammation, normalization of cerebral vascular perfusion and stimulation of energy metabolism seem to be essential avenues for the effects of physical exercise on learning and memory.

Although the interaction between the central nervous system and the skeletal muscle is focus of research, the mechanisms linking skeletal muscle physiology and function with cerebral neuroplasticity are not yet clear. Skeletal muscle is an endocrine organ, releasing humoral factors in response to muscle contractions. Recent studies suggest that in response to exercise, myokines such as irisin and the neurotrophic factor derived from the brain act as systemic mediators that trigger the process of structural and functional adaptation of the brain to exercise.

Key words: Cognitive, aging, physical exercise, skeletal muscle, neurogenesis, hippocampus, myokines, neurotrophins.

Lista de abreviaturas

ACSM	American College of Sports Medicine
AMP	adenosina monofosfato
AMPK	cinase ativada por adenosina monofosfato
ATP	adenosina trifosfato
BDNF	fator neurotrófico derivado do cérebro
DNA	ácido desoxirribonucleico
FITT-VP	Frequência, Intensidade, Tempo, Tipo, Volume e Progresso
FNDC5	fibronectina do tipo III contendo o domínio de proteína
GSH	glutathiona
IGF1	fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IL	interleucina
LTP	potenciação de longa duração
mTORC1	proteína alvo da rapamicina nos mamíferos-1
MHCII	complexo principal de histocompatibilidade classe II
NAD⁺	dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado
NADPH	nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NGF	fator de crescimento nervoso
NRF	fator nuclear respiratório
PGC1α	co-ativador α de PPAR γ tipo 1
ROS	espécies reativas de oxigénio
SIRT	sirtuina
SNC	sistema nervoso central
TCA	ciclo dos ácido tricarboxílicos
TNFα	fator de necrose tumoral α

TFAM fator de transcrição mitocondrial A
STNFR1 receptor solúvel tipo 1 de TNF
VEGF fator de crescimento endotelial vascular

1. Introdução

A população com mais de 60 anos deverá aumentar de 841 milhões em 2013 para mais de 2 bilhões até 2050 [1]. Aproximadamente 400 milhões da população mundial terão 80 anos ou mais.

O envelhecimento é o processo biológico de declínio fisiológico, quer físico quer cognitivo. O aumento da gordura corporal e diminuição da massa muscular e óssea são eventos associados ao envelhecimento, que em conjunto com o declínio na função cognitiva, visual e auditiva, distúrbios do sono, depressão e aumento da fadiga, levam a um declínio na função física, aumentando significativamente o risco de incapacidade funcional e perda de autonomia [2]. A função cognitiva está relacionada com o armazenamento e recuperação de informações. Envolve várias capacidades, incluindo memória, linguagem, habilidades perceptivas bem como a função executiva, que por sua vez se relaciona com a memória de trabalho, raciocínio, flexibilidade de tarefas e resolução de problemas. Deficiências na memória episódica ou declarativa, aprendizagem espacial e memória de trabalho são manifestações de declínio cognitivo associado ao envelhecimento [2].

O sedentarismo está associado a risco elevado de desenvolvimento de diversas doenças crônicas como diabetes tipo 2, patologias cardiovasculares, obesidade e cancro. A prática de exercício físico tem sido relacionada com efeitos benéficos em várias funções cerebrais como regulação do apetite e *stress*, humor, memória e função cognitiva, paralelamente aos efeitos em vários sistemas como cardiovascular, endócrino e músculo-esquelético [3]. A ausência de atividade física regular parece também desempenhar um papel no desenvolvimento de depressão, demência e doenças neurodegenerativas [2]. Com o avançar da idade, mesmo indivíduos saudáveis e capazes experimentam algum declínio do

desempenho cognitivo, pelo que a implementação de um estilo de vida ativo é crucial para um envelhecimento saudável. No entanto, a maioria dos indivíduos idosos não desenvolve um programa de exercício de forma sistemática.

Os termos atividade física e exercício são frequentemente usados de forma indistinta, contudo são dois conceitos diferentes. Atividade física é qualquer movimento corporal envolvendo o músculo esquelético e que resulta em gasto energético, quer sejam atividades ocupacionais, desportivas, domésticas ou outras. O exercício físico consiste em prática física planeada, estruturada, repetitiva e propositada com o objetivo de melhorar ou manter um ou mais componentes da aptidão física; inclui exemplos como natação, corrida e prática em ginásio [4].

Os efeitos benéficos do exercício são cada vez mais divulgados com o objetivo de fomentar a adesão à prática regular do mesmo, como uma estratégia de promoção de saúde pública. A atividade física é uma das intervenções comportamentais mais promissoras e relativamente simples que podem prevenir ou, pelo menos, retardar o declínio cognitivo induzindo alterações estruturais e neuroquímicas com conseqüente neuroproteção, ainda que estas alterações no estilo de vida sejam iniciadas na vida adulta [5]. Mesmo a prática regular de exercícios de baixa intensidade, como uma simples caminhada diária está associada ao aumento do volume do hipocampo, estrutura que desempenha um papel crucial na retenção de memória e no processo de aprendizagem, e é particularmente sensível aos efeitos deletérios do envelhecimento [6].

A neuroplasticidade pode ser definida como a capacidade de remodelação e reorganização do cérebro, refletindo-se em alterações estruturais e funcionais como resultado da adaptação a novas situações, como lesões, envelhecimento ou exercício físico [7]. Em conjunto, várias evidências sugerem que a plasticidade sináptica embora menos pronunciada, é possível na velhice, e pode ser impulsionada pelo treino quer físico quer cognitivo. É

necessário realçar que os efeitos do exercício podem variar dependendo das características do indivíduo, bem como do tipo, intensidade, frequência e duração do mesmo, pelo que é necessário desenvolver programas de treino personalizados [8]. É recomendado que adultos mais velhos combinem exercício aeróbio, resistência, flexibilidade e treino de equilíbrio para promover e manter a saúde [9]. A prática de exercício aeróbio de intensidade moderada tem sido associada a efeitos positivos para a saúde como melhoria da capacidade cardiopulmonar, redução da gordura corporal, aumento do volume do hipocampo e cognição melhorada [3]. O treino de resistência também oferece vários benefícios, para além do aumento da massa e força muscular, e pode ser uma forma de exercício mais acessível para grupos com mobilidade reduzida.

Há vários séculos que se procura esclarecer a relação entre corpo e mente saudáveis. A regulação metabólica assim como a ação anti-inflamatória promovidas pelo exercício podem estar envolvidas, mas evidências recentes sugerem que miocinas libertadas na sequência da contração muscular atuam como mediadores moleculares do efeito do exercício [10]. A compreensão desta interação e das vias de sinalização ativadas pelas miocinas e que medeiam os efeitos à distância do exercício, é crucial para que se possam desenvolver estratégias potenciadoras de um envelhecimento saudável com preservação da capacidade cognitiva.

O objetivo da presente dissertação passa por elaborar uma revisão crítica com base em estudos publicados em revistas internacionais com revisão por pares, sobre as alterações moleculares e celulares associadas aos efeitos da prática de exercício na saúde cognitiva e a interação com o músculo esquelético.

2. Metodologia

Foi feita uma pesquisa na base de dados da Medline (Pubmed) usando combinações dos termos *exercise, brain, muscle, aging* e *cognitive*, incluindo artigos dos últimos 5 anos, escritos nas línguas inglesa, portuguesa e espanhola, com o resumo disponível. A partir da pesquisa, a seleção foi conduzida primeiro com base no título do artigo e numa segunda fase após leitura do resumo. Foram ainda consultados livros de referência e relatórios pertinentes, assim como as referências listadas nos artigos recentes e relevantes obtidos pela pesquisa.

3. Resultados e Discussão

3.1. Alterações no músculo esquelético associadas ao envelhecimento

No músculo esquelético, o envelhecimento caracteriza-se pelo declínio acentuado da massa muscular, com conseqüente limitação funcional. A redução da massa muscular é uma condição multifatorial que ocorre nas pessoas idosas e em várias doenças sistêmicas, fortemente associada à redução da força muscular, a qual é aproximadamente 20-40% menor aos 70 anos comparativamente a adultos jovens [11]. Este quadro define a sarcopenia, diagnosticada na presença de reduzidas massa e força muscular ou baixo desempenho físico, um quadro importante em contexto clínico dada a associação a deficiências significativas como limitação da mobilidade, aumento do risco de queda, hospitalização e alta taxa de mortalidade em idosos.

Apesar das diversas alterações estruturais e moleculares que ocorrem no músculo esquelético com a idade, a fisiopatologia do declínio da massa muscular não está ainda estabelecida, sendo um fenómeno progressivo que geralmente começa a partir dos 40 anos, influenciado por fatores como atividade física reduzida, alterações hormonais, resistência à insulina, suscetibilidade genética e deficiências nutricionais. A inflamação também está envolvida, tendo sido reportados os efeitos deletérios de marcadores inflamatórios na função muscular [3].

A perda da homeostase na célula muscular entre anabolismo e catabolismo favorecendo a degradação de proteínas com uma diminuição desproporcional da síntese proteica ocorre no envelhecimento e ajuda a explicar a atrofia do músculo esquelético. O

envelhecimento e um estilo de vida sedentário estão associados a resistência à insulina, níveis mais baixos de fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF1) e testosterona, que estimulam a proteína alvo da rapamicina nos mamíferos tipo 1 (mTORC1). mTORC1 é um sensor energético e a sua ativação está ligada à regulação da autofagia e indução de síntese proteica. Os níveis basais de mTORC1, a sinalização mediada por mTORC1 e a síntese proteica estão significativamente diminuídos em indivíduos mais velhos [12]. Foi também demonstrado que a inibição específica da autofagia no músculo esquelético altera a estrutura e a função da junção neuromuscular, diminuindo a força muscular [13]. Assim, para além da redução do tamanho da fibra muscular, a diminuição na capacidade de formação de força muscular é significativamente influenciada por outros fatores como mudanças na condução do sistema nervoso central (SNC), disfunção do nervo periférico, alterações na estrutura e função da junção neuromuscular, diminuição na população de células satélite e infiltração de adipócitos [3].

Embora não esteja estabelecida uma relação direta, foi demonstrado que a acumulação de lípidos intra e intermuscular observada com o envelhecimento, está associada à redução da força muscular e à libertação de citocinas pro-inflamatórias como o fator de necrose tumoral α (TNF α) [11]. Addison e colaboradores decreveram acumulação intramuscular de lípidos e aumento na expressão muscular de interleucina 6 (IL6) em indivíduos com mais de 75 anos, não obesos, com mobilidade e força muscular reduzidas, comparativamente a indivíduos com média de idades e índice de massa corporal idênticos, mas maior mobilidade e força muscular [14]. A IL6 é tradicionalmente definida como uma citocina pro-inflamatória. Tem ação pleiotrópica estimulando a atividade oxidativa no tecido adiposo e a síntese de prostaglandina E2 no hipotálamo, mas o músculo esquelético também é um alvo desta citocina, por exemplo ao nível da regulação da capacidade proliferativa das células satélite musculares. Apesar da produção transitória e a ação a curto prazo de IL6 no músculo, após contrações repetidas, ter

sido relacionada com importantes benefícios autócrinos e parácrinos ao nível do metabolismo energético, condições inflamatórias persistentes estão associadas a níveis sistémicos de IL6 que podem estar relacionados com o declínio da massa muscular [15].

No trabalho realizado por Addison e colaboradores não foi observada alteração na expressão de TNF α [14]. Contudo, um trabalho recente identificou concentrações séricas basais significativamente maiores do recetor solúvel tipo 1 de TNF (STNFR1) em indivíduos mais jovens, sendo proposto pelos autores que a diminuição dos inibidores naturais de TNF α com a idade pode contribuir para a resposta pro-inflamatória no músculo [16]. Contudo, a função destes recetores solúveis é debatida dada a sua ação inibitória estar associada a contextos inflamatórios agudos.

O envelhecimento do músculo esquelético é acompanhado pela diminuição progressiva da função e massa mitocondriais, resultando na disrupção da síntese de adenosina trifosfato (ATP), aumento da formação de espécies reativas de oxigénio (ROS), disrupção da homeostase iónica e ativação de processos apoptóticos, com perda de fibras musculares e perturbação do acoplamento entre excitação e contração [17]. Como esquematizado na Figura 1, a inibição da autofagia com conseqüente bloqueio do controlo de qualidade mitocondrial contribui para este fenótipo pois resulta na acumulação de mitocôndrias disfuncionais, potenciando a formação de ROS e danos oxidativos em proteínas contrácteis, comprometendo o desenvolvimento de força muscular [18]. Adicionalmente, o dano oxidativo sobre proteínas e o genoma mitocondrial resulta na biogénese de mitocôndrias disfuncionais, criando um círculo vicioso de propagação de dano.

A diminuição das defesas antioxidantes com a idade, assim como a formação de espécies reativas pelas enzimas nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidase e óxido nítrico sintase também contribuem para o aumento, com o envelhecimento, de lípidos, proteínas e ácido desoxirribonucleico (DNA) modificados oxidativamente [18, 19].

Adicionalmente, a perda da homeostase redox resulta na alteração da expressão de genes relacionados com a regeneração e o metabolismo muscular, assim como com a autofagia e a longevidade em virtude da regulação da expressão e atividade de fatores de transcrição pela sinalização redox [20].

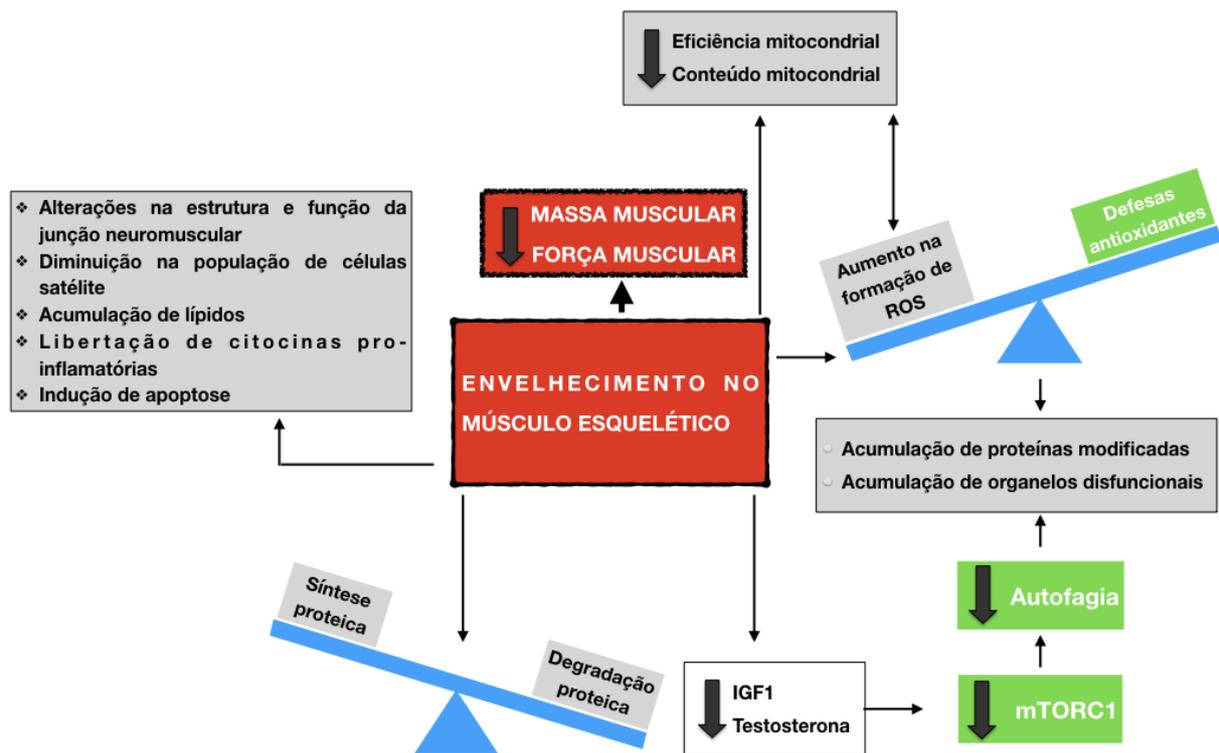


Figura 1 – Alterações no músculo esquelético associadas ao envelhecimento. A inibição da síntese proteica, a diminuição na população de células satélite e a indução de apoptose contribuem para a redução da massa muscular. Alterações na função mitocondrial e diminuição nas defesas antioxidantes contribuem para o desenvolvimento de *stress* oxidativo que em conjunto com a acumulação intramuscular de lípidos, estimulam a libertação de citocinas pro-inflamatórias. Proteínas modificadas por oxidação e organelos disfuncionais acumulam-se na célula muscular devido à inibição da autofagia. Estas alterações causam ruptura do acoplamento entre excitação e contração, resultando em menor força muscular. IGF1, fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; mTORC1, proteína alvo da rapamicina nos mamíferos-1; ROS, espécies reativas de oxigénio.

3.2. Alterações no sistema nervoso associadas ao envelhecimento

O envelhecimento é acompanhado por alterações estruturais que podem comprometer funções cognitivas e motoras. A diminuição da substância cinzenta é particularmente evidente no córtex pré-frontal, cerebelo e hipocampo [21, 22]. Foi também observada diminuição e alteração na microestrutura da substância branca em adultos saudáveis, dependente da idade [22]. Paralelamente, a redução do volume cerebral observada na doença de Alzheimer, ocorre nalguma extensão com o envelhecimento normal, assim como amiloidopatia e tauopatia, como observado após autópsia em 25% de adultos idosos não dementes [23]. Com o decorrer da vida humana verifica-se a diminuição em cerca de 40% no número de axónios na espinhal medula, com perda de 10% na velocidade de condução nervosa, afetando o desempenho em respostas voluntárias que envolvem a reação e movimento [24].

Diversas evidências apontam para uma relação entre mudanças estruturais e funcionais no hipocampo, alterações neurodegenerativas e declínio cognitivo [2]. O hipocampo desempenha um papel fundamental na aprendizagem espacial e consolidação de memórias declarativas episódicas, bem como a regulação dos comportamentos emocionais e é particularmente suscetível ao envelhecimento, como evidenciado pela diminuição no desempenho em tarefas que avaliam a memória de trabalho, após indução de lesões no hipocampo de ratos [25].

Driscoll e colaboradores demonstraram que indivíduos idosos apresentam deficiências na execução de tarefas dependentes do hipocampo, acompanhadas pela diminuição de volume do hipocampo, sugerindo diminuição da integridade e/ou densidade neuronais [26]. Paralelamente, um estudo longitudinal conduzido ao longo de duas décadas correlacionou a

diminuição no desempenho de tarefas de memória episódica, observada com a idade, com a redução do volume e atividade do hipocampo [27].

No entanto, deve ter-se presente que o processo de envelhecimento normal é acompanhado por alterações multifatoriais, pelo que a atrofia é o resultado não só da perda neuronal mas também da redução concomitante na neurogênese.

3.2.1. Neurogênese e neuroplasticidade

A neurogênese no adulto é um processo complexo altamente regulado pela atividade da rede neuronal existente, sendo atualmente aceite que ocorre na idade adulta e é influenciada por fatores como o estilo de vida. Nos cérebros de roedores e primatas foram identificadas duas regiões neurogênicas, a zona subventricular dos ventrículos cerebrais laterais e a zona subgranular do giro dentado do hipocampo. Embora possa ocorrer neurogênese noutras regiões do cérebro adulto sob condições patológicas e após lesões, continua a ser controverso se e em que medida a neurogênese ativa ocorre fora das zona subventricular e subgranular em condições fisiológicas [28].

A redução da capacidade neurogênica do hipocampo devido ao envelhecimento parece estar correlacionada com deficiências na aprendizagem e memória. Estudos com modelos animais revelaram que a redução na neurogênese global no hipocampo, que ocorre no início da idade adulta, se reflete na diminuição significativa do uso de estratégias de busca espacialmente precisas durante a aprendizagem do labirinto aquático de Morris e que, com a idade, os animais começam a adotar estratégias espacialmente imprecisas para compensar essas deficiências [29]. Para além da redução da neurogênese no hipocampo adulto, o processo de envelhecimento também é acompanhado por alterações estruturais particularmente nas sub-regiões CA1 e CA3, nomeadamente redução no número de espinhas

dendríticas, na ramificação dendrítica e nas sinapses estabelecidas, assim como alterações em recetores de neurotransmissores [28].

A manifestação de declínio cognitivo em humanos é bastante diversa devido à variabilidade entre indivíduos, influenciada por fatores como educação, inteligência e estimulação mental. Foi proposto que estes fatores influenciam a reserva cognitiva, hipótese apontada para explicar as diferenças individuais nos desempenhos cognitivos face a situações de lesão, devido a adaptações estruturais e funcionais que permitem compensar e mitigar a neurodegeneração [30]. Assim, a neuroplasticidade é uma propriedade adaptativa crucial do cérebro humano, isto é, a capacidade de reorganizar circuitos neuronais corticais e subcorticais, essenciais para a facilitação de processos como a aprendizagem e memória. Dependendo do estímulo, podem ser removidos circuitos ou serem formados novos. A formação de memória relaciona-se com mudanças na plasticidade sináptica, como a potencialização de longa duração (LTP), um fenómeno eletrofisiológico que se manifesta na duração de potenciais pós-sinápticos. Pensa-se que resulte em mudanças a longo prazo na eficácia sináptica, levando a mudanças persistentes nos padrões comportamentais, ações e escolhas, que são muitas vezes interpretadas como a retenção de informações, ou seja, a memória.

Alterações imagiológicas estruturais e funcionais no cérebro humano que refletem neuroplasticidade são o aumento do volume de substância cinzenta, maior integridade da substância branca e aumento da perfusão vascular cerebral e metabolismo da glicose [5]. Ao nível molecular, a neuroplasticidade está associada ao aumento do conteúdo em proteínas sinápticas e fatores tróficos que estimulam a proliferação e a integração de células recém-formadas, reorganização ou formação de novas conexões sinápticas e o fortalecimento de conexões sinápticas existentes [31].

Contudo, e de acordo com a hipótese da reserva cognitiva, foi questionado o consenso geral de que o envelhecimento é marcado por perda celular elevada e ausência da plasticidade. A análise da função cerebral em idosos saudáveis usando tomografia por emissão de positrões e ressonância magnética funcional demonstrou padrões de hiperativação no córtex, sugerindo reorganização cortical [32]. Contudo, esta observação foi posteriormente questionada quando estudos longitudinais e não transversais como no trabalho anterior, sugeriram que o envelhecimento está associado à diminuição do recrutamento do córtex frontal durante tarefas cognitivas [21]. De facto, tem sido defendido que, ao contrário da investigação longitudinal, a avaliação do volume e estrutura do cérebro em idosos, comparativamente a adultos jovens, com base em estudos transversais, não é adequada uma vez que os efeitos do envelhecimento são analisados sobretudo a partir de correlações com a idade.

3.2.2. Alterações na perfusão vascular

O envelhecimento está associado ao desenvolvimento de hipoperfusão crónica cerebral, favorecendo a neurodegeneração e o declínio cognitivo, devido à sua influência na atividade de neurónios e células da glia. Foi descrita diminuição do estado estacionário da perfusão cerebral vascular e aumento da pulsatilidade, assim como flutuações na perfusão vascular durante alterações posturais [33]. Estas modificações podem estar associadas ao comprometimento do sistema nervoso simpático e alterações na sensibilidade barorreflexa cardiovagal, para além do espessamento das paredes dos vasos associado ao envelhecimento.

Um estudo conduzido em 136 adultos saudáveis com idade entre 21 e 80 anos demonstrou a associação entre envelhecimento e aumento da velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral, um marcador da rigidez arterial, aumento da resistência vascular cerebral,

redução da velocidade média da perfusão cerebral vascular e da sensibilidade barorreflexa [34]. Também em idosos sem insuficiência cardíaca foi demonstrada correlação entre alterações no fluxo sanguíneo sistémico e diminuição significativa na perfusão do cérebro, particularmente nos lobos temporais [35]. De facto, mesmo na ausência de alterações no débito cardíaco, o desenvolvimento de hipoperfusão cerebral com a idade está associado à redução de cerca de 1,3% por década no índice fluxo sanguíneo cerebral/débito cardíaco [36].

O desenvolvimento de hipoperfusão cerebral é favorecido por alterações, que ocorrem com a idade, nos mecanismos reguladores da perfusão cerebral, como é o caso da barreira hematoencefálica e da unidade neurovascular, formada por células endoteliais em conjunto com astrócitos, pericitos, neurónios e a matriz extracelular. Com a idade, a permeabilidade da barreira hematoencefálica é afetada devido ao aumento de citocinas pró-inflamatórias, necrose focal do endotélio e diminuição no conteúdo de proteínas de oclusão, como observado num trabalho com murganhos [37]. Paralelamente, a diminuição na expressão de fatores angiogénicos também contribui para as alterações vasculares observadas com a idade. Um estudo longitudinal com o objetivo de avaliar se níveis elevados do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) estão associados à redução da neurodegeneração e declínio cognitivo em indivíduos com idades entre os 55 e 90 anos, mostrou menor atrofia do hipocampo, menor declínio da memória episódica e da função executiva ao longo do tempo, em indivíduos com níveis de VEGF superiores [38].

3.2.3. Neuroinflamação

O declínio cognitivo parece estar associado à formação aumentada e prolongada de citocinas pró-inflamatórias, mesmo num quadro de envelhecimento saudável [39]. Um estudo recente mostrou que indivíduos idosos apresentam níveis elevados de citocinas pró-

inflamatórias associados à redução da substância cinzenta, com volumes menores de córtex pré-frontal lateral e hipocampo e maior risco de declínio cognitivo, particularmente em idosos inativos [40], suportando que com o envelhecimento é desenvolvido um estado pro-inflamatório na periferia mas também no SNC (Figura 2).

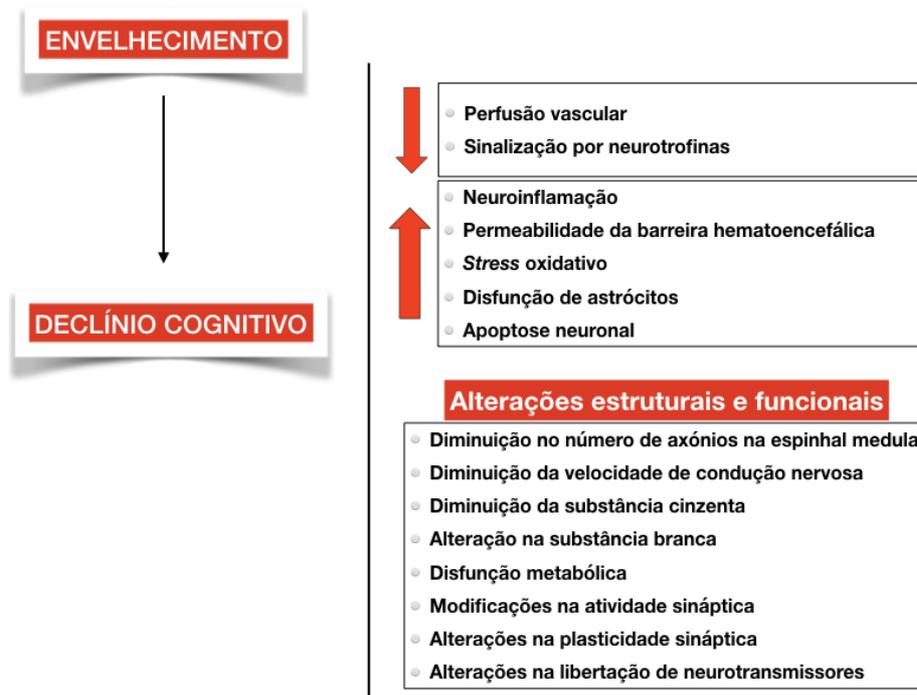


Figura 2 – Envelhecimento e declínio cognitivo. A atrofia, particularmente dos lobos frontais e hipocampo, contribui para a diminuição do processamento cognitivo com o avanço da idade. Alterações na perfusão vascular, ativação da microglia, disfunção metabólica e *stress* oxidativo contribuem para a neurodegeneração e alterações estruturais que comprometem a função cognitiva.

O aumento na libertação de citocinas pró-inflamatórias como IL1 β e TNF α pela microglia e astrócitos ativados correlaciona-se patologicamente com o declínio cognitivo e com a diminuição na produção de neurotrofinas, diminuindo a plasticidade sináptica e a sobrevivência neuronal, para além de ter sido associado à diminuição da neurogênese [41].

Adicionalmente, a exposição crônica a mediadores inflamatórios estimula o recrutamento de células imunes da periferia contribuindo para a neuroinflamação [39].

O estado de neuroinflamação crônica parece relacionar-se com a sensibilização das células da glia para estímulos inflamatórios, com consequente amplificação da resposta a estímulos subsequentes. Este estado da microglia tem sido associado a alterações na expressão de mediadores imunitários como verificado em ratos envelhecidos que exibem um aumento na expressão do complexo principal de histocompatibilidade classe II (MHCII) [41]. Ao nível das sinapses é possível observar alterações ultraestruturais marcadas por processos altamente ramificados e finos da microglia a cercar os terminais axônicos e as espinhas dendríticas, resultando em interações desreguladas nas sinapses e perda neuronal [42]. O envelhecimento também está associado a alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e aumento na liberação de glucocorticóides, tendo sido demonstrado que níveis elevados de cortisol em idosos têm uma correlação positiva com a redução do volume do hipocampo e aumento do declínio cognitivo [43].

3.2.4. Alterações metabólicas

O desenvolvimento de declínio cognitivo também está associado a alterações no metabolismo energético do cérebro [44]. Aproximadamente 90% da produção de ATP ocorre na mitocôndria pelo que deficiências na disponibilidade de glicose e na função mitocondrial, incluindo declínio no transporte de glicose, diminuição na atividade da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial e aumento na produção de ROS, são fatores que se associam à diminuição da cognição. Em virtude da elevada dependência energética do cérebro, alterações na taxa de fosforilação oxidativa afetam significativamente a função neuronal ao interagirem

com vários processos celulares, como síntese, secreção e reciclagem de neurotransmissores, homeostase iônica e desenvolvimento de potencial de membrana [44].

A disfunção mitocondrial associada ao envelhecimento reflete-se no aumento dos níveis de lactato avaliados no cérebro de murganhos com envelhecimento precoce devido a mutações no DNA mitocondrial (mtDNA) [45]. Para além do metabolismo energético, a mitocôndria desempenha também um papel fundamental na regulação de vias apoptóticas, manutenção do potencial redox e homeostase de cálcio intracelular. Defeitos na dinâmica mitocondrial e no controlo de qualidade mitocondrial, bem como no transporte e distribuição mitocondrial nos compartimentos sinápticos, têm sido implicados no envelhecimento cerebral [46]. O transporte de mitocôndrias é essencial para a sobrevivência dos neurónios dada a necessidade da sua distribuição correta em regiões nas quais há maior necessidade de ATP e cálcio, como a sinapse.

As mitocôndrias estão organizadas numa rede dinâmica através de ciclos contínuos de fusão e fissão, essenciais para a homeostase mitocondrial e adaptação às necessidades celulares. A fissão permite formar novas mitocôndrias que se reintegrarão na rede mitocondrial após fusão, mas também eliminar organelos disfuncionais por processos de mitofagia, permitindo assim um controlo de qualidade.

Estudos conduzidos em modelos animais revelaram uma diminuição de cerca de 25% no conteúdo de mtDNA entre os 6 e os 26 meses de idade [47]. Contudo, neste estudo foi observado um aumento no nível do fator de transcrição mitocondrial A (TFAM), codificado pelo núcleo e translocado para a mitocôndria, onde regula a transcrição e replicação do mtDNA. Apesar de TFAM aumentar nos animais mais velhos, talvez como resposta compensatória, foi observada uma diminuição na associação entre TFAM e mtDNA, suportando a associação entre disfunção mitocondrial e envelhecimento [47].

A biogênese mitocondrial é um processo complexo que envolve os genomas nuclear e mitocondrial, resultando no aumento da massa mitocondrial em resposta ao aumento da necessidade energética. O co-ativador α de PPAR γ tipo 1 (PGC1 α) tem um papel central na regulação da biogênese mitocondrial e da resposta ao *stress* oxidativo. No núcleo interage com os fatores de transcrição nucleares respiratórios (NRF) do tipo 1 e 2, induzindo a expressão de genes mitocondriais codificados pelo núcleo. Na mitocôndria coativa a transcrição após interação com TFAM. A atividade de PGC1 α é regulada por sensores metabólicos como a cinase ativada por adenosina monofosfato (AMPK) e sirtuinas (SIRTs) [46].

As sirtuinas são desacetilases com um papel crucial na regulação de vias celulares envolvidas na longevidade. A regulação da atividade de SIRTs por dinucleótido de nicotinamida e adenina oxidado (NAD⁺) evidencia o seu papel na homeostase metabólica, particularmente SIRT1 e SIRT3. A SIRT1 com localização citosólica e nuclear, é expressa no cérebro particularmente em regiões alvo de alterações neurodegenerativas relacionadas com o envelhecimento como o córtex pré-frontal, hipocampo e gânglios basais, pelo que a diminuição da atividade da SIRT1, documentada no cérebro de animais, tem sido relacionada com alterações na plasticidade neuronal e declínio cognitivo [48]. A desacetilação de histonas, fatores de transcrição e co-reguladores, mediada por SIRT1, é um mecanismo importante de regulação da expressão de genes.

A SIRT3, com localização mitocondrial, regula o metabolismo energético e a função mitocondrial, ao desacetilar enzimas de vias metabólicas como o ciclo dos ácidos tricarboxílicos (TCA), fosforilação oxidativa e β -oxidação de ácidos gordos [49]. Ao desacetilar e ativar a enzima antioxidante dismutase do superóxido, a SIRT3 tem ação protetora em condições de *stress* oxidativo [49]. Assim, o aumento da expressão de SIRT3 protege células estaminais neuronais do dano oxidativo induzido pela ativação da microglia e

da apoptose dependente da mitocôndria [50]. A avaliação neuropatológica do cérebro de doentes com Alzheimer mostrou diminuição significativa na expressão e conteúdo em SIRT3 no córtex cerebral, o que foi relacionado com diminuição na expressão de genes mitocondriais, diminuição no consumo de oxigénio e aumento na formação de ROS [51].

O envelhecimento cerebral é marcado pela diminuição de defesas antioxidantes e aumento do *stress* oxidativo. A análise do líquido cefalorraquidiano de adultos saudáveis e cognitivamente normais com idades compreendidas entre os 45 e 71 anos, revelou um aumento em marcadores de *stress* oxidativo [52]. Esta observação é suportada pelo aumento progressivo com a idade em proteínas modificadas por nitração e oxidação, associada a uma diminuição na atividade de enzimas antioxidantes como dismutase do superóxido, catalase e glutatona (GSH) redutase assim como diminuição no conteúdo na molécula antioxidante GSH [53].

O ambiente de *stress* oxidativo e de neuroinflamação no envelhecimento, altera o fenótipo neurotrófico dos astrócitos para um cenário no qual há disrupção do suporte metabólico fornecido pelos astrócitos aos neurónios e que é essencial para a função cognitiva [54].

3.3. O papel protetor do exercício

São vários os estudos que nos últimos anos evidenciam a ação preventiva da prática regular de exercício contra os efeitos típicos do envelhecimento e a promoção da saúde cerebral, resultando numa adaptação funcional com melhoria no desempenho de tarefas específicas. Uma recente revisão sistemática da literatura com meta-análise, pesquisando os termos exercício e cognição nas bases Medline, EMBASE, PsychINFO e CENTRAL, conduziu a 12820 publicações relativas a estudos randomizados controlados, conduzidos em

adultos com mais de 50 anos. Foi conduzida análise quantitativa em 36 destas publicações, as quais avaliavam alterações na cognição após a prática de exercício aeróbio, treino de resistência, programa de treino multicomponente, tai chi e yoga. Após análise os autores concluíram que independentemente do estado cognitivo basal e do tipo de exercício físico praticado, há melhoria significativa da função cognitiva em adultos com mais de 50 anos, suportando um programa de treino com componentes aeróbia e de resistência, de intensidade moderada a vigorosa, com duração mínima de 45 minutos, tantos dias da semana quanto possível [55].

Comparando idosos sedentários e idosos que praticaram exercício aeróbio ao longo da vida, foi verificado que a prática regular de exercício aeróbio preserva a integridade microestrutural da substância branca, o que pode estar relacionado com o controle e a coordenação motora em adultos mais velhos [56]. Foi também estabelecida uma correlação positiva entre prática de atividade física ao longo de 10 anos, volume de substância cinzenta, perfusão cerebral e conectividade funcional na rede de modo padrão envolvendo o córtex cingulado posterior [57]. A rede de modo padrão tem sido bastante estudada pois é considerada um índice de envelhecimento cognitivo saudável. Envolve estruturas como várias áreas do hipocampo, córtex pré-frontal médio e córtex cingulado posterior e está ativa em situação de repouso, mas inativa durante a execução de uma tarefa, emocional ou cognitiva. Alterações nesta rede devido ao envelhecimento explicam a maior vulnerabilidade da população idosa para a distração por informações irrelevantes [58].

Após 3 meses de exercício aeróbio, benefícios cognitivos relacionados com o reconhecimento de objetos complexos foram correlacionados positivamente com a perfusão vascular e aumento do volume do hipocampo em adultos saudáveis com idades entre os 60 e 77 anos [59]. Adicionalmente, um estudo longitudinal que acompanhou durante 4 anos, 716

indivíduos idosos sem demência, demonstrou que maior nível de atividade física reduz o risco de desenvolvimento de Alzheimer [60].

Estes efeitos benéficos na saúde cognitiva têm sido associados à estimulação da sinalização neurotrófica, neurogênese no hipocampo adulto, sinaptogênese e plasticidade sináptica [61]. Foi demonstrado recentemente em murganhos que o treino de passadeira durante 5 semanas preveniu a diminuição no número de células estaminais neuronais devido ao envelhecimento e estimulou a diferenciação neuronal [62]. Num modelo animal de Alzheimer, 10 semanas de passadeira induziram efeitos benéficos em tarefas relacionadas com a aprendizagem, efeito associado ao aumento da complexidade dendrítica no hipocampo e amígdala [63]. Bolz e colaboradores observaram que murganhos com prática de atividade física voluntária por livre acesso à roda durante 11 dias, apresentam um aumento no número e comprimento de dendrites em neurónios recém-formados, facilitando o contacto sináptico e o processamento ao nível do hipocampo, com melhores resultados ao nível da distinção de padrões e reconhecimento de objetos [64].

É importante reconhecer que os adultos mais velhos não são funcional, cognitiva ou metabolicamente homogéneos e, como tal, existe variabilidade nos níveis de atividade física necessários para otimizar amplamente a saúde e a função músculo-esquelética, realçando a necessidade de um conjunto único de recomendações para este segmento crescente da população global (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1¹**Considerações gerais para a prática de exercício físico por idosos**

- ❖ Ser fisicamente ativo, tanto quanto possível e na ausência de doenças crônicas.
- ❖ Determinar o nível de esforço adequado em relação ao nível de capacidade física e funcional.
- ❖ Para aqueles com condições crônicas, definir como a condição pode afetar a capacidade para praticar exercício em segurança.

Tabela 2²**Alertas para a prática de exercício físico por idosos**

- ❖ A intensidade e a duração do exercício devem ser claras, em particular para indivíduos descondicionados ou funcionalmente limitados.
- ❖ A progressão da atividade deve ser individualizada e adaptada à tolerância e preferência.
- ❖ Adequar o treino de resistência à função muscular e monitorizar cuidadosamente.
- ❖ Em indivíduos com elevada fragilidade muscular, pode ser necessário aumentar a força muscular com treino de resistência adequado, antes de realizar treino aeróbio.
- ❖ O nível mínimo recomendado de exercício deve ser gradualmente excedido para manter e/ou melhorar a aptidão física.

¹ Adaptado de *American College of Sports Medicine* [9].

² Adaptado de *American College of Sports Medicine* [9].

A prescrição de prática de exercício físico recomenda um programa de atividades projetado de forma sistemática e individualizada em termos de Frequência, Intensidade, Tempo, Tipo, Volume e Progressão, conhecido como o princípio FITT-VP [4]. Na tabela 3 estão indicadas as recomendações do *American College of Sports Medicine* (ACSM) para a prática de exercício aeróbio por adultos com idade igual ou superior a 65 anos [9].

Tabela 3³	
Recomendações FITT para idosos – Exercício aeróbio	
Frequência	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 5 dias por semana para intensidade moderada ▪ ≥ 3 dias por semana para intensidade vigorosa ▪ 3-5 dias por semana para combinação de intensidade moderada e vigorosa
Intensidade	<p>Numa escala de 0-10 para o nível de esforço físico:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5-6 para intensidade moderada ▪ 7-8 para intensidade vigorosa
Tempo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intensidade moderada: acumular entre 30 a 60 min/dia (total de 150-300 min/semana) ▪ Intensidade vigorosa: 20 -30 min/dia (total de 75-100 min/semana) ▪ Combinação equivalente de intensidade moderada e vigorosa
Tipo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Qualquer modalidade que não impõe <i>stress</i> ortopédico excessivo como caminhada (intensidade moderada) ou corrida (intensidade vigorosa). ▪ Natação � vantajosa para indivíduos com tolerância limitada

Dado que o exercício aeróbio é efetivo na melhoria da capacidade cardiorrespiratória e na promo o do gasto energético e o exercício de resistência   um estímulo forte para o aparelho músculo-esquelético, com o conseqüente desenvolvimento de força e resistência musculares, é recomendado, mesmo para idosos, um programa de treinos abrangente, que combine exercícios aeróbio e de resistência [9]. Note-se que o treino de exercício aeróbio

³ Adaptado de *American College of Sports Medicine* [9].

requer articulações relativamente saudáveis e aptidão cardiovascular que podem ser limitados em idosos.

A amplitude de efeitos benéficos associados à prática de exercício aeróbico de intensidade moderada (64-76% da frequência cardíaca máxima) justifica a recomendação da sua prática ao público. Contudo, tem sido relatado que o exercício aeróbico vigoroso (77-93% da frequência cardíaca máxima) pode até reduzir a função cognitiva devido ao *stress* e às significativas alterações metabólicas e bioquímicas associadas à intensidade elevada do exercício [8].

Há que ter em atenção o facto da relação entre exercício de intensidade vigorosa e cognição não ter sido tão explorada quanto o efeito do exercício aeróbico de intensidade moderada. Uma revisão sistemática recente indica que não há efeitos significativos do exercício de intensidade vigorosa sobre funções cognitivas simples em indivíduos com níveis elevados de aptidão física. Contudo, como os autores realçam, os trabalhos analisados são em número reduzido não tendo sido possível retirar conclusões relativamente a funções complexas, demonstrando que a análise do efeito do exercício é influenciada pelo domínio cognitivo avaliado [65].

Os efeitos do exercício de resistência na cognição também não são claros. Foi descrito que programas de treino de resistência melhoram a atenção seletiva, velocidade de processamento e outras funções executivas em adultos mais velhos. Foi verificado que, a longo prazo, o treino de resistência estimula a plasticidade cerebral, com alterações funcionais na ativação cortical e melhorias no desempenho da tarefa de Flanker, que avalia a função executiva [66]. Neste estudo, verificou-se que o treino de resistência duas vezes por semana durante 12 meses, melhora o desempenho comportamental e a atividade hemodinâmica do córtex em regiões associadas aos processos de inibição da resposta. Também foi verificado que a prática de treino de resistência 3 vezes por semana durante 12 semanas por mulheres

com uma idade média de 65 anos, resultou no aumento do equilíbrio, flexibilidade, força muscular e desempenho cognitivo [67]. Contudo, um estudo recente conduzido com jovens do sexo feminino com a média de 22 anos mostrou pior desempenho cognitivo e diminuição da oxigenação no córtex pré-frontal direito com a prática de exercício de resistência vigoroso [68].

Os resultados distintos relativos ao efeito dos diferentes tipos de exercício na cognição refletem a variabilidade entre indivíduos e os diversos fatores que influenciam a aprendizagem e memória. São necessárias amostras maiores para detetar interações significativas, assim como um controlo cuidadoso da intensidade e duração do exercício, mas também da aptidão dos participantes no estudo. Adicionalmente, é crítica a análise da capacidade cognitiva basal assim como do domínio cognitivo que irá ser analisado para detetar o benefício da prática de exercício.

3.4. Exercício físico e treino cognitivo

O treino cognitivo representa outra estratégia para combater a perda de funções cognitivas entre adultos mais velhos [7]. Estudos conduzidos em roedores mostraram que a exposição a um ambiente que facilita a estimulação sensorial, aumenta os níveis de fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) [69]. Em murganhos com a neurogênese comprometida, a combinação de enriquecimento ambiental e exercício restaurou parcialmente a neurogênese e conduziu a uma melhoria significativa no reconhecimento de objetos [70].

A questão que se coloca é se em humanos, o treino cognitivo direcionado pode representar uma intervenção efetiva para contrariar o declínio cognitivo e potencialmente até adiar o aumento da demência. Já foi demonstrado que programas de treino cognitivo induzem melhorias na cognição em adultos mais velhos [71]. Apesar da dificuldade inerente em avaliar

objetivamente o treino cognitivo, várias observações sugerem benefícios maiores para atividades físicas e cognitivas combinadas, com a prática de exercício físico a potenciar o estímulo positivo na função cerebral, melhorando significativamente domínios cognitivos diretamente treinados pelo programa cognitivo, como velocidade de processamento, atenção e memória [7].

A aplicação de um programa de exercício físico (caminhada diária) e cognitivo durante 12 semanas, em idosos com idade média de 73 anos, resultou em melhorias na memória e função executiva associada ao aumento da eficiência da ativação cerebral [72]. A análise dos efeitos da prática de exercício físico durante 6 semanas associada a treino cognitivo, na memória e fatores neurotróficos em adultos saudáveis e jovens, revelou um aumento significativo nos níveis séricos dos fatores de crescimento BDNF e IGF1 em indivíduos que exibiram uma adaptação superior ao treino aeróbio, os quais apresentaram também um melhor desempenho em funções dependentes da memória pós-treino combinado, tendo os autores sugerido que potenciais efeitos sinérgicos podem depender da disponibilidade de fatores neurotróficos [73]. Um trabalho recente avaliou se 6 meses de treino cognitivo combinado com prática aeróbia de intensidade moderada a vigorosa, melhora a função executiva em indivíduos com défice cognitivo, determinado pela avaliação cognitiva de Montreal. A análise conduzida através da tarefa anti-sacada, indicativa do controlo fino da motricidade ocular realizado pelo lobo frontal, revelou que este tipo de programa aumentou a eficiência e eficácia dos mecanismos executivos associados ao controlo óculo-motor em indivíduos com défice cognitivo, os quais apresentam maior risco de desenvolvimento de doença de Alzheimer e demências relacionadas [74].

A importância de uma rotina que combine prática de exercício físico com estimulação cognitiva em idosos é justificada pelos efeitos complementares dos dois processos na neurogênese no hipocampo adulto. Por um lado, os efeitos positivos da prática regular de

atividade física verificam-se ao nível da vascularização e da proliferação celular do hipocampo, aumentando o potencial de neurogênese no adulto. Por outro lado, o enriquecimento ambiental parece promover a sobrevivência desses novos neurónios, assim como a sua integração em redes sinápticas, facilitando a resposta ao treino cognitivo [7].

3.5. Mediadores dos efeitos neuroprotetores do exercício

A pesquisa dos mecanismos moleculares responsáveis pelas mudanças cognitivas no envelhecimento normal e as vias pelas quais um estilo de vida ativo e estimulante melhora o desempenho cognitivo e retarda o desenvolvimento de demência, é alvo de grande interesse científico. Apesar das evidências crescentes dos efeitos benéficos da prática regular de exercício na cognição, os mecanismos subjacentes à associação entre exercício, alterações estruturais e neuroquímicas e cognição, não estão totalmente estabelecidos. Para além de observações estruturais como seja a prevenção da atrofia do hipocampo, diversos trabalhos apontam para efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes promovidos pela atividade física relacionados com a modulação de perfis de citocinas anti-inflamatórias, fatores de transcrição sensíveis ao estado redox e enzimas antioxidantes [5, 7]. Estes exercem potenciais efeitos benéficos na neuroplasticidade, excitabilidade celular e LTP, modulam a expressão de fatores de crescimento e conseqüentemente mantêm e estimulam a função neuronal. Adicionalmente, estudos conduzidos em modelos animais mas também em humanos, suportam a relação entre alterações estruturais e funcionais no cérebro, a prevenção pelo exercício do declínio cognitivo e alterações metabólicas essenciais para a homeostase da função neuronal, assim como aumento na expressão de VEGF e melhorias na perfusão vascular cerebral [5, 7, 24, 59].

3.5.1. Exercício e perfusão vascular cerebral

A prática regular de exercício físico parece atenuar as alterações no fluxo sanguíneo cerebral características da idade e que comprometem o fornecimento de substratos necessários para sustentar o metabolismo neuronal. A prática de exercício aeróbio 3 vezes por semana, durante 12 semanas, elevou a perfusão do córtex cingulado anterior em idosos anteriormente sedentários [75]. Também a análise da perfusão cerebral em adultos que praticaram exercício aeróbio ao longo da vida, mostrou um aumento na perfusão vascular, comparativamente a indivíduos sedentários com a mesma idade [76]. Por outro lado indivíduos com idades compreendidas entre os 50 e 80 anos, com um historial de prática regular e prolongada de exercício, apresentaram diminuição da perfusão cerebral, nomeadamente no hipocampo, com a cessação da prática de exercício físico durante 10 dias [77]. Também em idosos saudáveis, a prática de exercício aeróbio de intensidade moderada 3 vezes por semana, ao longo de 12 semanas, melhorou a perfusão vascular e aumentou o volume do hipocampo, resultando em mudanças na memória de reconhecimento [59]. Em indivíduos com défice cognitivo vascular moderado, a prática de treino aeróbio 3 vezes por semana, melhorou a função executiva [78].

A melhoria da perfusão vascular cerebral está associada a efeitos benéficos na estrutura vascular como demonstrado pela associação entre maior aptidão aeróbia em adultos treinados e menor rigidez arterial [76]. Estes efeitos do exercício aeróbio podem estar relacionados com o aumento dos níveis periféricos de fatores de crescimento que atravessam a barreira hematoencefálica e estimulam a angiogénese, resultando no aumento da densidade de capilares [79].

3.5.2. Exercício e neuroinflamação

Inúmeros trabalhos sugerem que a prática regular de atividade física modula a resposta imunológica, contribuindo para um estado anti-inflamatório [80]. Foi observado um aumento no número de células T reguladoras em adultos com idades compreendidas entre os 61 e os 76 anos que praticaram exercício moderado 5 dias por semana durante 6 meses [81], assim como diminuição na proteína C-reativa. Associada à redução de mediadores pró-inflamatórios, a prática de exercício também aumenta os níveis circulantes do antagonista do receptor da citocina pro-inflamatória IL1 [82].

A prática de exercício modula a ativação da microglia no cérebro envelhecido e induz um fenótipo pró-neurogénico em ratos envelhecidos, com efeitos benéficos na cognição [83]. Foi também demonstrado que o exercício voluntário protege o hipocampo da lesão induzida pela neurotoxina trimetil-estanho modulada por $TNF\alpha$, com diminuição da proliferação da microglia [84].

A libertação de IL6 pelo músculo esquelético após a prática de exercício tem sido relacionada com a ampla gama de respostas anti-inflamatórias promovidas pelo exercício físico. IL6 circulante aumenta exponencialmente com a duração do exercício mas regressa rapidamente aos níveis basais após o exercício (1 hora). A produção de interleucina 10 (IL10) por macrófagos e células T reguladoras em resposta à secreção de IL6 inibe a produção periférica de citocinas pró-inflamatórias como $TNF\alpha$ [15]. No SNC, a indução da expressão de metalotioneínas, proteínas com propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes e anti-apoptóticas, foi associada ao aumento de IL6 [85].

Alternativamente, os benefícios neuroimunes do exercício podem estar relacionados com a modulação da via da quinurenina, cuja síntese a partir do triptofano é regulada por

citocinas pro-inflamatórias como TNF α . Foi avançada a hipótese de que a prática de exercício promove a conversão no músculo esquelético, mediada por PGC1 α , de quinurenina em ácido quinorênico, limitando assim a quantidade de quinurenina que chega ao cérebro, reduzindo a inflamação e a morte neuronal [86].

Apesar do grande número de evidências demonstrando a relação entre prática de exercício físico e efeitos anti-inflamatórios, existem exceções para esta generalização, relacionadas com a intensidade e duração do treino. Em murganhos sujeitos à prática aguda de exercício foi observado aumento de TNF α e indução de apoptose no hipocampo [87].

3.5.3. Exercício e neurotrofinas

Os fatores de crescimento no cérebro e na periferia estão intimamente ligados à neuroplasticidade e os seus papéis complementares parecem mediar os efeitos positivos do exercício físico na cognição. Os fatores neurotróficos como fator de crescimento nervoso (NGF) e BDNF regulam a proliferação, viabilidade, migração e diferenciação neuronais, desempenhando um papel vital na saúde cognitiva. Fatores de crescimento IGF1 e a VEGF são necessários para a angiogénese. O IGF1 periférico é produzido primariamente no fígado e diminui com a idade, tendo sido proposto que a sua síntese é estimulada pelo exercício, resultando em maior angiogénese, aumento da síntese de BDNF e VEGF no cérebro e estimulação da neurogénese. A sinalização por IGF1 também tem um importante papel na regulação do metabolismo.

O BDNF é amplamente expresso no hipocampo e no córtex onde a disfunção cerebral com a idade é maior, mas também é expresso em células endoteliais, células T, células B, monócitos e músculo esquelético, existindo uma relação direta entre os níveis de BDNF no plasma e no cérebro dado que o BDNF atravessa a barreira hematoencefálica de forma

bidirecional. Assim, o aumento nos níveis circulantes de BDNF tem sido associado ao maior volume de hipocampo e melhorias no desempenho cognitivo induzidas pelo exercício, aumentando a sinaptogênese e a densidade dendrítica, fortalecendo a conexão neuronal e a plasticidade sináptica [88].

Uma meta-análise recente demonstrou a associação entre exercício e o aumento dos níveis de BDNF em humanos, em vários paradigmas de exercício, embora a magnitude desses efeitos seja menor em mulheres [89]. É de realçar que os níveis plasmáticos de BDNF foram positivamente associados com a aptidão física de doentes com Alzheimer e que a prática aguda de exercício aeróbio parece ser suficiente para aumentar os níveis plasmáticos de BDNF em doentes com Alzheimer [90].

A prática prolongada de exercício aeróbio também aumenta os níveis de BDNF em repouso, efeito que não foi observado para exercícios de resistência, como indicado após meta-análise de 29 trabalhos [91]. Contudo, Forti e colaboradores mostraram recentemente que a prática, durante 12 semanas, de exercício de baixa resistência, por idosos do sexo masculino, resulta no aumento dos níveis de BDNF em circulação, situação que é revertida por 24 semanas sem treino [92].

No entanto, é possível constatar alguma discrepância nos resultados dos estudos de intervenção conduzidos em humanos e que avaliam a relação entre fatores de crescimento e exercício. Voss e colaboradores verificaram que a prática aeróbia não resultou em alterações significativas de BDNF, IGF-1 e VEGF em idosos. No entanto, os autores estabeleceram uma associação entre os níveis de BDNF, IGF-1 e VEGF e o aumento da conectividade funcional entre o parahipocampo e o giro temporal médio, assim como uma relação positiva entre níveis superiores de VEGF pré-intervenção e o benefício induzido pelo exercício aeróbio na conectividade funcional no córtex temporal [79]. Mais recentemente, verificou-se que a prática de exercício aeróbio durante 3 meses, por idosos saudáveis, não induziu alteração

significativa nos níveis circulantes de BDNF ou VEGF, apesar do aumento do volume do hipocampo e da melhoria na perfusão vascular. No entanto, as mudanças nos níveis de IGF1 foram positivamente correlacionadas com o aumento do volume do hipocampo e o melhor desempenho na memória de evocação tardia para conteúdo verbal [93].

Há que ter em conta que as alterações induzidas pelo exercício nos níveis de fatores de crescimento em circulação podem ser rápidas e transitórias, contrastando com as alterações estruturais e funcionais, por exemplo ao nível do hipocampo, as quais podem ocorrer mais tarde e ser mais duradouras. Também o momento de recolha de sangue para análise, após o treino, é crucial. Como demonstrado recentemente, um único treino de 35 minutos aumenta significativamente os níveis séricos de BDNF [94], pelo que a recolha tardia após o treino pode não detetar estas alterações. Por forma a caracterizar o perfil da variação sérica de BDNF e IGF, foram recolhidas amostras em idosos (idade média 73 anos), em vários momentos da prática de exercício de resistência, assim como após 8 semanas de treino. Foi observado que os níveis basais de IGF1 e BDNF não foram afetados pelas 8 semanas de treino mas que BDNF aumentou imediatamente após o exercício e voltou aos níveis basais, enquanto que IGF1 permaneceu estável após o exercício de resistência antes e após 8 semanas de treino [95].

Um trabalho conduzido num modelo animal de senescência acelerada demonstrou que a prática de exercício aeróbio, durante 4 semanas, melhorou a função cognitiva, acompanhada por um aumento na expressão de BDNF e aumento na atividade de desacetilases de histonas, realçando o papel das modificações epigenéticas na melhoria da função cognitiva [96]. Um dos efeitos pelos quais o BDNF pode exercer uma ação protetora no âmbito do exercício envolve a bioenergética mitocondrial. Estimulação do transporte de glicose, aumento da eficiência da fosforilação oxidativa mitocondrial, indução de enzimas antioxidantes e da biogénese mitocondrial dependente de PGC1 α , assim como prevenção da apoptose neuronal

são mecanismos propostos para a ação protetora do BDNF [97], o que vai ao encontro do aumento na atividade de proteínas relacionadas com a fosforilação oxidativa num modelo animal de doença de Alzheimer após treino de resistência [98]. Adicionalmente, BDNF parece influenciar o transporte e a distribuição mitocondrial, aspetos essenciais para a transmissão sináptica [99].

Os efeitos do exercício no cérebro parecem estar também relacionados com a estimulação de uma resposta antioxidante, prevenindo o dano oxidativo associado ao envelhecimento. Ratos submetidos a exercícios de intensidade moderada três vezes por semana numa passadeira, por um período de 6 semanas, apresentaram maior atividade antioxidante no hipocampo, assim como aumento da expressão de NGF e SIRT1 e 3 [100].

3.6. Benefícios da prática de exercício no músculo esquelético

A prática de exercício físico aumenta a massa e a força musculares, assim como a capacidade funcional, diminuindo a degradação proteica, aumentando a síntese proteica, o número de miofibrilhas e a área transversal da fibra muscular, efeitos relacionados com a ativação de células satélite e diminuição da infiltração de gordura, assim como indução da síntese proteica via ativação de mTOR por IGF1 [3].

Um aspeto interessante relativamente à prática de exercício relaciona-se com o aumento na formação de ROS que foi sugerido como iniciador de respostas adaptativas no músculo esquelético. De facto, a teoria hormética defende que aumentos transitórios na produção de ROS, como os que ocorrem com a prática aguda de exercício, estimulam a expressão de genes relacionados com a resposta antioxidante e a reparação de danos oxidativos [101]. Estas respostas adaptativas resultam no aumento da resposta antioxidante e redução de marcadores de *stress* oxidativo com a prática prolongada de exercício como

demonstrado pelo aumento na expressão de catalase [102] e diminuição no dano oxidativo de DNA em idosos após 6 meses de treino de resistência [103]. Também um aumento na defesa antioxidante muscular e na degradação de proteínas modificadas foi encontrado em indivíduos mais velhos, após 8 semanas de treino [104].

Pensa-se que a remodelação mitocondrial por processos de biogénese, fusão, fissão e mitofagia facilitem o efeito benéfico do exercício na aptidão física e metabolismo oxidativo, compensando desta forma o declínio mitocondrial relacionado com a idade [105]. Foi demonstrado que o treino de resistência estimula o fluxo autofágico em murganhos, assim como o aumento no conteúdo de proteínas mitocondriais, como citocromo oxidase, e no co-ativador da biogénese mitocondrial PGC1 α , um efeito associado à estimulação de processos de fissão e fusão mitocondriais [106]. Foi observado que a prática aguda de um treino exaustivo de natação aumentou o nível de PGC1 α e diminuiu a apoptose no músculo esquelético de murganhos [107]. Em humanos, a prática de treino de alta intensidade durante 12 semanas resultou no aumento de proteínas relacionadas com o metabolismo mitocondrial [108].

A hipótese de que o metabolismo do músculo esquelético afeta a função cerebral é suportada por estudos que demonstram que a ativação de AMPK mimetiza os efeitos do exercício físico na cognição. Guerrieri e Praag demonstraram que a injeção intraperitoneal de um agonista de AMPK em murganhos teve efeitos, embora transitórios, idênticos aos do exercício voluntário, aumentando a proliferação celular e o conteúdo em BDNF no giro dentado, assim como aumento da expressão de genes relacionados com o metabolismo [109].

3.6.1. Ação endócrina do músculo esquelético

O exercício estimula a libertação de proteínas expressas pelas fibras musculares, designadas por miocinas, com ação autócrina, parácrina ou endócrina. A sua identificação levou à classificação do músculo como órgão endócrino [10]. O conjunto de miocinas libertadas após a contração muscular, tem sido cada vez mais alvo de investigação dado o potencial para funcionar como elo de ligação entre a prática de exercício físico e os efeitos benéficos no músculo, tecido adiposo e cérebro. Apesar de ser menos investigado o efeito do sedentarismo no padrão de produção de miocinas pelo músculo, foi também sugerido que no músculo inativo pode haver produção de um conjunto distinto de miocinas que podem contribuir para o desenvolvimento de patologias.

As miocinas libertadas após a contração muscular incluem IL4 e IL6, miostatina, VEGF e BDNF. Controlam processos adaptativos no músculo esquelético agindo como reguladores parácrinos da atividade metabólica oxidativa, hipertrofia, angiogénese e formação de matriz extracelular. Funções endócrinas atribuídas às miocinas são a regulação do peso corporal, ação anti-inflamatória, estimulação do metabolismo de glicose e lípidos, aumento da sensibilidade à insulina, redução do risco de doença metabólica crónica, supressão do crescimento tumoral e melhoria da função cognitiva [10].

3.6.1.1. O eixo PGC1 α /FNDC5/irisina

A irisina, codificada pelo gene fibronectina do tipo III contendo o domínio de proteína 5 (FNDC5), foi descrita pela primeira vez em 2012 como uma miocina induzida pelo exercício, após ter sido verificada a regulação positiva da expressão do gene FNDC5 no músculo esquelético e o aumento dos níveis séricos de irisina após a prática de exercício de

resistência em murganhos e humanos [110]. É um polipéptido altamente conservado em mamíferos, sendo libertado para a circulação após clivagem proteolítica da proteína FNDC5 e a sua expressão é regulada por PGC1 α . É predominantemente expressa no músculo esquelético mas também noutros tecidos como tecido adiposo e cérebro. Em roedores, a expressão de FNDC5 foi detetada em várias estruturas, como o mesencéfalo e o hipocampo. Foi demonstrado que os níveis de irisina são afetados pela idade, sexo, obesidade e massa muscular mas não por refeições ou ritmo circadiano. Períodos curtos de exercício intenso mas não períodos prolongados de atividade física, aumentam de forma aguda e transitória os níveis de irisina no soro [111], assim como a prática de exercício de resistência [112], tendo sido estabelecida uma correlação positiva entre os níveis de BDNF, irisina e a cognição em atletas jovens [113]. Recentemente, a diminuição nos níveis de irisina foi proposta como biomarcadora de défice cognitivo em idosos, uma vez que foi observada uma correlação positiva entre BDNF e irisina com a cognição e memória episódica [114].

No entanto, a alteração nos níveis de irisina induzida pela prática de exercício e o seu papel como mediadora dos efeitos benéficos do exercício na saúde cerebral, tem sido alvo de debate [115]. Aspetos do protocolo experimental utilizado, nomeadamente o tipo e duração do exercício aplicado, mas também o momento de recolha da amostra para doseamento são variáveis importantes, uma vez que as evidências apontam para elevações agudas e transitórias nos níveis de irisina no soro após a prática de exercício vigoroso. Também tem sido criticada a deteção baseada no uso de anticorpos, uma vez que podem apresentar ligações não específicas.

Wrann e colaboradores demonstraram que a indução da expressão de BDNF pelo exercício, no hipocampo de murganhos, envolve a via FNDC5/PGC1 α e se correlaciona com a elevação da irisina circulante [116]. Atendendo à ação de PGC1 α na regulação do metabolismo oxidativo e as alterações metabólicas promovidas pelo exercício no cérebro, foi

proposto que esta via pode mediar os efeitos do exercício no desempenho cognitivo. O fluxo de irisin através da barreira hematoencefálica ou um segundo fator modulado pela irisina, pode induzir o aumento da expressão de BDNF no hipocampo (Figura 3) e estimular a neurogênese [116]. Também foi demonstrado o papel do eixo FNDC5/irisina na diferenciação neuronal de células estaminais embrionárias de murganhos [117].

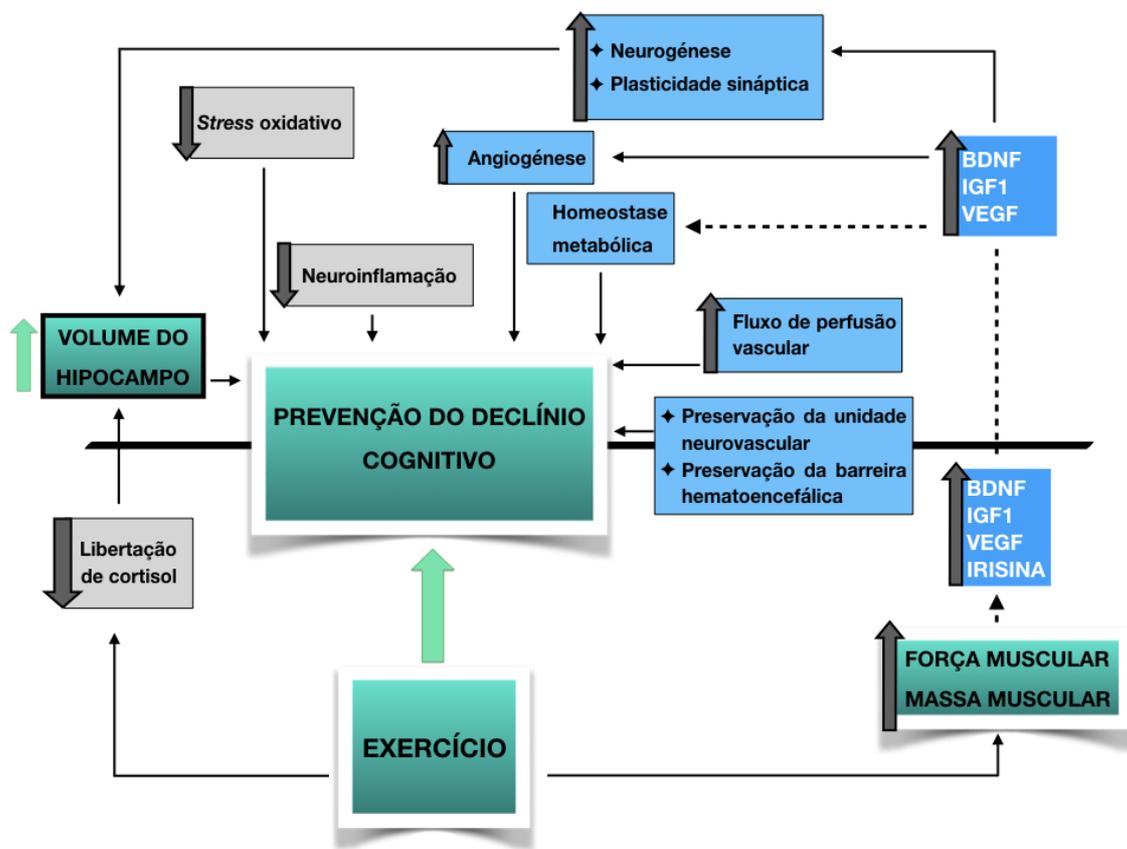


Figura 3 – Possíveis mecanismos envolvidos nos efeitos benéficos da prática de exercício físico na saúde cognitiva.

4. Conclusão

A prática de exercício físico correlaciona-se com a estimulação da função cognitiva e menor risco de desenvolvimento de doenças neurodegenerativas, realçando a importância de promover programas sociais voltados para a prática de atividade física. O envelhecimento resulta em alterações estruturais, metabólicas, vasculares e inflamatórias no sistema nervoso e músculo esquelético, as quais são revertidas em indivíduos com maior aptidão física, como demonstrado por diversos estudos intervencionais.

Face ao papel central do hipocampo na aprendizagem e memória, a análise desta estrutura é central para o esclarecimento da relação entre exercício e cognição. Trabalhos com modelos animais permitem elucidar os mecanismos celulares e moleculares que desencadeiam as adaptações funcionais ao exercício. A estimulação da neurogênese e da plasticidade sináptica, assim como modificações estruturais da morfologia dendrítica, prevenção da neuroinflamação, normalização da perfusão vascular cerebral e estimulação do metabolismo energético parecem ser vias essenciais para os efeitos do exercício físico na aprendizagem e memória. Paralelamente, a contração muscular induz a liberação de fatores como BDNF, VEGF e irisina, que têm sido apontados como possíveis mediadores sistêmicos que desencadeiam o processo de adaptação estrutural e funcional do cérebro ao exercício. O exercício aeróbio e o exercício de resistência são os tipos de exercício com maior impacto na saúde cognitiva, não estando ainda definido se estão envolvidos mecanismos protetores idênticos.

Apesar da maioria dos estudos em humanos também demonstrar que a prática de exercício contribui para a saúde cognitiva, existe ainda alguma controvérsia relativamente à relevância destas vias, em virtude da variabilidade dos indivíduos em estudo e da

impossibilidade de realizar testes invasivos, mas também dos programas de exercício aplicado (tipo, intensidade e duração), do tipo de parâmetros analisados, testes cognitivos aplicados e do momento em que são realizados após a prática do treino. Desta forma, é crucial que os estudos de intervenção em humanos sejam desenhados por forma a reduzir essa variabilidade, para que o papel terapêutico do exercício e as vias envolvidas sejam definidas, possibilitando a seleção e aplicação do programa de treino mais eficiente.

5. Agradecimentos

Agradeço ao Professor Doutor Manuel Veríssimo e ao Doutor Daniel Donaire a oportunidade de realizar este trabalho, a sua orientação e disponibilidade.

Agradeço aos meus pais, à minha irmã e restante família, aos meus amigos, o apoio incondicional, incentivo e amizade que sempre me demonstraram.

6. Referências bibliográficas

- [1] World Health Organization. Geneva: World Health Organization; c2015. Available from: <http://www.who.int>.
- [2] Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J. The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;79:66-86.
- [3] Distefano G, Goodpaster BH. Effects of Exercise and Aging on Skeletal Muscle. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017;pii: a029785.
- [4] General Principles of Exercise Prescription. In: *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. Pescatello LS, Ross A, Riebe D, Thompson PD. Thompson. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 9th Ed. 2014:161-190.
- [5] Phillips C. Lifestyle Modulators of Neuroplasticity: How Physical Activity, Mental Engagement, and Diet Promote Cognitive Health during Aging. *Neural Plast* 2017;2017:3589271.
- [6] Varma VR, Chuang Y, Harris GC, Tan EJ, Carlson MC. Low-intensity daily walking activity is associated with hippocampal volume in older adults. *Hippocampus* 2015;25:605–615.
- [7] Bherer L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann N Y Acad Sci*. 2015 Mar;1337:1-6
- [8] Wohlwend M, Olsen A, Håberg AK, Palmer HS. Exercise Intensity-Dependent Effects on Cognitive Control Function during and after Acute Treadmill Running in Young Healthy Adults. *Front Psychol* 2017;8:406.

-
- [9] Exercise Prescription for Healthy Populations with Special Considerations and Environmental Considerations. In: ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription. Pescatello LS, Ross A, Riebe D, Thompson PD. Thompson. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 9th Ed. 2014: 204-210.
- [10] Hoffmann C, Weigert C. Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2017;7(11). pii:a029793.
- [11] Buch A, Carmeli E, Boker LK, Marcus Y, Shefer G, Kis O, Berner Y, Stern N. Muscle function and fat content in relation to sarcopenia, obesity and frailty of old age-An overview. *Exp Gerontol* 2016;76:25-32.
- [12] Fry CS, Drummond MJ, Glynn EL, Dickinson JM, Gundermann DM, Timmerman KL, Walker DK, Dhanani S, Volpi E, Rasmussen BB. Aging impairs contraction-induced human skeletal muscle mTORC1 signaling and protein synthesis. *Skeletal Muscle* 2011;1:11.
- [13] Carnio S, LoVerso F, Baraibar MA, Longa E, Khan MM, Maffei M, Reischl M, Canepari M, Loeffler S, Kern H, Blaauw B, Friguet B, Bottinelli R, Rudolf R, Sandri M. Autophagy Impairment in Muscle Induces Neuromuscular Junction Degeneration and Precocious Aging. *Cell Rep* 2014;8:1509-1521.
- [14] Addison O, Drummond MJ, LaStayo PC, Dibble LE, Wende AR, McClain DA, Marcus RL. Intramuscular fat and inflammation differ in older adults: the impact of frailty and inactivity. *J Nutr Health Aging* 2014;18:532-538.
- [15] Muñoz- Cánoves P, Scheele C, Pedersen BK, Serrano AL. Interleukin- 6 myokine signaling in skeletal muscle: a double- edged sword? *FEBS J* 2013;280:4131-4148.
- [16] Arroyo E, Wells AJ, Gordon JA 3rd, Varanoske AN, Gepner Y, Coker NA, Church DD, Fukuda DH, Stout JR, Hoffman JR. Tumor necrosis factor-alpha and soluble

- TNF-alpha receptor responses in young vs. middle-aged males following eccentric exercise. *Exp Gerontol* 2017;100:28-35.
- [17] St-Jean-Pelletier F, Pion CH, Leduc-Gaudet JP, Sgarioto N, Zovilé I, Barbat-Artigas S, Reynaud O, Alkaterji F, Lemieux FC, Grenon A, Gaudreau P, Hepple RT, Chevalier S, Belanger M, Morais JA, Aubertin-Leheudre M, Gouspillou G. The impact of ageing, physical activity, and pre- frailty on skeletal muscle phenotype, mitochondrial content, and intramyocellular lipids in men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2017;8:213-228.
- [18] Jackson MJ, McArdle A. Role of reactive oxygen species in age- related neuromuscular deficits. *J Physiol* 2016;594:1979–1988.
- [19] Beltran Valls MR, Wilkinson DJ, Narici MV, Smith K, Phillips BE, Caporossi D, Atherton PJ. Protein Carbonylation and Heat Shock Proteins in Human Skeletal Muscle: Relationships to Age and Sarcopenia. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:174-181.
- [20] Goljanek-Whysall K, Iwanejko LA, Vasilaki A, Pekovic-Vaughan V, McDonagh B. Ageing in relation to skeletal muscle dysfunction: redox homoeostasis to regulation of gene expression. *Mamm Genome* 2016;27:341-357.
- [21] Nyberg L, Salami A, Andersson M, et al. Longitudinal evidence for diminished frontal cortex function in aging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:22682-22686.
- [22] Giorgio A, Santelli L, Tomassini V, Bosnell R, Smith S, De Stefano N, Johansen-Berg H. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage* 2010;51:943-951.
- [23] Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69:2197–2204.

-
- [24] Physical Activity, Health, and Aging. In: Exercise Physiology: Nutrition, Energy, and Human Performance. McArdle, William D, Katch FI, Katch VL. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 7th Ed. 2010:831-864.
- [25] Sloan HL, Döbrössy M, Dunnett SB. Hippocampal lesions impair performance on a conditional delayed matching and non-matching to position task in the rat. *Behav Brain Res* 2006;171:240-250.
- [26] Driscoll I, Hamilton DA, Petropoulos H, Yeo RA, Brooks WM, Baumgartner RN, Sutherland RJ. The aging hippocampus: cognitive, biochemical and structural findings. *Cereb Cortex* 2003;13:1344-1351.
- [27] Persson J, Pudas S, Lind J, Kauppi K, Nilsson LG, Nyberg L. Longitudinal structure-function correlates in elderly reveal MTL dysfunction with cognitive decline. *Cereb Cortex* 2012;22:2297-2304.
- [28] Martinowich K, Schloesse RJ. Adult neurogenesis and cognitive function: relevance for disorders associated with human aging. In: Lazarov O, Tesco G. *Genes, Environment and Alzheimer's Disease*. Elsevier 2016:51-94.
- [29] Gil-Mohapel J, Brocardo PS, Choquette W, Gothard R, Simpson JM, Christie BR. Hippocampal Neurogenesis Levels Predict WATERMAZE Search Strategies in the Aging Brain. *PLoS One* 8:e75125.
- [30] Whalley LJ, Staff RT, Fox HC, Murray AD. Cerebral correlates of cognitive reserve. *Psychiatry Res* 2016;247:65–70.
- [31] Kasai H, Fukuda M, Watanabe S, Hayashi-Takagi A, Noguchi J. Structural dynamics of dendritic spines in memory and cognition. *Trends Neurosci* 2010;33:121-129.
- [32] Cabeza R, Anderson ND, Locantore JK, McIntosh AR. Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *Neuroimage*. 2002;17:1394-1402.

- [33] Tarumi T, Zhang R. Cerebral blood flow in normal aging adults: cardiovascular determinants, clinical implications, and aerobic fitness. *Neurochem* 2017 [Epub ahead of print].
- [34] Xing CY, Tarumi T, Meijers RL, Turner M, Repshas J, Xiong L, Ding K, Vongpatanasin W, Yuan LJ, Zhang R. Arterial Pressure, Heart Rate, and Cerebral Hemodynamics Across the Adult Life Span. *Hypertension* 2017;69:712-720.
- [35] Jefferson AL, Liu D, Gupta DK, Pechman KR, Watchmaker JM, Gordon EA, Rane S, Bell SP, Mendes LA, Davis LT, Gifford KA, Hohman TJ, Wang TJ, Donahue MJ. Lower cardiac index levels relate to lower cerebral blood flow in older adults. *Neurology* 2017;89:2327-2334.
- [36] Xing CY, Tarumi T, Liu J, Zhang Y, Turner M, Riley J, Tinajero CD, Yuan LJ, Zhang R. Distribution of cardiac output to the brain across the adult lifespan. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37:2848-2856.
- [37] Elahy M, Jackaman C, Mamo JC, Lam V, Dhaliwal SS, Giles C, Nelson D, Takechi R. Blood–brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment. *Immun Ageing* 2015;12:2.
- [38] Hohman TJ, Bell SP, Jefferson AL, for the Alzheimer’s Neuroimaging Initiative. The Role of Vascular Endothelial Growth Factor in Neurodegeneration and Cognitive Decline: Exploring Interactions with Biomarkers of Alzheimer’s Disease. *JAMA Neurol* 2015;72:520-529.
- [39] Barrientos RM, Kitt MM, Watkins LR, Maier SF. Neuroinflammation in the normal aging hippocampus. *Neuroscience* 2015;309:84-99.

-
- [40] Papenberg G, Ferencz B, Mangialasche F¹, Mecocci P², Cecchetti R, Kalpouzos G, Fratiglioni L, Bäckman L. Physical activity and inflammation: effects on gray-matter volume and cognitive decline in aging. *Hum Brain Mapp* 2016;37:3462-3473.
- [41] Norden DM, Muccigrosso MM, Godbout JP. Microglial priming and enhanced reactivity to secondary insult in aging, and traumatic CNS injury, and neurodegenerative disease. *Neuropharmacology* 2015;96:29-41.
- [42] Bisht K, Sharma KP, Lecours C, Sánchez MG, El Hajj H, Milior G, Olmos-Alonso A, Gómez-Nicola D, Luheshi G, Vallières L, Branchi I, Maggi L, Limatola C, Butovsky O, Tremblay MÈ. Dark microglia: A new phenotype predominantly associated with pathological states. *Glia* 2016;64:826-839.
- [43] Sudheimer KD, O'Hara R, Spiegel D, Powers B, Kraemer HC, Neri E, Weiner M, Hardan A, Hallmayer J, Dhabhar FS. Cortisol, cytokines, and hippocampal volume interactions in the elderly. *Front Aging Neurosci* 2014;6:153.
- [44] Camandola S, Mattson MP. Brain metabolism in health, aging, and neurodegeneration. *EMBO J* 2017;36:1474-1492.
- [45] Ross JM, Öberg J, Brené S, Coppotelli G, Terzioglu M, Pernold K, Goiny M, Sitnikov R, Kehr J, Trifunovic A, Larsson NG, Hoffer BJ, Olson L. High brain lactate is a hallmark of aging and caused by a shift in the lactate dehydrogenase A/B ratio. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:20087–20092.
- [46] Grimm A, Eckert A. Brain aging and neurodegeneration: from a mitochondrial point of view. *J Neurochem* 2017;143: 418–431.
- [47] Picca A, Fracasso F, Pesce V, Cantatore P, Joseph AM, Leeuwenburgh C, Gadaleta MN, Lezza AM. Age- and calorie restriction-related changes in rat brain mitochondrial DNA and TFAM binding. *Age* 2013;35:1607-1620.

- [48] Ng F, Wijaya L, Tang BL. SIRT1 in the brain—connections with aging-associated disorders and lifespan. *Front Cell Neurosci* 2015;9:64.
- [49] Ansari A, Rahman MS, Saha SK, Saikot FK, Deep A, Kim K. Function of the SIRT3 mitochondrial deacetylase in cellular physiology, cancer, and neurodegenerative disease. *Aging Cell* 2017;16:4-16.
- [50] Jiang D-Q, Wang Y, Li M-X, Ma Y-J, Wang Y. SIRT3 in Neural Stem Cells Attenuates Microglia Activation-Induced Oxidative Stress Injury Through Mitochondrial Pathway. *Front Cell Neurosci* 2017;11:7.
- [51] Lee J, Kim Y, Liu T, Hwang YJ, Hyeon SJ, Im H, Lee K, Alvarez VE, McKee AC, Um SJ, Hur M, Mook-Jung I, Kowall NW, Ryu H. SIRT3 deregulation is linked to mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Aging Cell* 2017 [Epub ahead of print].
- [52] Peskind ER, Li G, Shofer JB, et al. Influence of lifestyle modifications on age-related free radical injury to brain. *JAMA Neurology* 2014;71:1150-1154.
- [53] Venkateshappa C, Harish G, Mythri RB, Mahadevan A, Bharath MM, Shankar SK. Increased oxidative damage and decreased antioxidant function in aging human substantia nigra compared to striatum: implications for Parkinson's disease. *Neurochem Res* 2012;37:358-369.
- [54] Tsai SF, Chen PC, Calkins MJ, Wu SY, Kuo YM. Exercise Counteracts Aging-Related Memory Impairment: A Potential Role for the Astrocytic Metabolic Shuttle. *Front Aging Neurosci* 2016;8:57.
- [55] Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med* 2017 [Epub ahead of print].

-
- [56] Tseng BY, Gundapuneedi T, Khan MA, Diaz-Arrastia R, Levine BD, Lu H, Huang H, Zhang R White matter integrity in physically fit older adults. *Neuroimage* 2013;82:510-516.
- [57] Boraxbekk CJ, Salami A, Wåhlin A, Nyberg L. Physical activity over a decade modifies age-related decline in perfusion, gray matter volume, and functional connectivity of the posterior default-mode network-A multimodal approach. *Neuroimage*. 2016;131:133-141.
- [58] Anticevic A, Cole MW, Murray JD, Corlett PR, Wang X-J, Krystal JH. The Role of Default Network Deactivation in Cognition and Disease. *Trends Cogn Sci* 2012;16:584-592.
- [59] Maass A, Düzel S, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, Lövdén M, Lindenberger U, Bäckman L, Braun-Dullaeus R, Ahrens D, Heinze HJ, Müller NG, Düzel E. Vascular hippocampal plasticity after aerobic exercise in older adults. *Mol Psychiatry* 2015;20:585-593.
- [60] Buchman AS, Boyle PA, Yu L, Shah RC, Wilson RS, Bennett DA. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 2012;78:1323-1329.
- [61] Saraulli D, Costanzi M, Mastrorilli V, Farioli-Vecchioli S. The Long Run: Neuroprotective Effects of Physical Exercise on Adult Neurogenesis from Youth to Old Age. *Curr Neuropharmacol* 2017;15:519-533.
- [62] Yang TT, Lo CP, Tsai PS, Wu SY, Wang TF, Chen YW, Jiang-Shieh YF, Kuo YM. Aging and exercise affect hippocampal neurogenesis via different mechanisms. *PLoS One* 2015;10:e0132152.
- [63] Lin TW, Shih YH, Chen SJ, Lien CH, Chang CY, Huang TY, Chen SH, Jen CJ, Kuo YM. Running exercise delays neurodegeneration in amygdala and hippocampus of

- Alzheimer's disease (APP/PS1) transgenic mice *Neurobiol Learn Mem* 2015; 118:189-197.
- [64] Bolz L, Heigele S, Bischofberger J. Running improves pattern separation during novel object recognition. *Brain Plasticity* 2015;1:129-141.
- [65] Browne SE, Flynn MJ, O'Neill BV, Howatson G, Bell PG, Haskell-Ramsay CF. Effects of acute high-intensity exercise on cognitive performance in trained individuals: A systematic review. In: Mark R. Wilson, Vincent Walsh and Beth Parkin, editors, *Progress in Brain Research*, Vol. 234, Amsterdam: Academic Press, 2017, pp. 161-187.
- [66] Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Voss MW, Khan KM, Handy TC. Resistance training and functional plasticity of the aging brain: a 12-month randomized controlled trial. *Neurobiol Aging* 2012;33:1690-8.
- [67] Smolarek Ade C, Ferreira LH, Mascarenhas LP, McAnulty SR, Varela KD, Dangui MC, de Barros MP, Utter AC, Souza-Junior TP. The effects of strength training on cognitive performance in elderly women. *Clin Interv Aging* 2016;11:749-754.
- [68] Chang H, Kim K, Jung Y-J, Kato M. Effects of Acute High-Intensity Resistance Exercise on Cognitive Function and Oxygenation in Prefrontal Cortex. *J Exerc Nutrition Biochem* 2017;21:1-8.
- [69] Vazquez-Sanroman D, Sanchis-Segura C, Toledo R, Hernandez ME, Manzo J, Miquel M. The effects of enriched environment on BDNF expression in the mouse cerebellum depending on the length of exposure. *Behav Brain Res* 2013;243:118-128.
- [70] Sakalem ME, Seidenbecher T, Zhang M, Saffari R, Kravchenko M, Wördemann S, Diederich K, Schwamborn JC, Zhang W, Ambrée O. Environmental enrichment and

physical exercise revert behavioral and electrophysiological impairments caused by reduced adult neurogenesis. *Hippocampus* 2017;27:36-51.

- [71] Schmiedek F, Lövdén M, Lindenberger U. Hundred Days of Cognitive Training Enhance Broad Cognitive Abilities in Adulthood: Findings from the COGITO Study. *Front Aging Neurosci* 2010;2:27.
- [72] Nishiguchi S, Yamada M, Tanigawa T, Sekiyama K, Kawagoe T, Suzuki M, Yoshikawa S, Abe N, Otsuka Y, Nakai R, Aoyama T, Tsuboyama T. A 12-Week Physical and Cognitive Exercise Program Can Improve Cognitive Function and Neural Efficiency in Community-Dwelling Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:1355-1363.
- [73] Heisz JJ, Clark IB, Bonin K, Paolucci EM, Michalski B, Becker S, Fahnestock M. Effects of Physical Exercise and Cognitive Training on Memory and Neurotrophic Factors. *J Cogn Neurosci* 2017;29:1895-1907.
- [74] Heath M, Weiler J Gregory MA, Gill DP, Petrella, Robert J. A Six-Month Cognitive-Motor and Aerobic Exercise Program Improves Executive Function in Persons with an Objective Cognitive Impairment: A Pilot Investigation Using the Antisaccade Task . *J Alzheimers Dis* 2016;54:923-931.
- [75] Chapman SB, Aslan S, Spence JS, et al. Shorter term aerobic exercise improves brain, cognition, and cardiovascular fitness in aging. *Front Aging Neurosci* 2013;5:75.
- [76] Tarumi T, Gonzales MM, Fallow B, Nualnim N, Pyron M, Tanaka H, Haley AP. Central artery stiffness, neuropsychological function, and cerebral perfusion in sedentary and endurance-trained middle-aged adults. *J Hypertens* 2013;31:2400-2409.

- [77] Alfini AJ, Weiss LR, Leitner BP, Smith TJ, Hagberg JM, Smith JC. Hippocampal and Cerebral Blood Flow after Exercise Cessation in Master Athletes. *Front Aging Neurosci* 2016;8:184.
- [78] Hsu CL, Best JR, Davis JC, Nagamatsu LS, Wang S, Boyd LA, Hsiung GR, Voss MW, Eng JJ, Liu-Ambrose T. Aerobic exercise promotes executive functions and impacts functional neural activity among older adults with vascular cognitive impairment. *Br J Sports Med* 2017 [Epub ahead of print].
- [79] Voss MW, Erickson KI, Prakash RS, Chaddock L, Kim JS, Alves H, Szabo A, Phillips SM, Wójcicki TR, Mailey EL, Olson EA, Gothe N, Vieira-Potter VJ, Martin SA, Pence BD, Cook MD, Woods JA, McAuley E, Kramer AF. Neurobiological markers of exercise related brain plasticity in older adults. *Brain Behav Immun* 2013;28:90–99.
- [80] Di Benedetto S, Müller L, Wenger E, Düzel S, Pawelec G. Contribution of neuroinflammation and immunity to brain aging and the mitigating effects of physical and cognitive interventions. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;75:114-128.
- [81] Shimizu K1, Kimura F, Akimoto T, Akama T, Tanabe K, Nishijima T, Kuno S, Kono I. Effect of moderate exercise training on T-helper cell subpopulations in elderly people. *Exerc Immunol Rew* 2008;14:24-37.
- [82] Allgayer H, Nicolaus S, Schreiber S. Decreased interleukin-1 receptor antagonist response following moderate exercise in patients with colorectal carcinoma after primary treatment. *Cancer Detect Prev* 2004;28:208-213.
- [83] Kohman RA, Bhattacharya TK, Wojcik E, Rhodes JS. Exercise reduces activation of microglia isolated from hippocampus and brain of aged mice. *J Neuroinflammation* 2013;10:114.

-
- [84] Funk JA, Gohlke J, Kraft AD, McPherson CA, Collins JB, Jean Harry G. Voluntary exercise protects hippocampal neurons from trimethyltin injury: possible role of interleukin-6 to modulate tumor necrosis factor receptor-mediated neurotoxicity. *Brain Behav Immun* 2011;25:1063–1077.
- [85] Penkowa M1, Hidalgo J. IL-6 deficiency leads to reduced metallothionein-I+II expression and increased oxidative stress in the brain stem after 6-aminonicotinamide treatment. *Exp Neurol* 2000;163:72-84.
- [86] Agudelo LZ, Femenía T, Orhan F, Porsmyr-Palmertz M, Goiny M, Martinez-Redondo V, Correia JC, Izadi M, Bhat M, Schuppe-Koistinen I, Pettersson AT, Ferreira DMS, Krook A, Barres R, Zierath JR, Erhardt S, Lindskog M, Ruas JL. Skeletal Muscle PGC-1 α Modulates Kynurenine Metabolism and Mediates Resilience to Stress-Induced Depression. *Cell* 2014;159:33–45.
- [87] Packer N, Hoffman-Goetz L. Acute exercise increases hippocampal TNF- α , Caspase-3 and Caspase-7 expression in healthy young and older mice. *J Sports Med Phys Fitness* 2015;55:368-376.
- [88] De Assis GG, de Almondes KM. Exercise-dependent BDNF as a Modulatory Factor for the Executive Processing of Individuals in Course of Cognitive Decline. A Systematic Review. *Front Psychol* 2017;8:584.
- [89] Szuhany KL, Bugatti M, Otto MW. A meta-analytic review of the effects of exercise on brain-derived neurotrophic factor. *J Psychiatr Res* 2015;60:56-64.
- [90] Coelho FG, Vital TM, Stein AM, Arantes FJ, Rueda AV, Camarini R, Teodorov E, Santos-Galduróz RF. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer’s disease. *J Alzheimers Dis* 2014;39:401–408
- [91] Dinoff A, Herrmann N, Swardfager W, Liu CS, Sherman C, Chan S, Lanctôt KL. The Effect of Exercise Training on Resting Concentrations of Peripheral Brain-

- Derived Neurotrophic Factor (BDNF): A Meta-Analysis. *PLoS One* 2016;11:e0163037.
- [92] Nuvagah Forti L, Van Roie E, Njemini R, Coudyzer W, Beyer I, Delecluse C, Bautmans I. High Versus Low Load Resistance Training: The Effect of 24 Weeks Detraining on Serum Brain Derived-Neurotrophic Factor (BDNF) in Older Adults. *J Frailty Aging* 2017;6:53-58.
- [93] Maass A, Düzel S, Brigadski T, Goerke M, Becke A, Sobieray U, Neumann K, Lövdén M, Lindenberger U, Bäckman L, Braun-Dullaeus R, Ahrens D, Heinze HJ, Müller NG, Lessmann V, Sendtner M, Düzel E. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage* 2016;131:142-154.
- [94] Håkansson K, Ledreux A, Daffner K, Terjestam Y, Bergman P, Carlsson R, Kivipelto M, Winblad B, Granholm AC, Mohammed AK. BDNF Responses in Healthy Older Persons to 35 Minutes of Physical Exercise, Cognitive Training, and Mindfulness: Associations with Working Memory Function. *J Alzheimers Dis* 2017;55:645-657.
- [95] Walsh JJ, Scribbans TD, Bentley RF, Kellawan JM, Gurd B, Tschakovsky ME. Neurotrophic growth factor responses to lower body resistance training in older adults. *Appl Physiol Nutr Metab* 2016;41:315-323.
- [96] Maejima H, Kanemura N, Kokubun T, Murata K, Takayanagi K. Exercise enhances cognitive function and neurotrophin expression in the hippocampus accompanied by changes in epigenetic programming in senescence-accelerated mice. *Neurosci Lett* 2017;665:67-73.
- [97] Marosi K, Mattson MP. BDNF mediates adaptive brain and body responses to energetic challenges. *Trends Endocrinol Metab* 2014;25:89–98.

-
- [98] Bo H, Kang W, Jiang N, Wang X, Zhang Y, Ji LL. Exercise induced neuroprotection of hippocampus in APP/PS1 transgenic mice via upregulation of mitochondrial 8-oxoguanine DNA glycosylase. *Oxid Med Cell Longev* 2014;2014:834502.
- [99] Su B, Ji YS, Sun XL, Liu XH, Chen ZY. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-induced mitochondrial motility arrest and presynaptic docking contribute to BDNF-enhanced synaptic transmission. *J Biol Chem* 2014;289:1213–1226.
- [100] Franzoni F, Federighi G, Fusi J, Agosta V, Cerri E, Banducci R, Petrocchi A, Bernardi R, Innocenti A, Pruneti C, Daniele S, Pellegrini S, Martini C, Scuri R, Galetta F. Physical Exercise Improves Total Antioxidant Capacity and Gene Expression in Rat Hippocampal Tissue. *Arch Ital Biol* 2017;155:1-10.
- [101] Ji LL, Kang C, Zhang Y. Exercise-induced hormesis and skeletal muscle health. *Free Radic Biol Med* 2016;98:113-122.
- [102] Cobley JN, Sakellariou GK, Owens DJ, Murray S, Waldron S, Gregson W, Fraser WD, Burniston JG, Iwanejko LA, McArdle A, Morton JP, Jackson MJ, Close GL. Lifelong training preserves some redox-regulated adaptive responses after an acute exercise stimulus in aged human skeletal muscle. *Free Radic Biol Med* 2014;70:23-32.
- [103] Franzke B, Halper B, Hofmann M, Oesen S, Jandrasits W, Baierl A, Tosevska A, Strasser EM, Wessner B, Wagner KH. Group Vienna Active Ageing Study. The impact of six months strength training, nutritional supplementation or cognitive training on DNA damage in institutionalised elderly. *Mutagenesis* 2015;30:147-153.
- [104] Johnson ML, Irving BA, Lanza IR, Vendelbo MH, Konopka AR, Robinson MM, Henderson GC, Klaus KA, Morse DM, Heppelmann C, Bergen HR 3rd, Dasari S, Schimke JM, et al. Differential effect of endurance training on mitochondrial protein

- damage, degradation, and acetylation in the context of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:1386-1393.
- [105] Joseph A, Adhihetty PJ, Leeuwenburgh C. Beneficial effects of exercise on age-related mitochondrial dysfunction and oxidative stress in skeletal muscle. *J Physiol* 2016;594:5105-5123.
- [106] Ju JS, Jeon SI, Park JY, Lee JY, Lee SC, Cho KJ, Jeong JM. Autophagy plays a role in skeletal muscle mitochondrial biogenesis in an endurance exercise-trained condition. *J Physiol Sci* 2016;66:417-430.
- [107] Sun Y, Cui D, Zhang Z, Zhang T, Shi J, Jin H, Ge Z, Ji L, Ding S. Attenuated oxidative stress following acute exhaustive swimming exercise was accompanied with modified gene expression profiles of apoptosis in the skeletal muscle of mice. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:8381242.
- [108] Wyckelsma VL, Levinger I, McKenna MJ, Formosa LE, Ryan MT, Petersen AC, Anderson MJ, Murphy RM. Preservation of skeletal muscle mitochondrial content in older adults: relationship between mitochondria, fibre type and high-intensity exercise training. *J Physiol* 2017;595:3345-3359.
- [109] Guerrieri D, van Praag H. Exercise-mimetic AICAR transiently benefits brain function. *Oncotarget* 2015;6:18293-18313.
- [110] Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, Rasbach KA, Boström EA, Choi JH, Long JZ, Kajimura S, Zingaretti MC, Vind BF, Tu H, Cinti S, Højlund K, Gygi SP, Spiegelman BM. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012;481:463-468.

-
- [111] Löffler D, Müller U, Scheuermann K, Friebe D, Gesing J, Bielitz J, Erbs S, Landgraf K, Wagner IV, Kiess W, Körner A. Serum Irisin Levels Are Regulated by Acute Strenuous Exercise *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1289-1299.
- [112] Zhao J, Su Z, Qu C, Dong Y. Effects of 12 Weeks Resistance Training on Serum Irisin in Older Male Adults. *Front Physiol* 2017;8:171.
- [113] Belviranlı M, Okudan N, Kabak B, Erdoğan M, Karanfilci M. The relationship between brain-derived neurotrophic factor, irisin and cognitive skills of endurance athletes. *Phys Sportsmed* 2016;44:290-296.
- [114] Küster OC, Laptinskaya D, Fissler P, Schnack C, Zügel M, Nold V, Thurm F, Pleiner S, Karabatsiakis A, von Einem B, Weydt P, Liesener A, Borta A, Woll A, Hengerer B, Kolassa IT, von Arnim CAF. Novel Blood-Based Biomarkers of Cognition, Stress, and Physical or Cognitive Training in Older Adults at Risk of Dementia: Preliminary Evidence for a Role of BDNF, Irisin, and the Kynurenine Pathway. *J Alzheimers Dis* 2017;59:1097-1111.
- [115] Jodeiri Farshbaf M, Ghaedi K, Megraw TL, Curtiss J, Shirani Faradonbeh M, Vaziri P, Nasr-Esfahani MH. Does PGC1 α /FNDC5/BDNF Elicit the Beneficial Effects of Exercise on Neurodegenerative Disorders? *Neuromolecular Med* 2016;18:1-15.
- [116] Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, Lin JD, Greenberg ME, Spiegelman BM. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metab* 2013;18:649–659.
- [117] Forouzanfar M, Rabiee F, Ghaedi K, Beheshti S, Tanhaei S, Shoaraye Nejati A, Jodeiri Farshbaf M, Baharvand H, Nasr-Esfahani MH. Fndc5 overexpression facilitated neural differentiation of mouse embryonic stem cells. *Cell Biol Int* 2015;39:629–637.