

第4章 各論 2 認知症の予防

4. 運動の視点から

国立長寿医療研究センター 老年学・社会科学研究センター
予防老年学研究部 部長

島田 裕之



I. 認知症の予防戦略

認知症の中で最も多いのはアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) によるものであり、全体の50から75パーセントを占めると考えられている。アルツハイマー病は、その原因物質である β アミロイドの蓄積が発症の20年程度前から始まっていることが明らかとなり、まだ症状のないpreclinical Alzheimer's disease (プレクリニカルAD) や軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) の段階から予防の取り組みを実施する必要性が示唆されている。

この長期に渡る予防戦略を検討する際には、各年代に応じた危険因子に対する効果的な予防策を検討する必要があるだろう。中年期からの認知症予防や障害予防対策について、2015年に報告されたNICEガイドラインによると、①

禁煙、②活動の向上、③アルコール摂取の減少、④食事バランスの改善、⑤必要に応じた体重調整が推奨された¹⁾。

高齢期においては、中年期からの予防対策を継続するとともに、老年症候群等を予防するための活動的なライフスタイルの確立が、より重要性を増すようになる。活動には、身体的活動、知的活動、社会的活動が含まれ、これらがバランスよく生活の中に取り込まれることが望ましい。認知症予防の取り組みとして、行政事業としては介護予防事業が挙げられるが、この事業では、身体活動の向上に対するプログラムが多く用いられる。その理由としては、身体活動(運動)の実施は、高齢期に認知症とともに要介護の主たる原因であるフレイルの予防にも効果を有し、実施が簡便で比較的低コストで実施でき、習慣化も目指しやすいことなどが考えられる。

プロフィール

Hiroyuki Shimada

最終学歴 2003年 北里大学大学院医療系研究科臨床医学リハビリテーション医学専攻博士課程卒 主な職歴 2003年 東京都老人総合研究所研究員 2005年 Prince of Wales医学研究所客員研究員 2006年 東京都老人総合研究所研究員 2010年 国立長寿医療研究センター室長 2014年 国立長寿医療研究センター部長 現在に至る 専門分野 老年学、リハビリテーション医学

II. 運動を含む環境要因の脳の健康に対するメカニズム

運動を含む環境要因によって脳の健康が保持されるメカニズムに関する動物実験の知見は集積しており、運動は直接的に脳の構造変化を促し加齢に伴う脳の変化や病理変化に対して影響を及ぼしうることが示唆されている（図1）^{2,3)}。例えば、血圧減少のような一般的な危険因子の低減、血管や神経細胞増殖といった脳の細胞構築の強化、成長因子の増加、アミロイド蓄積への影響、強化された電気生理学的特性、その他のメカニズムが含まれる。これらの多様なメカニズムが、運動の実施によって同時に作用し、認知機能の低下や認知症の危険性を減少するのに寄与するものと考えられる³⁾。

III. 運動が認知機能向上をもたらす階層モデル

運動が認知機能に対して良好な影響を及ぼすメカニズムは複雑である。運動は生物学的、行動学的、社会心理学的レベルの各階層において影響を及ぼし、これらの総体として認知機能向上効果が発揮されると考えられる（図2）。生物学的レベルでは、インスリン抵抗性の改善^{4,5,6)}からシナプス機能の向上^{7,8,9)}、脳容量の増加へとつながり^{10,11,12)}、それが認知機能の向上に寄与すると考えられる^{13~17)}。また、運動により脳血流量が増加し^{18,19,20)}、それとともにBDNFやIGF-1などの神経栄養因子の増加によるシナプス機能の向上^{21,22)}や脳容量の増加^{23,24,25)}を介して認知機能の向上がもたらされると考えられる。行動学的レベルでは、運

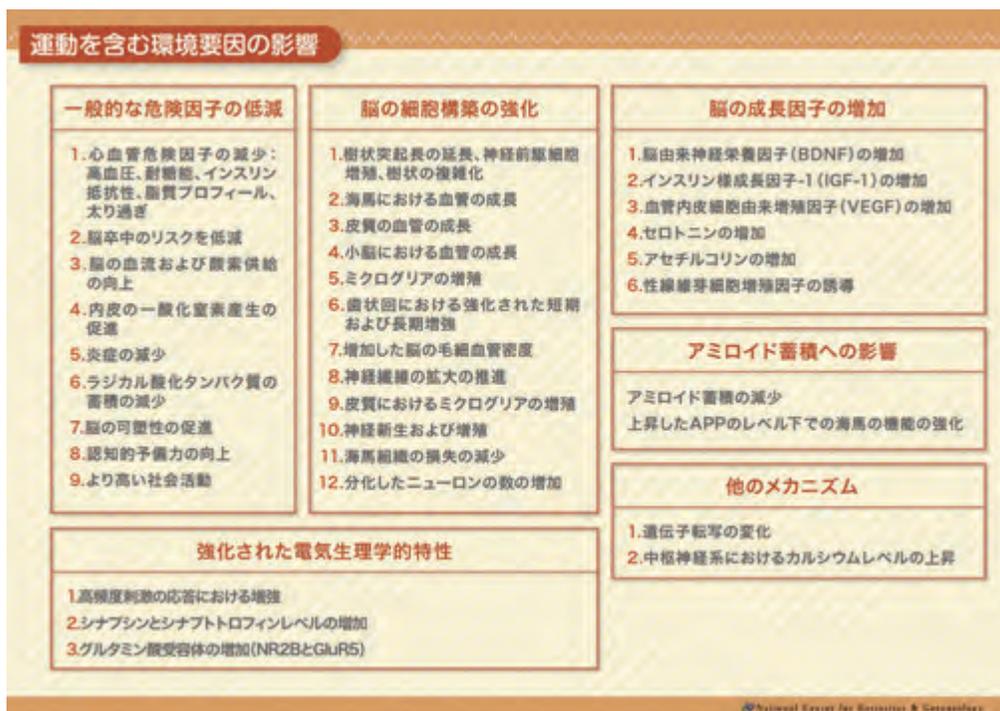


図1 運動を含む環境要因が脳の健康に寄与する介在因子

動による睡眠状態の向上^{26~29)}による身体活動の向上^{30,31)}、もしくは疲労感の低下^{32,33,34)}を介して身体活動レベルが向上する^{35,36)}。そして、身体活動の向上から認知機能の改善が期待できる^{37~40)}。運動の実施そのものによる身体活動量の向上^{41,42)}、および身体機能の向上^{43,44)}による身体活動の向上^{45,46)}や、疲労感の解消^{47,48)}から認知機能の向上に資する刺激量が担保されると考えられる。また、社会心理学的には、運動によるうつ症状の解消^{49,50)}による認知機能の向上効果が期待できる^{51,52)}。また、うつ症状の緩和により社会的ネットワークの再構築が期待でき^{53,54)}、その社会的ネットワークの向上による認知機能の向上効果が認められる^{55~60)}。さらに、うつ症状の緩和により認知的活動性が向上し^{61~63)}、それが認知機能向上に寄与する。また、運動による自己効

力感の向上^{64,65)}から社会的ネットワークの構築が促進され^{66,67)}、認知機能向上に繋がると考えられる(図2)。

IV. 運動と認知機能

有酸素運動の実施とアルツハイマー病発症予防との関連は、縦断研究により多くの知見が報告されている。たとえば、認知機能に問題のない4,615名の高齢者を5年間追跡調査した研究では、ウォーキングよりも高強度の運動を週3回以上行っていた高齢者は、運動習慣のない高齢者より認知症の発症リスクが低かった⁶⁸⁾。また、認知機能障害のない1,740名の高齢者を平均6.2年間追跡調査した研究では、調査期間中に158名が認知症を発症し、これらの高齢者に共通した特徴が分析された。その結

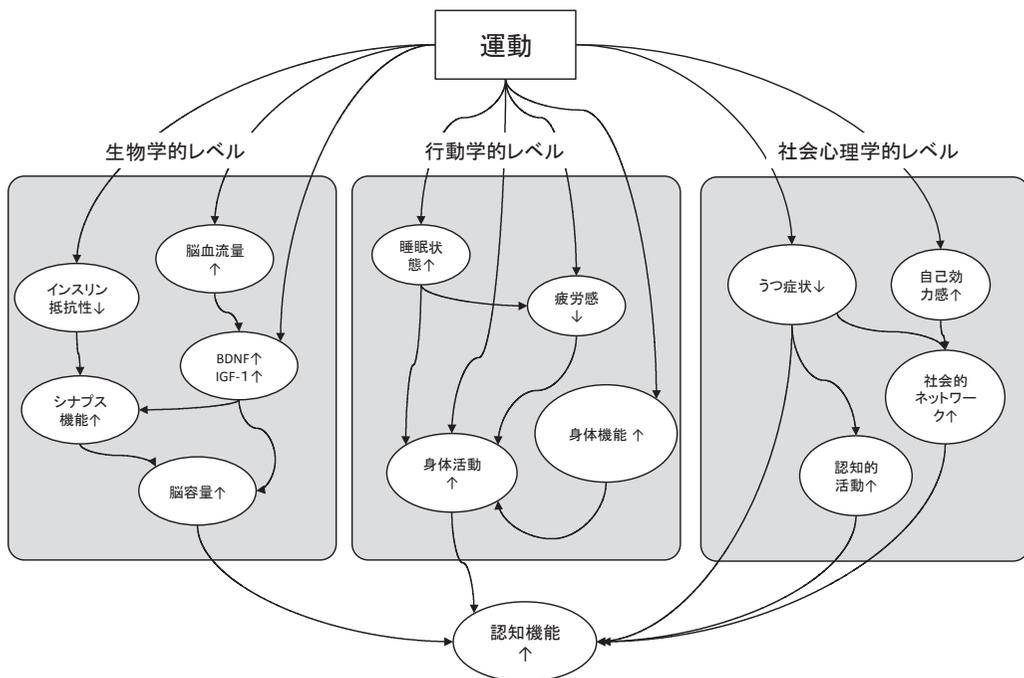


図2 運動による認知機能向上のメカニズム

果、週3回以上の運動習慣を持っていた高齢者は、3回未満しか運動していなかった高齢者に対して、認知症になる危険がハザード比で0.62 (95%信頼区間0.44-0.86) に減少した⁶⁹⁾。さらに、運動機能で3グループ (低い、中等度、高い) に分けた場合、運動機能が低い高齢者ほど、認知症の予防に対する運動習慣の重要度が高い、すなわち運動習慣がなければ認知症になりやすいことも報告されている。運動の内容については、単一の運動内容よりも、ウォーキング、サイクリング、水泳、ゴルフなど複数の運動を組み合わせるほうが認知症の予防効果が高いことも明らかになっている⁷⁰⁾。また、人生の各時期における身体活動量と認知症の発症を分析した研究では、10代の身体活動量が高齢期の認知症に最も関連していたと報告されている⁷¹⁾。ただし、10代に活動量が低くても、その後に活動量が高まっている人では、活動量が低いままの人よりも認知機能障害のリスクは低かった。この研究結果から、できるだけ早期からの運動習慣の促進が重要であることがわかる。このように、習慣的な運動あるいは身体活動が認知症予防に効果的だと結論付ける観察研究は数多い。

介入研究による知見からは、有酸素運動が記憶ならびに海馬にどのような影響を及ぼすかについて、ランダム化比較試験を用いて検討した報告では、120名の健常高齢者を対象にしたランダム化比較試験結果より、週3回の有酸素運動トレーニングに1年間参加した介入群が対照群 (ストレッチの実施) に比べ、記憶が有意に改善した⁷²⁾。有酸素運動以外にも、筋力増強トレーニングを中心としたプログラムの効果も報告がなされている。例えば、Liu-Ambroseらの報告では、筋力増強トレーニングの認知機能への効果を検証するために、155名の対象者

を以下の3群にランダム割り付けを行った (週2回の頻度で運動する群、週に1回の頻度で運動する群、筋力増強トレーニングではなくバランストレーニングを行う対照群)。その結果、週に1回または2回の筋力増強トレーニングを受けた群では、対照群に比べて、注意や抑制などの遂行機能を中心とした認知機能に効果をもたらした⁷³⁾。

一方、MCI高齢者に対する介入研究の知見においては、有酸素運動ないし身体活動促進を実施した研究では、全体的な認知機能、言語機能、記憶^{74,75)}、遂行機能に効果を報告したものが一方で、限局的な効果もしくは効果の認められなかった報告もある。MCIを有する高齢者に対する運動の効果を検討したシステムティックレビューによると、言語流暢性検査においては、運動による有意な効果が確認されたが、実行機能、認知処理速度、記憶については有意な効果が認められていない⁷⁶⁾。我々の研究グループでは、有酸素運動、dual-taskを用いた運動 (コグニサイズ) に加え、運動の習慣化を取り入れた複合的運動プログラムの効果検証を、MCI高齢者100名を対象に実施した (介入頻度: 2回/w、時間: 90分/回)^{74,77)}。その結果、全体的な認知機能や言語流暢性に加え、他の研究ではほとんど有効性が確認されていない記憶への効果、脳萎縮に対する維持、改善効果が認められた (図3)^{74,77)}。運動だけでなく、多様な要素を取り入れたことがMCI高齢者の認知機能の向上に寄与したのと考えられた。

運動療法と薬物療法 (コリンエステラーゼ阻害薬、メマンチン、いちょう葉エキス) の認知機能に対する効果を調べたシステムティックレビューでは、MCIに対する薬物療法では効果が認められず (n=3,693、標準化平均変化率

0.03、95%信頼区間0.00 – 0.005)、運動療法ではわずかではあるが、有意な効果が示された(n=6,443、標準化平均変化率0.20、95%信頼区間0.11 – 0.28)⁷⁸⁾。この著者らは、結論として薬物療法と運動療法との組み合わせの相乗効果を確認していく必要があることを強調している。

V. 運動を含む複合的介入と認知機能

運動のみではなく、食事、認知トレーニング、血管リスクのモニタリングといった複合的な介入の効果が示された⁷⁹⁾。認知機能が年齢標準より軽度低下した高齢者1,260名(60 – 77歳)をランダムに介入群(631名)とコントロール群(629名)に割り付け、介入群は定期的な食事指導、血管リスクのモニタリング、積極的な運動と認知トレーニングを実施した研究が報告された⁷⁹⁾。運動は理学療法士がジムにて個別指導を実施し、筋力トレーニングは週1 – 3回、有酸素運動は週2 – 5回実施している。認知トレーニングは10回のグループセッションと、パーソナルコンピュータープログラムを用いた72回の個別

セッションを実施した。これらの予防対策を2年間実施した結果、神経心理学的検査バッテリーの総合点の変化に有意差が認められ、多面的介入の効果が示されている⁷⁹⁾。非薬物療法における個々の効果はそれほど大きいものではなく、効果的な組み合わせや、効果が出る介入の必要量を明確にしていく必要がある。

VI. 運動と認知症発症

運動によって認知機能の改善を示した研究は多く存在するが、認知症発症をアウトカムとした研究は少ない現状にある。そのような現状ではあるが、1年以上介入した3つのRCT^{80, 81, 82)}を統合したメタ解析によると、運動群の3.7%、対照群の6.1%が認知症を発症し、その相対危険度は0.56(95%信頼区間0.23 – 1.36)となり有意差は認められなかった。この発症率の2.4%の差に基づいて必要症例数を計算すると、2,538名の対象者が必要であり、現状の1,966名から対象人数を追加した解析の必要性が示唆された⁸³⁾。

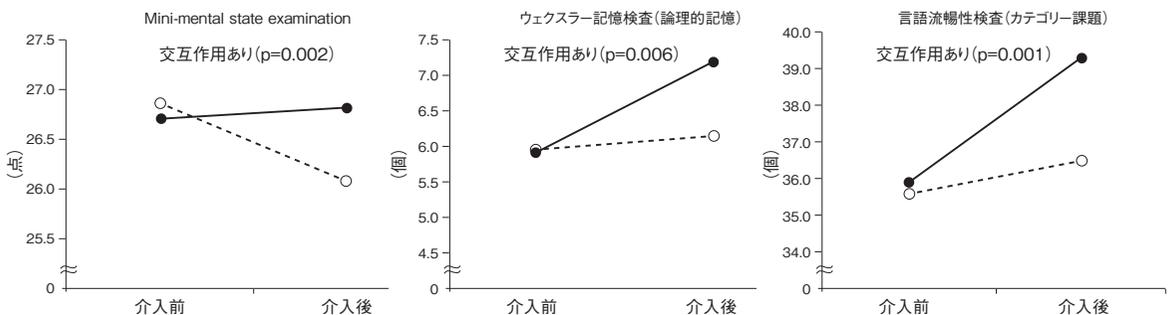


図3 運動による認知機能向上効果

実線：運動群、破線：対照群

MCI高齢者に対する10か月間の介入前後における測定値の変化を示した。いずれの項目においても交互作用が認められ、運動の効果が確認された。

Ⅶ. 進行予防としての 認知症に対する運動療法

認知症の人に対する運動療法は、認知機能の改善、情動・精神機能の安定や改善、日常生活動作 (activities of daily living : ADL) の改善、家族負担の減少を目的として行われる。ただし、運動療法の効果をランダム化比較試験によって明確に示した研究は少なく、十分なエビデンスがあるとはいえない状況にある。このような制約があるとはいえ、運動療法は、部分的であるにせよ有効性が確認されており、現在すぐに取り組むことのできる治療法のひとつとして推奨されるべきであろう。

認知症の人に対する運動療法の効果をまとめたコクラン・システマティックレビューの結果をみると、認知機能に対して基準に該当した8つの研究結果のメタ解析において有意な効果が確認された (標準化平均差0.55、95%信頼区間0.02-1.09)⁸⁴⁾。ただしこの結果は、研究間の不均一性があり、中等度から重度の認知症の人のみを対象とした研究を除外して再解析をした結果では、有意な効果が消失した (標準化平均差0.31、95%信頼区間-0.11-0.74)。2015年の改訂においても運動による認知機能向上に対する効果は明確となっていない (標準化平均差0.43、95%信頼区間-0.05-0.92)⁸⁵⁾。また、運動によるADLに対する効果については、ADLについて報告された6つの研究のメタ解析の結果、有意な効果が確認された (標準化平均差0.68、95%信頼区間0.08-1.27)^{84, 85)}。また、1研究の知見ではあるが、運動プログラムへの参加が介護者の介護負担感を減少させる効果が示された (平均差-15.30、95%信頼区間-24.73--5.87)^{84, 85)}。

また、ADによる認知症の人の認知機能、

ADL、行動、気分、生活の質 (quality of life: QOL)、さらに介護者の気分、心理的健康、QOL、拘束をアウトカムとした非薬物治療のシステマティックレビュー⁸⁶⁾によると、認知症の人に対する介入内容は、認知トレーニング、行動介入、認知的刺激、経頭蓋磁気刺激、運動療法、音楽療法、回想法、ADLトレーニング、マッサージ、レクリエーション、光療法、多重感覚刺激、心理療法、バリデーション、リラクゼーション、およびこれらの複合プログラムが実施されていた。介護者に対しては、教育、支援、ケース管理、レスパイトケア、およびこれらの複合プログラムが提供された。また、その他として、認知症の人と介護者双方への介入、職業介護者へのトレーニングなどの介入が含まれていた。これらのプログラムによって、すべてのアウトカムにおいて軽度から中等度の効果がADおよび介護者に対して認められており、非薬物治療の有効性が示された。これらの知見は、認知症の人の機能向上のためには、運動療法のみより、対象者の状態に応じた多様な介入の選択肢を持つことが重要であることを示唆している。

Ⅷ. 今後の課題

認知症の予防や進行抑制ができる明確な方法は明示されていないが、発症遅延を実現できる可能性がある介入として運動があげられる。運動する機会を担保する社会的ネットワークを構築し、高齢者が社会参加できる場を創出していくことが、認知症者の機能保持や認知症予防を実現するために重要であろう。今後は介入内容のみではなく、介入期間、頻度、強度、介入方法の組み合わせなど、実際に活動処方するために必要な知見を集積する必要がある。なお、研究として、十分な介入期間と量を担保

して効果があったとする結果を出しても、実際に社会実装される際に不十分な状態で予防対策が行われれば効果的な取り組みになるとは考えにくい。現状においては運動療法を受けることのできる機会は限定的であり、費用対効果を含めた長期的な分析をすることで、研究成果と社会実装との乖離を解消していく必要がある。

文 献

- 1) NICE guideline : Dementia, disability and frailty in later life - mid-life approaches to delay or prevent onset. 2015; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng16>.
- 2) Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA: Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci.* 2007; 30(9): 464-472.
- 3) Rolland Y, Abellan van Kan G, Vellas B.: Physical activity and Alzheimer's disease: from prevention to therapeutic perspectives. *J Am Med Dir Assoc.* 2008; 9(6): 390-405.
- 4) Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et al.: Aerobic exercise improves cognition for older adults with glucose intolerance, a risk factor for Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2010; 22(2): 569-579.
- 5) Reyna SM, Tantiwong P, Cersosimo E, Defronzo RA, Sriwijitkamol A, Musi N.: Short-term exercise training improves insulin sensitivity but does not inhibit inflammatory pathways in immune cells from insulin-resistant subjects. *J Diabetes Res.* 2013; 2013: 107805.
- 6) Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW: Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 557-562.
- 7) De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, et al.: Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(6): 1971-1976.
- 8) Rensink AA, Otte-Holler I, de Boer R, et al.: Insulin inhibits amyloid beta-induced cell death in cultured human brain pericytes. *Neurobiol Aging.* 2004; 25(1): 93-103.
- 9) Lee CC, Kuo YM, Huang CC, Hsu KS: Insulin rescues amyloid beta-induced impairment of hippocampal long-term potentiation. *Neurobiol Aging* 2009; 30(3): 377-387.
- 10) Lu B, Nagappan G, Guan X, Nathan PJ, Wren P.: BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurosci.* 2013; 14(6): 401-416.
- 11) Nagahara AH, Merrill DA, Coppola G, et al.: Neuroprotective effects of brain-derived neurotrophic factor in rodent and primate models of Alzheimer's disease. *Nat Med.* 2009; 15(3): 331-337.
- 12) Scheff SW, Price DA, Schmitt FA, Mufson EJ: Hippocampal synaptic loss in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiology of aging.* 2006; 27(10): 1372-1384.

- 13) Frisoni GB, Fox NC, Jack CR, Jr., Scheltens P, Thompson PM: The clinical use of structural MRI in Alzheimer disease. *Nature reviews Neurology*. 2010; 6(2): 67-77.
- 14) Rodrigue KM, Raz N.: Shrinkage of the entorhinal cortex over five years predicts memory performance in healthy adults. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2004; 24(4): 956-963.
- 15) Murphy EA, Holland D, Donohue M, et al.: Six-month atrophy in MTL structures is associated with subsequent memory decline in elderly controls. *Neuroimage*. 2010; 53(4): 1310-1317.
- 16) 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(10):2297-2304.
- 17) Fjell AM, McEvoy L, Holland D, Dale AM, Walhovd KB, Alzheimer's Disease Neuroimaging I.: Brain changes in older adults at very low risk for Alzheimer's disease. *J Neurosci*. 2013; 33(19): 8237-8242.
- 18) Swain RA, Harris AB, Wiener EC, et al.: Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 2003; 117(4): 1037-1046.
- 19) Burdette JH, Laurienti PJ, Espeland MA, et al.: Using network science to evaluate exercise-associated brain changes in older adults. *Frontiers in aging neuroscience* 2010; 2: 23.
- 20) Pereira AC, Huddleston DE, Brickman AM, et al.: An in vivo correlate of exercise-induced neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(13): 5638-5643.
- 21) Kang H, Schuman EM: Long-lasting neurotrophin-induced enhancement of synaptic transmission in the adult hippocampus. *Science* 1995; 267(5204): 1658-1662.
- 22) Figurov A, Pozzo-Miller LD, Olafsson P, Wang T, Lu B.: Regulation of synaptic responses to high-frequency stimulation and LTP by neurotrophins in the hippocampus. *Nature* 1996; 381(6584): 706-709.
- 23) Schindowski K, Belarbi K, Buee L.: Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav*. 2008; 7 Suppl 1: 43-56.
- 24) Ghosh A, Carnahan J, Greenberg ME: Requirement for BDNF in activity-dependent survival of cortical neurons. *Science* 1994; 263(5153): 1618-1623.
- 25) Lindholm D, Carroll P, Tzimagiogi G, Thoenen H.: Autocrine-paracrine regulation of hippocampal neuron survival by IGF-1 and the neurotrophins BDNF, NT-3 and NT-4. *Eur J Neurosci*. 1996; 8(7): 1452-1460.
- 26) Santos RV, Tufik S, De Mello MT: Exercise, sleep and cytokines: is there a relation? *Sleep Med Rev*. 2007; 11(3): 231-239.
- 27) Zagaar M, Dao A, Levine A, Alhaidar I, Alkadhi K.: Regular exercise prevents sleep deprivation associated impairment of long-term memory and synaptic plasticity in the CA1 area of the hippocampus. *Sleep* 2013; 36(5): 751-761.

- 28) King AC, Oman RF, Brassington GS, Bliwise DL, Haskell WL: Moderate-intensity exercise and self-rated quality of sleep in older adults. A randomized controlled trial. *Jama* 1997; 277(1): 32-37.
- 29) Sherrill DL, Kotchou K, Quan SF: Association of physical activity and human sleep disorders. *Arch Intern Med.* 1998; 158(17): 1894-1898.
- 30) Naylor E, Penev PD, Orbeta L, et al.: Daily social and physical activity increases slow-wave sleep and daytime neuropsychological performance in the elderly. *Sleep* 2000; 23(1): 87-95.
- 31) Meguro K, Ueda M, Yamaguchi T, et al.: Disturbance in daily sleep/wake patterns in patients with cognitive impairment and decreased daily activity. *J Am Geriatr Soc.* 1990; 38(11): 1176-1182.
- 32) Attarian HP, Brown KM, Duntley SP, Carter JD, Cross AH: The relationship of sleep disturbances and fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2004; 61(4): 525-528.
- 33) Chaudhuri A, Behan PO: Fatigue in neurological disorders. *Lancet* 2004; 363(9413): 978-988.
- 34) Thomas KS, Motivala S, Olmstead R, Irwin MR: Sleep depth and fatigue: role of cellular inflammatory activation. *Brain Behav Immun.* 2011; 25(1): 53-58.
- 35) Avlund K, Vass M, Hendriksen C. Onset of mobility disability among community-dwelling old men and women. The role of tiredness in daily activities. *Age and Ageing.* 2003; 32(6): 579-584.
- 36) Avlund K, Damsgaard MT, Sakari-Rantala R, Laukkanen P, Schroll M.: Tiredness in daily activities among nondisabled old people as determinant of onset of disability. *J Clin Epidemiol.* 2002; 55(10): 965-973.
- 37) Gelber RP, Petrovitch H, Masaki KH, et al.: Lifestyle and the risk of dementia in Japanese-american men. *J Am Geriatr Soc.* 2012; 60(1): 118-123.
- 38) Colcombe S, Kramer AF: Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci.* 2003; 14(2): 125-130.
- 39) Weuve J, Kang JH, Manson JE, Breteler MM, Ware JH, Grodstein F: Physical activity, including walking, and cognitive function in older women. *Jama* 2004; 292(12): 1454-1461.
- 40) Dai CT, Chang YK, Huang CJ, Hung TM: Exercise mode and executive function in older adults: an ERP study of task-switching. *Brain Cogn.* 2013; 83(2): 153-162.
- 41) Arvidson E, Borjesson M, Ahlborg G, Jr., Lindegard A, Jonsdottir IH: The level of leisure time physical activity is associated with work ability-a cross sectional and prospective study of health care workers. *BMC Public Health* 2013; 13: 855.
- 42) Ip EH, Church T, Marshall SA, et al.: Physical activity increases gains in and prevents loss of physical function: results from the lifestyle interventions and independence for elders pilot study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2013; 68(4): 426-432.
- 43) Cress ME, Buchner DM, Questad KA, Esselman PC, deLateur BJ, Schwartz RS:

Exercise: effects on physical functional performance in independent older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999; 54(5): M242-248.

44) Hunter GR, McCarthy JP, Bamman MM: Effects of resistance training on older adults. *Sports Med.* 2004; 34(5): 329-348.

45) Tudor-Locke C, Jones R, Myers AM, Paterson DH, Ecclestone NA: Contribution of structured exercise class participation and informal walking for exercise to daily physical activity in community-dwelling older adults. *Res Q Exerc Sport.* 2002; 73(3): 350-356.

46) James BD, Boyle PA, Bennett DA, Buchman AS: Total daily activity measured with actigraphy and motor function in community-dwelling older persons with and without dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2012; 26(3): 238-245.

47) Avlund K.: Fatigue in older adults: an early indicator of the aging process? *Aging Clin Exp Res.* 2010; 22(2): 100-115.

48) Moss-Morris R, Sharon C, Tobin R, Baldi JC: A randomized controlled graded exercise trial for chronic fatigue syndrome: outcomes and mechanisms of change. *J Health Psychol.* 2005; 10(2): 245-259.

49) Bridle C, Spanjers K, Patel S, Atherton NM, Lamb SE: Effect of exercise on depression severity in older people: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2012; 201(3): 180-185.

50) Sjosten N, Kivela SL: The effects of physical exercise on depressive symptoms

among the aged: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006; 21(5): 410-418.

51) Jorm AF: Is depression a risk factor for dementia or cognitive decline? A review. *Gerontology* 2000; 46(4): 219-227.

52) Gao Y, Huang C, Zhao K, et al.: Depression as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28(5): 441-449.

53) Musick MA, Wilson J.: Volunteering and depression: the role of psychological and social resources in different age groups. *Soc Sci Med.* 2003; 56(2): 259-269.

54) Luanaigh CO, Lawlor BA: Loneliness and the health of older people. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008; 23(12): 1213-1221.

55) Wang HX, Karp A, Winblad B, Fratiglioni L.: Late-life engagement in social and leisure activities is associated with a decreased risk of dementia: a longitudinal study from the Kungsholmen project. *Am J Epidemiol.* 2002; 155(12): 1081-1087.

56) Glass TA, de Leon CM, Marottoli RA, Berkman LF: Population based study of social and productive activities as predictors of survival among elderly Americans. *BMJ* 1999; 319(7208): 478-483.

57) Karp A, Paillard-Borg S, Wang HX, Silverstein M, Winblad B, Fratiglioni L.: Mental, physical and social components in leisure activities equally contribute to decrease dementia risk. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2006; 21(2): 65-73.

58) Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, Maytan M, Winblad B.: Influence of social

- network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000; 355(9212): 1315-1319.
- 59) Fratiglioni L, Paillard-Borg S, Winblad B.: An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia. *Lancet Neurol.* 2004; 3(6): 343-353.
- 60) James BD, Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA: Late-life social activity and cognitive decline in old age. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011; 17(6): 998-1005.
- 61) Baer LH, Tabri N, Blair M, Bye D, Li KZ, Pushkar D.: Longitudinal associations of need for cognition, cognitive activity, and depressive symptomatology with cognitive function in recent retirees. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 2013; 68(5): 655-664.
- 62) Lee CT, Yeh CJ, Lee MC, et al.: Leisure activity, mobility limitation and stress as modifiable risk factors for depressive symptoms in the elderly: results of a national longitudinal study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012; 54(2): e221-229.
- 63) Krpan KM, Kross E, Berman MG, Deldin PJ, Askren MK, Jonides J.: An everyday activity as a treatment for depression: the benefits of expressive writing for people diagnosed with major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2013; 150(3): 1148-1151.
- 64) McAuley E, Jerome GJ, Marquez DX, Elavsky S, Blissmer B.: Exercise self-efficacy in older adults: social, affective, and behavioral influences. *Ann Behav Med.* 2003; 25(1): 1-7.
- 65) Bandura A.: Social cognitive theory: an agentic perspective. *Annu Rev Psychol.* 2001; 52: 1-26.
- 66) Perkins JM, Multhaup KS, Perkins HW, Barton C.: Self-efficacy and participation in physical and social activity among older adults in Spain and the United States. *Gerontologist* 2008; 48(1): 51-58.
- 67) Holahan CK, Holahan CJ: Self-efficacy, social support, and depression in aging: a longitudinal analysis. *J Gerontol.* 1987; 42(1): 65-68.
- 68) Laurin D, Verreault R, Lindsay J, MacPherson K, Rockwood K.: Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol.* 2001; 58(3): 498-504.
- 69) Larson EB, Wang L, Bowen JD, et al.: Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med.* 2006; 144(2): 73-81.
- 70) Podewils LJ, Guallar E, Kuller LH, et al.: Physical activity, APOE genotype, and dementia risk: findings from the Cardiovascular Health Cognition Study. *Am J Epidemiol.* 2005; 161(7): 639-651.
- 71) Middleton LE, Yaffe K.: Targets for the prevention of dementia. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2010; 20(3): 915-924.
- 72) Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al.: Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108(7): 3017-3022.

- 73) Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P, Beattie BL, Ashe MC, Handy TC: Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2010; 170(2): 170-178.
- 74) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al.: A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PloS One* 2013; 8(4): e61483.
- 75) Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et al.: Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300(9): 1027-1037.
- 76) Gates N, Fiatarone Singh MA, Sachdev PS, Valenzuela M: The effect of exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2013; 21(11): 1086-1097.
- 77) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, et al.: Effects of multicomponent exercise on cognitive function in older adults with amnesic mild cognitive impairment: a randomized controlled trial. *BMC neurology* 2012; 12: 128.
- 78) Strohle A, Schmidt DK, Schultz F, et al.: Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23(12): 1234-1249.
- 79) Ngandu T, Lehtisalo J, Solomon A, et al.: A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385(9984): 255-2263.
- 80) Lam LC, Chan WC, Leung T, Fung AW, Leung EM: Would older adults with mild cognitive impairment adhere to and benefit from a structured lifestyle activity intervention to enhance cognition?: a cluster randomized controlled trial. *PLoS One* 2015; 10(3): e0118173.
- 81) Lam LC, Chau RC, Wong BM, et al.: A 1-year randomized controlled trial comparing mind body exercise (Tai Chi) with stretching and toning exercise on cognitive function in older Chinese adults at risk of cognitive decline. *J Am Med Dir Assoc.* 2012; 13(6): 568 e515-520.
- 82) Sink KM, Espeland MA, Castro CM, et al.: Effect of a 24-Month Physical Activity Intervention vs Health Education on Cognitive Outcomes in Sedentary Older Adults: The LIFE Randomized Trial. *JAMA* 2015; 314(8): 781-790.
- 83) de Souto Barreto P, Demougeot L, Vellas B, Rolland Y.: Exercise Training for Preventing Dementia, Mild Cognitive Impairment, and Clinically Meaningful Cognitive Decline: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018; 73(11): 1504-1511.
- 84) Forbes D, Thiessen EJ, Blake CM, Forbes SC, Forbes S.: Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database*

Syst Rev. 2013; (12): CD006489.

85) Forbes D, Forbes SC, Blake CM, Thiessen EJ, Forbes S.: Exercise programs for people with dementia. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (4): CD006489.

86) Olazaran J, Reisberg B, Clare L, et al.: Nonpharmacological therapies in Alzheimer's disease: a systematic review of efficacy. Dementia and geriatric cognitive disorders 2010; 30(2): 161-178.